

**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA – UnB
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
ORIENTADOR: PROF. DR. PAULO TAVARES**

NEILA ANDERS AIDAR

**MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL EM
PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM
DESSATURAÇÃO NO SONO**

**BRASÍLIA-DF
2008**

NEILA ANDERS AIDAR

**MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL EM
PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM
DESSATURAÇÃO NO SONO**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre, pelo curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Tavares

**Brasília-DF
2008**

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

NEILA ANDERS AIDAR

**MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL EM
PORTADORES DE DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA COM
DESSATURAÇÃO NO SONO**

Dissertação de Mestrado apresentada como requisito parcial à obtenção do título de Mestre, pelo curso de Pós-Graduação em Ciências Médicas da Universidade de Brasília.

Brasília, 31 de julho de 2008.

Banca examinadora

Orientador – Prof. Dr. Paulo Tavares

Membro da banca – Prof. Dr. Luiz Roberto Leite da Silva

Membro da banca – Prof. Dr. Fábio Ferreira Amorim

Suplente – Prof. Dr. César Augusto Melo e Silva

AGRADECIMENTOS

– Ao meu orientador e sua esposa, Professores Dr. Paulo Tavares e Marilene Tavares, por todo aprendizado pessoal e científico que recebi e levarei por toda a minha vida.

– Aos meus pais, pelo exemplo de vida e dedicação permanentes.

– Aos meus irmãos Nídia, Cezar e Jorge pelo carinho e apoio sempre presentes.

– Aos colegas e amigos Pedro Nery, Sueli Falcão, Marcela Mihessen, Ronaldo Castrioto, Selma Kuckelhauz e, especialmente, Márcio Alberto Silva, o qual permitiu que eu compartilhasse com os pacientes de sua dissertação na realização desta.

– À equipe do Serviço de Pneumologia e do Laboratório do Sono do HUB; em especial ao Professor Carlos Alberto de Assis Viegas, pela disponibilização de dados do Laboratório.

– À Clínica Cardiológica Bip-Coração e, especialmente, à Maria José (Duda), pelo apoio na realização dos exames cardiológicos.

– Aos componentes da Banca Examinadora: Dr. Luiz Roberto Leite, Dr. Fábio Amorim e Dr. César Augusto, por disponibilizarem tempo para a análise crítica deste Estudo, contribuindo assim no seu aperfeiçoamento.

– A todos os pacientes que voluntariamente abriram mão de seus afazeres e se dispuseram a contribuir com este estudo.

– Ao Criador e Senhor de todas as coisas, pelas quais a ciência existe.

“A mente que se abre a uma nova idéia
jamais voltará ao seu tamanho original.”

Albert Einstein

RESUMO

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica com Dessaturação no Sono.

Introdução: A hipoxemia no período de sono pode alterar a pressão arterial por mecanismo de ativação simpática. Poucos estudos mostram as variações da pressão arterial em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e dessaturação no sono não causada por apnéia.

Objetivos: Analisar variações da pressão arterial em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica e dessaturação no sono, não causada por apnéia.

Métodos: Treze pacientes com DPOC foram submetidos à espirometria, gasometria arterial, polissonografia e MAPA de 24 horas para avaliar as variações pressóricas. Quatorze pacientes não portadores de DPOC (grupo controle), foram submetidos à espirometria, oximetria diurna, noturna e monitorização ambulatorial da pressão arterial de 24 horas. As análises da pressão arterial foram feitas tanto na vigília quanto no sono. Os dois grupos foram constituídos por pacientes sem antecedentes hipertensivos e não portadores de hipertensão de consultório.

Resultados: Os dois grupos eram semelhantes em relação à idade, altura, peso e índice de massa corporal. Houve diferença significativa ($p < 0,05$) entre os valores pressóricos nos períodos de descenso do sono, vigília, sono, 24 horas e matutino. Observou-se descenso do sono atenuado no grupo DPOC: 4,38% e 6,0%, respectivamente para valores sistólicos e diastólicos, enquanto o grupo controle apresentou descenso fisiológico de 14,0 % e 16,21%. As médias sistólicas em vigília foram maiores no grupo DPOC do que no grupo controle: PAS= 132,69±12,61 mmHg no grupo DPOC e PAS=120,29±10,20 mmHg no grupo controle(P=0,009). Em vigília não foram observadas diferenças significativas nas médias de PAD. No período de sono, os valores de PAS se mostraram maiores no grupo DPOC com valores médios de; PAS= 126,46±10,76 mmHg e PAD= 70,77±6,92 mmHg.No grupo controle; médias de PAS=103,86±13,6 mmHg(P=0,0001) e PAD= 62,14±10,07 mmHg (P=0,016). Os valores médios aferidos em 24 horas demonstraram diferença significativa apenas em PAS (P=0,002) entre os dois grupos; com PAS = 131,15±11,53 mmHg e PAD= 74,62±7,30 mmHg.No grupo controle as médias de 24horas foram; PAS=116,79±10,18 mmHg e PAD= 71,00±10,17 mmHg . No período

matutino, os valores médios de PAS e PAD foram estatisticamente maiores no grupo DPOC, com PAS=138,85±13,10mmHg e PAD=81,58±10,78mmHg.No grupo controle PAS=113,93±9,35 mmHg(P=0,0001) e PAD=67,36±11,53 mmHg(P= 0,004) .

Conclusões: Os resultados da pressão arterial sistólica e diastólica se mostraram maiores no grupo DPOC do que no grupo controle. A significância desta afirmação ocorreu em todos os períodos aferidos, exceto em níveis diastólicos na vigília, valores máximos de PAD no sono e média de PAD nas 24horas. Neste estudo, pode-se concluir, então, que o grupo portador de DPOC com dessaturação no sono possui níveis de pressão arterial maiores que o grupo controle.

Palavras-chave: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial, Descenso do sono, Doença pulmonar obstrutiva crônica, Dessaturação no sono.

ABSTRACT

Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease with Sleep Desaturation

Introduction: *The hypoxemia during the sleep period can, by a sympathetic activation mechanism, change the blood pressure. Few studies show the alterations of the blood pressure, during the sleep period, in chronic obstructive pulmonary disease patients that do not have sleep apnea, but do desaturate during this period.*

Objective: *To analyze the arterial pressure variation in chronic obstructive pulmonary diseased patients that have nocturnal desaturation, not caused by apnea.*

Methods: *Thirteen chronic obstructive pulmonary diseased patients were submitted to spirometry, arterial gasometry, polysomnography and a 24-hour Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM) to evaluate the pressure variations. Fourteen patients who do not have the chronic obstructive pulmonary disease were submitted to spirometry, to oxymetry and to a 24-hour arterial pressure ambulatory monitoring. The arterial pressure analyses were made both in vigil and in sleep time. Both groups consisted of patients without hypertensive antecedents.*

Results: *The two groups were similar in terms of age, height, weight and body mass index. There was a significant difference ($p < 0,05$) among the pressure parameters in the vigil, sleep, 24-hour and sleep “dipper” periods. There was a drop in the sleep “dipper” in COPD group: 4.38% and 6.0% respectively for systolic and diastolic values, while the control group showed physiological sleep “dipper” of 14.0% and 16.21%. The average systolic in vigil were higher in COPD group than in the control group: SBP = 132.69 ± 12.61 mmHg in COPD group and SBP = 120.29 ± 10.20 mmHg in the control group, with $P = 0009$. There were no significant differences in mean DBP in vigil. During sleep period, the average SBP were higher in COPD group than in the control group, with values of SBP = 126.46 ± 10.76 mmHg and DBP = 70.77 ± 6.92 mmHg in COPD group and SBP = 103.86 ± 13.6 mmHg and DBP = 62.14 mm Hg in the control group with $P = 0.0001$ in SBP and $P = 0016$ in DBP. The average values measured in 24 hours showed significant difference only in SBP ($P = 0002$) among the two groups: COPD group with SBP = 131.15 ± 11.53 mm Hg and DBP = 74.62 ± 7.30 mmHg, and control group with averages of 116.79 ± 10.18 mmHg in SBP and 71.00 ± 10.17 mmHg in diastolic blood pressure. In the morning*

period, the average values of SBP and DBP were statistically higher in the COPD group, as $SBP = 138.85 \pm 13.10$ mmHg and $DBP = 81.58 \pm 10.78$ mmHg in COPD group and $SBP = 113.93 \pm 9.35$ mmHg and $DBP = 67.36 \pm 11.53$ mmHg in the control group ($P = 0.0001$ for SBP and $P = 0.004$ for DBP).

Conclusion: The systolic and diastolic arterial pressure results were higher in the COPD group than in the control group. The significance of this statement has occurred during all the surveyed periods, except in the vigil and in the 24 hours for the diastolic pressure levels. In this study, it can be concluded that the COPD carrier group with nocturnal desaturation has arterial pressure levels higher than the control group.

Keywords: Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Sleep Dipper. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Sleep Desaturation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Diagrama esquemático dos eletrodos para a tomada do EEG, EOG e EMG (adaptado de RECHTSCHAFFEN A. <i>et al</i> ¹¹¹),	50
Figura 2 – Arquitetura do sono fisiológico em adulto jovem (KANDEL <i>et al.</i> , 2001).....	53
Figura 3 – Características dos diversos estágios do sono em adulto jovem saudável (modificado de Carskadon e Dement, 1994) ¹⁰²	57
Figura 4 – Sono fisiológico: características principais das fases REM e não-REM (extraído de www.pediatriasaopaulo.usp.br , Yasuhiko Okay).....	58
Figura 5 – Classificação espirométrica da DPOC (adaptado de GOLD - Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006).....	67
Figura 6 – Distribuição das medidas antropométricas por grupo.....	88
Figura 7 – Distribuição do descenso noturno sistólico e diastólico por grupo	91
Figura 8 – Distribuição da Pressão Arterial Sistólica em vigília por grupo – Valores médios, mínimos e máximos	91
Figura 9 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica em vigília por grupo - Valores médios, mínimos e máximos	92
Figura 10 – Distribuição da Pressão Arterial Sistólica durante o sono por grupo - Valores médios, mínimos e máximos	92
Figura 11 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica durante o sono por grupo - Valores médios, mínimos e máximos.....	93
Figura 12 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica nas 24 horas por grupo - Valores médios	93
Figura 13 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica no período matutino por grupo - Valores médios	94
Figura 14 – Valores médios da Pressão Arterial Sistólica por grupo e período - (* Diferença Significativa a 5%)	95
Figura 15 – Valores médios da Pressão Arterial Diastólica por grupo e período - (* Diferença Significativa a 5%)	95
Figura 16 – Saturação mínima atingida no período de sono por grupo.....	96
Figura 17 – T90 nos grupos controle e DPOC	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dimensões aceitáveis da bolsa de borracha para braços de diferentes tamanhos.....	28
Tabela 2 – Parâmetros de normalidade da MAPA	31
Tabela 3 – Classificação das freqüências cerebrais	50
Tabela 4 – Regras para o Estagiamento do Sono.....	55
Tabela 5 – Estatísticas das medidas antropométricas nos dois grupos.....	75
Tabela 6 – Estatísticas das medidas pressométricas nos dois grupos	90
Tabela 7 – Estatísticas das medidas oximétricas nos dois grupos	96

LISTA DE ABREVIATURAS

%EΔ	Percentagem do TTS em estágios 3 e 4
%REM	Percentagem do TTS em sono REM
AAMI	<i>Association for the Advancement of Medical Instrumentation</i>
A1AT	Alfa1-Antitripsina
AC	Apnéia central
AM	Apnéia mista
AO	Apnéia obstrutiva
AT1	Angiotensina 1
AT2	Angiotensina 2
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
BHS	<i>British Hypertension Society</i>
CO ₂	Dióxido de carbono
CRF	Capacidade residual funcional
CVF	Capacidade vital forçada
Desp	Número de despertares
DLco	Difusão Pulmonar de Monóxido de Carbono
DM	Diabete Melito
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
DRF	Fator de relaxamento derivado do endotélio
ECG	Eletrocardiograma
EDHF	Fator hiperpolarizante derivado do endotélio
EEG	Eletroencefalograma
EfS	Eficiência do sono
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletrooculografia

FC	Frequência cardíaca
FCM	Freqüência cardíaca media
FCNREM	Freqüência cardíaca durante o sono NREM
FCREM	Freqüência cardíaca durante o sono REM
FMEM	Fluxo médio expiratório máximo
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HJB	Hipertensão do Jaleco Branco
HO	Hipopnéia obstrutiva
HUB	Hospital Universitário de Brasília
IAH (eventos/h)	Índice apnéia-hipopnéia
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IDR	Indice de Disturbios Respiratorios
IgA	Imunoglobulina A
IMC (Kg/m ²)	Índice de massa corporal
LatREM	Latência de sono REM
Lat	Latência de sono
LOC	<i>Left Outer Canthus</i>
M	Metros
MAPA	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial
MC	Movimentos corporais
MD	Micro despertares
ME	Mudança de estágio
MP	Movimentos de pernas
MRPA	Monitorização Residencial da Pressão Arterial
MVO ₂	Consumo de Oxigênio pelo músculo cardíaco
NO	Oxido nítrico

NREM	<i>Nonrapid eye movement</i>
NTS	<i>Núcleo do trato solitário</i>
O ₂	Oxigênio
PA (mmHg)	<i>Pressão arterial</i>
PaCO ₂ (mmHg)	Pressão parcial de gás carbônico em sangue arterial
PAM (mmHg)	Pressão arterial média
PaO ₂ (mmHg)	Pressão parcial de oxigênio em sangue arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
pH	Potencial hidrogênico
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PGI ₂	Prostaciclina
PSG	Polissonografia
PTS (min)	Período total do sono
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
ROC	<i>Right Outer Canthus</i>
SaO ₂	Saturação arterial de oxigênio
SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SATmínima (%)	Menor saturação da hemoglobina atingida durante apnéia
SEM	<i>Slow Eye Movement</i>
SNA	Sistema nervoso autônomo
SpO ₂ (%)	Saturação da hemoglobina pelo oxigênio aferida por oximetria de pulso
SPSS	<i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
T ₉₀ (%)	Porcentagem de sono com saturação de hemoglobina menor que 90%
TFEM	Taxa de fluxo expiratório máximo
TPS	Tempo de período de sono

TRon	Tempo de ronco
TTR (min)	Tempo total de registro
TTS (min)	Tempo total de sono
UnB	Universidade de Brasília
VEF1 (ml)	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF1%	Percentual do volume expiratório forçado no primeiro segundo em relação ao valor predito
VEF1/CVF%	Índice de Tiffenau
VR	Volume residual

SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO	20
2.	REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	22
2.1.	Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial – MAPA (Histórico).....	23
2.2.	Conceitos Básicos	23
2.3.	Principais Indicações para o uso da MAPA.....	24
2.3.1.	Quanto às Indicações do uso da MAPA.....	24
2.4.	Principais Vantagens para o uso da MAPA.....	25
2.5.	Aferição Pressórica por Métodos Auscultatórios e Oscilométricos.....	25
2.5.1.	Método Auscultatório.....	26
2.5.2.	Método Oscilométrico.....	26
2.6.	Registro Ambulatorial da Pressão Arterial – Normas de Validação.....	27
2.7.	Métodos, Técnicas e Equipamentos em MAPA	28
2.8.	Orientações para Realização da MAPA	29
2.9.	Protocolo para Realização da MAPA	29
2.10.	Reprodutibilidade do Método.....	30
2.11.	Variabilidade da Pressão Arterial	30
2.12.	Crítérios para Caracterização dos Valores de Normalidade em MAPA....	31
2.13.	Aceitabilidade da MAPA	32
2.14.	Vantagens do uso da MAPA	32
2.15.	Principais Limitações da MAPA.....	32
2.16.	Situações Especiais de Medida da Pressão Arterial	33
2.16.1.	Medida da Pressão Arterial em Idosos.....	33
2.16.2.	MAPA em Portadores de Disautonomia e Diabete Melito	34
2.17.	Regulação da Pressão Arterial	35
2.17.1.	Controle Neural da PA.....	35
2.17.2.	Controle Humoral da PA.....	36
2.18.	Variações da Pressão Arterial em 24 horas	37
2.18.1.	PA nos Normotensos.....	37
2.18.2.	Hipertensão do Avental Branco	37
2.18.3.	Efeito do Avental Branco	37
2.18.4.	Hipertensão Mascarada	38
2.18.5.	Hipotensão Ortostática	38

2.18.6.	Hipertensão Episódica ou Paroxística	38
2.19.	Padrões da MAPA na Hipertensão Arterial com Diagnóstico Prévio	39
2.19.1.	Hipertensão Sistólica Isolada	39
2.19.2.	Hipertensão Arterial Sisto-diastólica.....	39
2.19.3.	Hipertensão Arterial com Descenso do Sono Fisiológico (Padrão Dipper).....	39
2.19.4.	Hipertensão Arterial sem Descenso do Sono Fisiológico	40
2.19.4.1.	Padrão Não-Dipper.....	40
2.19.4.2.	Padrão Extreme Dipper	40
2.19.4.3.	Padrão Reverse-Dipper	40
2.20.	Descenso do Sono	41
2.21.	Elevação Abrupta da PA em Período Matutino	41
2.22.	Fatores Associados a Lesões em Órgãos-alvo	42
2.23.	Valor Prognóstico da Elevação Súbita Tensional em Período Matutino.....	43
2.24.	Comparação da Pressão Arterial de 24 horas em Tabagistas e Não-Tabagistas.....	43
2.25.	Sono e Pressão Arterial.....	44
2.25.1.	O período “NÃO-REM” (“período sem sonhos”)	44
2.25.2.	Período “REM” (Movimentos Oculares Rápidos).....	44
2.26.	Variação dos Níveis Tensionais em Vigília e Sono após o Advento da MAPA	45
2.27.	Descenso do Sono e Sistema Nervoso Simpático	47
2.28.	Sono	48
2.28.1.	Monitorização	49
2.28.1.1.	O Eletroencefalograma – EEG	49
2.28.1.2.	Eletro-oculograma – EOG	51
2.28.1.3.	Eletromiograma – EMG	51
2.28.2.	O Registro Polissonográfico	52
2.28.3.	O Padrão de Estagiamento	53
2.28.3.1.	Acordado	53
2.28.3.2.	Sono NREM	53
2.28.3.3.	Sono REM	54
2.29.	Sono Fisiológico em Adulto Jovem.....	56
2.30.	O Sono Fisiológico no Idoso.....	58

2.31.	O Hipnograma	59
2.32.	Os Distúrbios do Sono.....	59
2.33.	Fisiologia Respiratória e Sono.....	60
2.34.	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC	61
2.34.1.	Definição	61
2.34.2.	Epidemiologia	62
2.34.3.	Fatores de risco.....	63
2.34.4.	Histopatologia.....	63
2.34.5.	Quadro Clínico.....	64
2.34.6.	Diagnóstico.....	64
2.34.7.	Classificação	65
2.34.8.	Tratamento	67
2.34.9.	Distúrbios Respiratórios do Sono e DPOC	68
3.	OBJETIVOS.....	71
3.1.	Geral.....	72
3.2.	Específicos	72
4.	PACIENTES E MÉTODOS	73
4.1.	Tipo de estudo.....	74
4.2.	População estudada.....	74
4.2.1.	Critérios de inclusão	74
4.2.1.1.	Descrição das Variáveis Antropométricas nos Grupos Estudados (Apêndice II)	75
4.2.2.	Critérios de exclusão	75
4.3.	Aspectos Éticos.....	76
4.4.	Delineamento do estudo.....	76
4.4.1.	Avaliação dos pacientes.....	76
4.4.2.	Ordenamento na realização dos exames nos dois grupos.....	78
4.4.2.1.	Espirometria: Realizada nos Grupos DPOC e Controle	78
4.4.2.2.	Gasometria Arterial: Realizada no Grupo DPOC.....	79
4.4.2.3.	Polissonografia: Realizada no Grupo DPOC.....	79
4.4.2.4.	Análise Oximétrica no Grupo Controle durante o sono	83
4.4.2.4.1.	Parâmetros de Análise à Oximetria no Sono.....	83
4.4.3.	MAPA de 24h: Realizada nos Grupos DPOC e Controle	84
4.5.	Financiamento.....	86

4.6.	Análise Estatística	86
5.	RESULTADOS	87
5.1.	Pacientes Excluídos	88
5.2.	Pacientes do Estudo: Grupos DPOC e Controle	88
5.2.1.	Variáveis Espirométricas nos Grupos DPOC e Controle	89
5.2.2.	Variáveis Gasométricas no Grupo DPOC	89
5.2.3.	Variáveis Polissonográficas no Grupo DPOC	89
5.2.4.	Descrição das Variáveis Estatísticas da MAPA nos dois Grupos.....	89
6.	DISCUSSÃO	97
6.1.	Pacientes Excluídos	98
6.2.	Pacientes Estudados	98
6.2.1.	Variáveis Demográficas.....	98
6.2.2.	Variáveis Espirométricas e Gasométricas	98
6.2.3.	Variáveis Polissonográficas.....	99
6.2.4.	Variáveis Pressóricas na MAPA	100
6.2.4.1.	Descenso do Sono	100
6.2.4.2.	PA em Vigília.....	102
6.2.4.3.	PA no Sono	102
6.2.4.4.	PA Média nas 24 horas	103
6.2.4.5.	PA no Período Matutino	104
6.2.5.	Parâmetros Avaliados à Oximetria e à Polissonografia.....	105
6.3.	Limitações do Estudo	107
7.	CONCLUSÕES	109
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	111
	APÊNDICES	127
	APÊNDICE I.....	128
	APÊNDICE II.....	129
	ANEXO	131
	ANEXO I	132

1. INTRODUÇÃO

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) é atualmente a quarta causa de mortalidade, cuja principal complicação correlaciona-se a eventos cardiovasculares^{1,2,3}. Dados recentes de Sin D.D. *et al.* demonstram que, no período de cinco anos, 48% das internações de pacientes com DPOC ocorreram por complicações cardiovasculares e que, independente do gênero, idade e presença de tabagismo, a DPOC duplica o risco cardiovascular^{1,2}. Os fatores que relacionam a DPOC aos eventos cardiovasculares ainda não estão totalmente esclarecidos. Estudos demonstram que a inflamação sistêmica crônica e distúrbios da regulação neuro-humoral possam estar envolvidos³⁻⁷, tais estudos sugerem que pacientes portadores de DPOC cursam com disautonomia, caracterizada por hiperatividade simpática e redução do tônus vagal.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é doença de alta prevalência na população mundial^{8,9}. A prevalência de HAS aumenta com a elevação da faixa etária⁹. Na faixa etária entre 60 e 69 anos, mais de 50% é acometida por HAS. Na faixa etária acima de 70 anos, a prevalência de HAS aumenta para 75%. A mortalidade por doença cardiovascular aumenta com a elevação da pressão arterial^{9,10}.

A literatura que correlaciona níveis pressóricos em indivíduos portadores de DPOC^{11,12} evidencia a necessidade de novos estudos para elucidação das variáveis pressóricas na vigência de dessaturação no sono e, sobretudo, as repercussões em órgãos-alvo. A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é o método diagnóstico que permite essa análise, possibilitando o conhecimento do perfil de variação da pressão arterial em vigília e no sono^{13,14}.

O objetivo deste estudo é avaliar a pressão arterial nas 24 horas, mediante análise das variáveis da MAPA, nos pacientes com DPOC com dessaturação no sono, não causada por apnéia.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial – MAPA (Histórico)

Em 1733, o Reverendo Stephen Hales⁸ observou a característica oscilatória da coluna sanguínea, ao introduzir uma cânula de vidro na artéria de uma égua. Este fato evidenciou a variabilidade da pressão arterial.

Em 1898, Hill L.¹⁴ registrou a variação circadiana, onde descreveu a variabilidade diurna e redução tensional no sono.

Em 1905, foi descrito método para aferição tensional, por Riva-Rocci¹⁵, baseado na ausculta das fases dos ruídos de Korotkoff (fase 1 - aparecimento do som correspondente ao pulso palpável; fase 2 - sons mais prolongados e suaves; fase 3 - sons mais audíveis e rudes; fase 4 - sons mais abafados e fase 5, em que há desaparecimento dos sons). Em comparação à aferição da pressão intra-arterial, o método baseado nos sons de Korotkoff demonstra valores mais baixos da pressão arterial sistólica e mais elevados da pressão diastólica¹⁵.

Em 1960, Hinman A.T. *et al.*¹⁶ desenvolveram método não invasivo ambulatorial. Em 1966, Perloff D. *et al.*¹⁷ correlacionaram, pela primeira vez, dados de MAPA e lesões de órgãos-alvo.

Ao final dos anos 1970, surgiu o primeiro sistema portátil, automático e não-invasivo. Estudos visando a aplicabilidade da técnica de MAPA têm sido desenvolvidos, com novos conceitos sobre a aplicação desta tecnologia^{10,13,17-19}.

2.2. Conceitos Básicos

Com a finalidade de melhor avaliar a PA, novos métodos surgiram decorrentes da evolução tecnológica^{13,18,20}: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA). A MRPA é método de maior duração (5 dias consecutivos), que apresenta como principal limitação a dificuldade de medidas durante o sono, motivo pelo qual optou-se, neste estudo, pela MAPA, como método de avaliação pressórica nas 24 horas.

A MAPA¹³ consiste em método não-invasivo e automático de aferição da PA, que permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial no decorrer de 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais na vigília e durante o sono. É útil em situações nas quais devem ser avaliados os níveis tensionais como:

hipertensão arterial episódica, hipotensão arterial (principalmente se sintomática), hipertensão resistente ao tratamento, avaliação da eficácia de terapêutica anti-hipertensiva e hipertensão do jaleco branco. Este método é superior à medida casual da pressão arterial em prever eventos cardiovasculares, conforme evidências obtidas com estudos de desfechos clínicos^{13,21}. Consiste no único método não-invasivo que permite avaliação da pressão arterial durante o sono. O nome “Holter” de Pressão deve ser evitado, pois este método é utilizado para análise de variáveis eletrocardiográficas nas 24 horas.

2.3. Principais Indicações para o uso da MAPA

De acordo com as IV Diretrizes para uso da MAPA¹³, consideram-se Graus de Recomendação e Níveis de Evidência:

Quanto aos Graus de Recomendação, são subdivididos em classes:

I – Quando há consenso sobre a indicação

Ila – Quando há divergência sobre a indicação, mas a maioria aprova.

IIb – Quando existe divergência sobre a indicação, com divisão de opiniões.

III – Quando o método não for aplicável ou existir consenso na contra-indicação.

Quanto aos Níveis de Evidência, diferenciam-se em:

A : Grandes ensaios clínicos aleatórios e meta-análises.

B : Estudos clínicos e observacionais bem desenhados.

C : Relatos e séries de casos.

D : Publicações baseadas em consensos e opiniões de especialistas

2.3.1. Quanto às Indicações do uso da MAPA¹³

- Suspeita de Hipertensão do Avental Branco (Grau de Recomendação I – Nível de Evidência B).
- Avaliação de eficácia terapêutica anti-hipertensiva (Grau de recomendação Ila – Nível de Evidência B).

- a) Quando a pressão arterial casual permanecer elevada apesar da otimização do tratamento anti-hipertensivo para diagnóstico de Hipertensão Arterial Resistente (Grau de Recomendação IIa – Nível de Evidência B).
- b) Quando a pressão arterial casual estiver controlada e houver indícios da persistência (Grau de Recomendação IIb - Nível de Evidência B) ou progressão (Grau de Recomendação I – Nível de Evidência B) de lesões de órgãos-alvo.
 - Avaliação de normotensos com lesões de órgãos-alvo (Grau de Recomendação IIb – Nível de Evidência D).
 - Avaliação de sintomas, principalmente hipotensão (Grau de Recomendação I – Nível de Evidência D).

2.4. Principais Vantagens para o uso da MAPA^{13,22}

- Obtenção de múltiplas medidas nas 24 horas.
- Avaliação da pressão arterial durante as atividades cotidianas.
- Avaliação da pressão arterial durante o sono.
- Avaliação do padrão circadiano da pressão arterial.
- Avaliação das médias, cargas pressóricas e variabilidade da pressão arterial.
- Identificação de reação de “alarme”.
- Atenuação do efeito placebo.
- Avaliação do efeito anti-hipertensivo nas 24 horas.
- Possibilidade de estratificação de risco.

2.5. Aferição Pressórica por Métodos Auscultatórios e Oscilométricos

A variação pressórica é contínua e decorre da interação de diversos fatores: ambientais, comportamentais e neuro-humorais²³⁻²⁶. Os pacientes hipertensos possuem maior amplitude na variabilidade dos níveis tensionais.

Durante a vigília, observam-se níveis tensionais maiores do que no sono, porém, existem condições em que o descenso do sono pode ser inexistente ou até mesmo apresentar padrão inverso (elevação tensional em período correspondente a sono)²⁷. A aferição da pressão arterial no consultório está sujeita a vários fatores indutores de erro, não espelhando a variabilidade pressórica real^{9,25}.

O registro dos níveis pressóricos pode ser feito por método direto (intra-arterial) e indireto, o qual pode ser de dois tipos:

2.5.1. Método Auscultatório

Permanece como aceitável para medida em consultórios (correspondente aos ruídos de Korotkoff), apesar da possibilidade de subestimar a pressão sistólica em 5 a 20 mmHg e superestimar a diastólica em 12 a 20 mmHg, por erros decorrentes do tamanho incorreto do manguito⁹.

2.5.2. Método Oscilométrico²⁸

O próprio manguito pressurizado funciona como meio de detecção do sinal, isto é, o sinal oscilométrico aumenta à medida que a pressão no manguito se reduz, possibilitando a passagem de sangue, o que provoca expansão da parede da artéria que, transmitida ao manguito, caracteriza a pressão sistólica. À medida que se reduz a pressão do manguito, há aumento das oscilações até o ponto de máxima amplitude, caracterizando a pressão arterial média. Com a redução da amplitude das oscilações, caracteriza-se a pressão diastólica. O método oscilométrico²⁸ está fundamentado na identificação, quantificação e análise dos pulsos oscilométricos^{9,29}. A pressão arterial média é correspondente ao pulso de maior oscilação (determinada com maior precisão), enquanto as pressões sistólica e diastólica são determinadas por estimativa, baseadas em algoritmos predeterminados (os quais não são divulgados pelos fabricantes). A vantagem do método oscilométrico é a menor susceptibilidade a ruídos externos^{19,30,31}. A principal desvantagem refere-se à amplitude das oscilações que depende diretamente do estado de rigidez arterial. Assim, na senilidade, pela maior rigidez das artérias, as pressões de pulso tornam-

se mais amplas, o que pode acarretar níveis subestimados de pressão arterial média⁹.

Os equipamentos mais usados atualmente empregam o método oscilométrico, com manguito aplicado no braço. Os aparelhos de pulso não devem ser usados, pois para estes não há validação (Grau de Recomendação III – Nível de evidência D)^{13,25,31}.

2.6. Registro Ambulatorial da Pressão Arterial – Normas de Validação

Em 1987, foram publicadas as primeiras normas de padronização para equipamentos automáticos de aferição da pressão arterial pela *Association for the Advancement of Medical Instrumentation*³². Em 1990, foram publicadas normas de avaliação pela *British Hypertension Society* (BHS)²⁹. Ambas tinham por objetivo a padronização de critérios essenciais no desempenho dos aparelhos e foram revisadas em 1993.

O protocolo da BHS²⁹ faz a provisão de um grupo especial para o processo e recomenda a validação de todos os equipamentos em uso, por isto é considerado mais elaborado em relação ao da AAMI³². Ambos os protocolos estipulam que os testes de validação estáticos são suficientes, uma vez que o paciente, ao realizar o exame, é orientado a não mobilizar o membro. Ambos os protocolos reconhecem que a calibração dos aparelhos deve ser avaliada após cada exame.

Assim, a validação do equipamento é realizada pela *British Hypertension Society* (BHS)²⁹ ou pela *US Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI)³². O custo de obtenção e manutenção, garantia e disponibilidade de assistência técnica são fatores a serem analisados para sua aquisição.

Os monitores validados, conforme protocolos da *British Hypertension Society* (BHS) ou da *Association for the Advancement of Medical Instrumentation* (AAMI), podem ser identificados em sítio específico da internet³⁰.

2.7. Métodos, Técnicas e Equipamentos em MAPA^{13,20}

Na MAPA, o método usado é o da medida indireta da pressão arterial, podendo ser obtida por método auscultatório ou oscilométrico (atualmente é o mais usado). As medidas devem ser intermitentes, a cada 15 ou 20 minutos na vigília e a cada 20 ou 30 minutos no sono¹³.

Recomenda-se o uso de manguitos adequados à circunferência do braço. A relação indicada entre a largura da bolsa e a circunferência do braço do paciente é de 0,4 cm, já a relação entre largura e comprimento deve ser de 1:2 (a largura da bolsa deve corresponder a 40% da circunferência do braço e seu comprimento deve envolver pelo menos 80% do braço), conforme Tabela 1.

Tabela 1 – Dimensões aceitáveis da bolsa de borracha para braços de diferentes tamanhos

Denominação do manguito	Largura do manguito (cm)	Comprimento (cm)
Adulto	17	26
Grande	32	42
Extra Grande	38	50

Fonte: Adaptada de V Diretrizes Brasileiras de HAS / 2006⁹

As causas mais comuns de erros em MAPA^{13,20} são: tamanho inadequado do manguito, alterações na posição do braço, hiato auscultatório, deflação rápida do manguito e aparelhos descalibrados.

Em vigília, o posicionamento do braço paralelo ao tronco minimiza o efeito da posição do membro superior. No sono, a aferição da pressão arterial torna-se 10 mmHg menor quando o manguito encontra-se acima do nível do coração (decúbito lateral direito), quando comparado ao decúbito lateral esquerdo .

Não é recomendada a colocação do manguito em antebraço, nem o uso de tabelas de correção.

É importante salientar que a aferição pressórica sob atividade física intensa pode ser prejudicada²⁶, motivo pelo qual, nestes casos, automaticamente o manguito é reinsuflado na tentativa da busca de aferição válida.

A qualidade do sono³³ é característica indispensável a ser investigada (em dados de diário, com horários do sono real e despertar).

2.8. Orientações para Realização da MAPA^{13,20,31}

Devem ser dadas as seguintes explicações necessárias ao paciente para realização da MAPA:

- Não será permitido banho durante o procedimento (risco de danos ao equipamento), portanto o paciente deve tomar banho antes do exame.
- Modos de desinsuflar o aparelho manualmente, bem como acioná-lo em caso de sintomas.
- Manutenção do membro relaxado ao longo do corpo às aferições.
- Não se deitar sobre o braço com o manguito.
- Anotações no diário: sintomas, atividades ao exame, medicações em uso, horários do sono (sono real) e despertar.

2.9. Protocolo para Realização da MAPA^{13,31}

A realização do exame deve ocorrer em dia representativo das atividades diárias do paciente.

Deve ser realizada instrução cuidadosa do funcionamento do aparelho, bem como da utilidade do preenchimento adequado do diário^{13,20}.

Deve ser feita aferição da PA em ambos os braços antes da colocação do manguito.

A largura do manguito deve ser apropriada ao braço do paciente.

Colocação do manguito preferencialmente no braço não dominante (caso exista diferença de pressão superior a 10 mmHg, o manguito será posicionado no braço dominante).

Realizar duas aferições de teste e manter o visor do aparelho desligado (para que o próprio paciente não tenha acesso às suas medidas pressóricas, durante as medições).

Conforme IV Diretrizes para uso da MAPA, deve-se obter no mínimo: 16 aferições em vigília e 8 no período correspondente a sono (os respectivos horários

de vigília e sono são adaptados no sistema operacional conforme dados do diário do paciente) – Grau de recomendação I – Nível de Evidência B.

2.10. Reprodutibilidade do Método^{34,35}

Os valores da pressão arterial sistólica, diastólica e média obtidas em 24 horas, vigília e sono apresentam resultados semelhantes, em exames consecutivos realizados em curto intervalo de tempo, o que confere ao exame reprodutibilidade adequada (Grau de recomendação I – Nível de Evidência C).

2.11. Variabilidade da Pressão Arterial^{23,24,26,27,36,37}

A variabilidade pressórica pode ser avaliada por diferentes técnicas. A mais simples caracteriza-se pelo cálculo do desvio-padrão dos valores médios da pressão sistólica, diastólica ou média de um dado período registrado.

A dispersão da pressão arterial em 24 horas (valores máximo e mínimo de PA), bem como a diferença da média diurna para a noturna, também expressam a variabilidade pressórica.

A variabilidade da pressão arterial é influenciada por fatores comportamentais²⁷, tais como estresse emocional, exercício físico, relação sexual (fatores de aumento em níveis tensionais). O sono é fator de redução em níveis pressóricos (principalmente os estágios de sono profundo III e IV)^{26,37}. Porém, no sono REM, aumentos intermitentes na atividade simpática podem ocasionar importantes oscilações pressóricas nesta fase.

A elevação pressórica matutina (após o despertar) correlaciona-se à maior frequência de acidentes vasculares cerebrais e isquemia coronariana³⁸.

O aumento da variabilidade da pressão arterial, em situações como hipertensão arterial sistêmica e senilidade, pode ocasionar lesões em órgãos-alvo, por elevação na tensão da parede arterial e ou cardíaca, o que ocorre predominantemente no período matutino (transição sono-vigília)^{21,34,39,40}.

Em hipertensos, a frequência de picos pressóricos nas 24 horas está diretamente relacionada a lesões de órgãos-alvo⁴⁰.

2.12. Critérios para Caracterização dos Valores de Normalidade em MAPA^{9,13,41,42}

A MAPA permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais na vigília e sono¹³.

São consideradas anormais na MAPA, médias de pressão arterial: de 24 horas acima de 130/80 mmHg, de vigília acima de 135/85 mmHg e de sono acima de 120/70 mmHg^{9,13}.

Os níveis de normalidade mencionados na Tabela 2, a seguir, são considerados como base para vários documentos, como, por exemplo, as IV Diretrizes para uso da Monitorização da Pressão Ambulatorial, promulgada pelas Sociedades Brasileira de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia.

Tabela 2 – Parâmetros de normalidade da MAPA

IV Diretrizes Brasileiras de MAPA ^{13,42}	PA de 24 h ≤ 130/80 mmHg PA diurna ≤ 135/85 mmHg PA noturna ≤ 120/70 mmHg
JNC VII Report (EUA) ⁴⁰	PA de 24 h – não fornecida PA diurna ≤ 135/85 mmHg PA noturna ≤ 120/70 mmHg
American Heart Association (EUA) ²⁵	PA de 24 h < 130/80 mmHg PA diurna < 135/85 mmHg PA noturna < 120/70 mmHg
European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (Europa) ³⁹	PA de 24 h < 125-130/80 mmHg PA diurna < 130-135/85 mmHg PA noturna < 120/70 mmHg
Colaboração Internacional ^{22,43}	PA de 24 h < 125/75 mmHg PA diurna < 130/85 mmHg PA noturna < 110/70 mmHg

Fonte: MION Jr., D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. **MAPA**. 4. ed. São Paulo: Atheneu, 2007. cap. 32.

Neste estudo, consideramos como valores de referência as V Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial⁹. Conforme definição, às V Diretrizes de Hipertensão Arterial, são considerados normotensos os indivíduos com médias

pressóricas inferiores a 130/80 mmHg nas 24 horas, 135/85 mmHg em vigília e 120/70 mmHg no sono.

2.13. Aceitabilidade da MAPA^{13,44}

As IV Diretrizes Brasileiras¹³ descrevem as principais limitações ao uso da MAPA. Atualmente, com o maior conhecimento do método e o desenvolvimento de aparelhos mais modernos (com menor grau de ruído, menor tamanho e menor peso), a tolerabilidade e aceitabilidade à MAPA não chegam a constituir empecilhos para realização do exame.

2.14. Vantagens do uso da MAPA^{13,42-47}

- Relacionadas à obtenção de múltiplas medidas da PA estabelecendo: maior acurácia diagnóstica, melhor avaliação terapêutica, maior relação entre morbidade e mortalidade cardiovascular e maior relação com a presença de lesão em órgãos-alvo.
- Relacionadas às atividades nas 24 horas: relacionando PA com atividades cotidianas, comportamento da PA durante o sono e ritmo circadiano da PA.
- Relacionadas ao observador: avaliação da PA fora de ambiente de consultório ou hospitalar e à distância do observador.
- Relacionadas aos dados obtidos no exame: médias pressóricas em vigília, sono e 24 horas, descenso do sono, cargas pressóricas, variabilidade.
- Relacionadas à avaliação de sintomas: picos hipertensivos, hipotensão, síncope/disautonomia.

2.15. Principais Limitações da MAPA^{13,20,44-46}

As principais limitações da MAPA (Grau de Recomendação I – Nível de Evidência D) são:

- Relacionadas à metodologia do exame: alterações da rotina diária habitual, desconforto e alteração no padrão de sono.
- Relacionadas aos aspectos técnicos: limitação de normatização de dados (levando a dificuldades de interpretação do exame), perda de dados por limitação técnica, não validação de monitores.
- Relacionadas às condições clínicas do paciente: presença de arritmias cardíacas, síndromes hipercinéticas, hiato auscultatório (quando empregado o método auscultatório), obesidade mórbida (braços que não permitam o ajuste adequado do manguito) e grandes elevações em pressão arterial sistólica.
- Relacionadas à disponibilização do método: custo de equipamentos e procedimentos, necessidade de computador para leitura de dados, treinamento de pessoal para instalação e obtenção dos relatórios.

2.16. Situações Especiais de Medida da Pressão Arterial

2.16.1. Medida da Pressão Arterial em Idosos^{9,48-55}

A medida da pressão arterial na abordagem do idoso deve levar em consideração aspectos importantes, como maior frequência de hiato auscultatório (com desaparecimento dos sons na ausculta durante a deflação do manguito, entre o final da fase I e o início da fase II dos sons de Korotkoff). O hiato auscultatório pode subestimar a verdadeira pressão sistólica ou superestimar a pressão diastólica: pseudo-hipertensão (a pressão arterial torna-se superestimada pelo enrijecimento da parede da artéria). No idoso, a Hipertensão do Jaleco Branco (HJB) é o achado mais freqüente (prevalência de 35 a 42%)⁹.

O enrijecimento arterial da idade subestima a pressão arterial aferida pelo método oscilométrico. Em idosos com hipertensão sistólica isolada, a MAPA exclui a possibilidade do efeito do avental branco. Informações importantes são obtidas com a MAPA na suspeita de hipotensão arterial ortostática, pós-prandial, medicamentosa, situacional, disautonomia e síncope⁴⁸⁻⁵⁰.

No idoso, deve-se levar em consideração a presença de co-morbidades, motivando uso de medicações específicas. Evidência desse fato ocorre em idosos

portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica, para os quais pode ser necessário uso de corticosteróides, cuja ação hipertensiva é bem estabelecida. Além disso, estudo desenvolvido por Bozkanat *et al.*⁵¹ descreve a elevação em níveis de peptídeo natriurético nos pacientes portadores de DPOC.

Alterações da micção, como noctúria, podem levar à interrupção do sono, alterando assim o descenso do sono do idoso⁵². O uso de antidepressivos tricíclicos tem sido associado à redução do *descenso* do sono⁵³.

O subestudo do *Syst-Eur*⁵⁰, realizado com pacientes idosos portadores de hipertensão sistólica isolada, confirmou a existência da associação inversa entre o descenso da pressão arterial durante o sono e o risco cardiovascular.

Kario K. *et al.*^{54,55} demonstraram maior prevalência de infartos cerebrais silenciosos em hipertensos idosos com descenso da pressão acentuado ou inexistente durante o sono, em comparação a idosos hipertensos com descenso do sono fisiológico.

2.16.2. MAPA em Portadores de Disautonomia e Diabete Melito

O uso da MAPA permite avaliação mais fidedigna da labilidade pressórica e da variabilidade da pressão arterial sistólica^{23,24,27}, decorrentes da redução da resposta dos barorreceptores e à disautonomia no Diabete Melito⁵⁶ e no envelhecimento⁴⁸. A variabilidade aumentada e a maior pressão de pulso (estabelecida pela diferença entre a PAS e a PAD) podem relacionar-se ao maior risco de progressão e desenvolvimento de doença cerebrovascular. Quanto ao descenso do sono, tanto a ausência, quanto o excesso foram correlacionados à maior chance de infartos lacunares à ressonância nuclear magnética⁵⁵.

Estudo realizado por Leitão C. *et al.*⁵⁶, com técnica de avaliação tensional pelo uso de mapa e aferições de consultório, demonstrou melhor correlação no desenvolvimento de lesões em órgãos-alvo, nos pacientes submetidos à análise tensional pela MAPA, do que com medidas realizadas no consultório (denominada aferição casual). Os pacientes com DM tipo 2 demonstraram maiores médias de PA diurna e noturna, em relação ao grupo não portador de DM. O estudo demonstrou que um terço dos pacientes normotensos, com DM tipo 2, apresentam hipertensão mascarada à MAPA.

2.17. Regulação da Pressão Arterial^{9,57-59}

A pressão arterial (PA) é regulada por dois mecanismos, sendo que a alteração em um deles ou em ambos pode resultar em Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS). Os dois mecanismos são: regulação neural (pelo sistema nervoso autônomo, associado aos barorreceptores e quimiorreceptores) e regulação humoral (variadas substâncias liberadas por diferentes células, tais como células justaglomerulares e células endoteliais).

2.17.1. Controle Neural da PA

Os barorreceptores são terminações nervosas que respondem ao estiramento ou deformidade na parede dos vasos onde se localizam (principalmente nos seios carotídeos e croça da aorta). São mediadores primários do sistema nervoso autônomo (SNA) no controle de níveis tensionais e frequência cardíaca (FC). Os seios carotídeos correspondem a dilatações das artérias carótidas internas, cujas paredes do local onde se concentram os barorreceptores correspondem à região mais delgada e com maior quantidade de tecido muscular liso. A aferência dessa região é realizada por ramos do nervo glossofaríngeo. A inervação dos barorreceptores aórticos é provida pelo nervo aórtico. As aferências barorreceptoras terminam no núcleo do trato solitário (NTS), onde são realizadas respostas de inibição simpática e acentuação de resposta parassimpática. A elevação em níveis pressóricos provoca estímulo em barorreceptores aórticos e carotídeos, desencadeado por mecanismo reflexo de inibição na resposta simpática. A redução em níveis pressóricos promove resposta contrária. Os quimiorreceptores situados nas carótidas e aorta são muito importantes em situações de anóxia e ou hipóxia, pois se constituem em receptores responsivos a alterações de pressão parcial de oxigênio (O_2), pressão parcial de dióxido de carbono (CO_2) e pH, desencadeando resposta simpática.

2.17.2. Controle Humoral da PA

Estudos demonstraram a importância do endotélio no controle do tônus vascular e relataram a importância da integridade endotelial para ocorrência de adequada vasodilatação arterial (induzida pela acetilcolina). As células endoteliais íntegras liberam Fator de Relaxamento Derivado do Endotélio (DRF) e sintetizam substâncias vasoativas (classificadas em fatores contráteis e relaxantes). Os fatores contráteis são o tromboxano e a endotelina. Os fatores relaxantes são o óxido nítrico (NO), a prostaciclina (PGI₂) e o fator hiperpolarizante derivado do endotélio (EDHF). O NO possui importância relevante na inibição da agregação plaquetária (impedindo a trombogênese) e no controle da resistência vascular periférica. É possível que o óxido nítrico liberado de modo contínuo pelo endotélio vascular, funcione como um agente tamponante das oscilações de pressão arterial. Esta ação tamponante pode ser descrita quando, pela ocorrência de aumento de níveis pressóricos, há desencadeamento da elevação do fluxo sanguíneo intravascular e, como consequência, a tensão de cisalhamento no endotélio aumentaria a liberação endotelial de óxido nítrico.

Um dos principais mecanismos na instabilização da placa aterosclerótica e vasoespasmo é a disfunção endotelial. Nesta situação, há liberação irregular de óxido nítrico, com comprometimento do relaxamento arterial. A diminuição de óxido nítrico está relacionada aos fatores de risco cardiovasculares (dislipidemia, hipertensão, diabetes, tabagismo, menopausa, hiper-homocisteinemia, idade avançada e antecedentes familiares de coronariopatia), bem como, ao processo de aterosclerose. O efeito vasoconstritor associado ao tabagismo, encontra-se relacionado ao seu efeito direto sobre a função endotelial e pode ser revertido após interrupção do hábito.

A contribuição renal no controle humoral da PA é oriunda de células justaglomerulares que liberam renina na corrente sanguínea, a qual, por ação no angiotensinogênio, forma a angiotensina I, que é convertida em angiotensina II (reação catalisada pela enzima conversora presente no endotélio dos vasos pulmonares). A angiotensina II constitui-se em potente vasoconstritor, cuja ligação com os receptores AT₁ (da musculatura lisa vascular) causa ativação da proteína G, ocasionando ativação da fosfolipase C-beta e formação de 1,4,5 - trifosfato e

diacilglicerol, o qual leva a aumento da concentração intracelular de cálcio e ativação da proteína C quinase, provocando vasoconstrição e elevação da PA. A ação da angiotensina II na maior parte dos leitos vasculares é bifásica, pois a ativação dos receptores AT2 (das células endoteliais) leva à discreta vasodilatação, que é seguida por vasoconstrição pela ativação dos receptores AT1 (das células vasculares lisas).

A ação deletéria da angiotensina II ocorre no ventrículo esquerdo (hipertrofia de ventrículo esquerdo) e nos rins (vasoconstrição renal, contração de células mesangiais, inibição da secreção de renina, liberação de aldosterona, aumento de atividade da bomba de sódio/hidrogênio em porções proximal e distal dos túbulos renais).

2.18. Variações da Pressão Arterial em 24 horas^{9,49,60,61}

2.18.1. PA nos Normotensos

Os níveis tensionais são mais elevados em vigília, com declínio no sono, atingindo níveis mais baixos às primeiras horas do sono e apresentam elevação ao despertar.

2.18.2. Hipertensão do Avental Branco

Condição em que há presença de níveis pressóricos elevados à consulta médica, com normalização ao longo do dia. É condição mais comum em idosos e grávidas, com prevalência entre 15 e 30%, respectivamente.

2.18.3. Efeito do Avental Branco

São indivíduos com diagnóstico confirmado de hipertensão arterial, em uso de tratamento farmacológico, com elevação tensional à aferição pressórica pelo método tradicional (elevação pressórica no consultório de, no mínimo, 20 mmHg para pressão sistólica e 10 mmHg para a diastólica). Acomete mais frequentemente mulheres, ocasionando erro no estadiamento da hipertensão.

2.18.4. Hipertensão Mascarada

A pressão arterial aferida em consultório é inferior a 140/90 mmHg, porém a média da pressão arterial em 24 horas é superior a 130/80 mmHg. Também denominada de hipertensão do avental branco reversa e normotensão do avental branco. Prevalência de 10% na população geral.

2.18.5. Hipotensão Ortostática

Pode ser decorrente de disfunção autonômica ou comprometimento do barorreflexo. A pressão arterial apresenta a característica de labilidade, com níveis tensionais mais elevados em posição supina. À medida casual observa-se redução de pelo menos 20 mmHg na sistólica ou 10 mmHg na diastólica, após três minutos em ortostatismo, sempre na presença de sintomatologia.

Junqueira Jr. L.F.⁶² descreve:

"Disautonomia cardíaca, como um distúrbio funcional, de natureza primária ou secundária, resultante de alterações funcionais ou orgânicas, localizadas em um ou em ambos os componentes do sistema nervoso autônomo, em qualquer de suas estruturas – vias aferentes, centros encefálicos e vias eferentes".

A expressão clínica Disautonomia manifesta-se por inapropriada frequência cardíaca basal e por resposta inadequada da FC a diversos estímulos ou alteração no ritmo cardíaco. A disautonomia pode manifestar-se clinicamente por hipotensão postural, podendo ocorrer de forma isolada ou associada a distúrbios do ritmo (manifestação clínica de síncope ou pré-síncope). A hipotensão decorrente da disautonomia pode ser avaliada pela MAPA, conforme indicações para o exame.

2.18.6. Hipertensão Episódica ou Paroxística

Relaciona-se na maior parte dos casos a estresse físico ou emocional. Sintomatologia caracterizada por sudorese, taquicardia e cefaléia (podendo sugerir feocromocitoma).

2.19. Padrões da MAPA na Hipertensão Arterial com Diagnóstico Prévio

No paciente com diagnóstico confirmado de hipertensão arterial, a importância da MAPA^{9,13} se baseará em: avaliar o controle tensional nas 24 horas, visando possibilidade de ajustes em terapêutica anti-hipertensiva, avaliar eficácia de terapêutica anti-hipertensiva, caracterizar descenso do sono bem como sua quantificação e avaliar comportamento tensional ao despertar (fatores relacionados a lesões em órgãos-alvo nos hipertensos e maior morbidade e mortalidade cardiovascular).

2.19.1. Hipertensão Sistólica Isolada

É a forma mais comum no idoso. O Estudo *Sys-Eur*⁵⁰ demonstrou que, no idoso, a elevação de 10 mmHg na pressão arterial sistólica no período noturno foi associada a aumento de eventos cardiovasculares, além disso, a elevação na pressão arterial sistólica às 24 horas foi associada a maior risco de acidente vascular cerebral. Esse estudo foi importante ao demonstrar a superioridade da MAPA na predição de eventos cardíacos e cerebrovasculares, principalmente na ausência de descenso do sono fisiológico e na elevação de níveis tensionais de forma abrupta pela manhã.

2.19.2. Hipertensão Arterial Sisto-diastólica

É o padrão mais encontrado entre os indivíduos hipertensos. A MAPA¹³ possibilita informações importantes relacionadas à gravidade da hipertensão arterial, efeito do avental branco e o perfil de resposta tensional ao longo de 24 horas.

2.19.3. Hipertensão Arterial com Descenso do Sono Fisiológico (Padrão *Dipper*)

Da mesma forma que em pacientes normotensos, o declínio tensional fisiológico varia de 10 a 20%.

2.19.4. Hipertensão Arterial sem Descenso do Sono Fisiológico

Há diferentes padrões que caracterizam o descenso do sono não-fisiológico: *não-dipper*, *extreme dipper* e *reverse dipper*.

2.19.4.1. Padrão Não-Dipper

É mais comum em pessoas negras. Cerca de 25% dos indivíduos hipertensos apresentam padrão noturno não-dipper.

O Estudo Dublin Outcome⁴⁷ estudou prospectivamente 5282 pacientes hipertensos sem tratamento e demonstrou que o melhor preditor de eventos cardiovasculares corresponde aos níveis pressóricos aferidos em período correspondente ao sono. O Estudo descreve que, para cada aumento de 10 mmHg na pressão arterial sistólica no sono, o risco de mortalidade por evento cardiovascular eleva-se em 21%. A inexistência de descenso do sono tem sido correlacionada também a lesões em órgãos-alvo como isquemia cerebral silenciosa, disfunção cognitiva, espessamento do complexo-íntima-média do sistema carotídeo e hipertrofia do ventrículo esquerdo.

2.19.4.2. Padrão Extreme Dipper

Corresponde ao declínio excessivo tensional em período correspondente ao sono. Associa-se à lesão em órgãos-alvo e eventos cardiovasculares por hipoperfusão tecidual⁴⁴.

2.19.4.3. Padrão Reverse-Dipper

Correspondem à hipertensão noturna e, assim como citado em indivíduos com *Extreme-Dipper*, correlaciona-se a maior risco de lesões em órgãos-alvo e complicações cardiovasculares^{43,46}.

2.20. Descenso do Sono^{13,20}

O descenso do sono fisiológico varia de 10 a 20%.

Conforme IV Diretrizes Brasileiras para o uso da MAPA¹³, a classificação de descenso do sono é: a) descenso presente – quando a redução da pressão arterial no sono é maior que 10%; b) descenso atenuado – quando a redução da pressão arterial no sono é maior do que zero e menor do que 10%; c) descenso ausente – quando a redução da pressão arterial no sono é menor ou igual a zero.

Os fatores que podem afetar o descenso do sono²⁰ são: hábito de levantar à noite (enurese noturna), a qualidade do sono (que pode ser prejudicada pela insuflação intermitente do manguito ou pela preocupação do paciente com a execução do exame) e a programação de horários fixos de análise no período noturno.

2.21. Elevação Abrupta da PA em Período Matutino

Acredita-se que o sistema simpático seja o principal responsável pela elevação em níveis tensionais no período matutino, sendo que a transição na atividade simpática (de baixa para elevada) ocorre pela manhã de modo abrupto, condicionando a eventos cardiovasculares⁶³. Neste estudo, o estresse emocional relacionado ao trabalho (após o final de semana) foi demonstrado como fator de elevação tensional às segundas-feiras no período matutino (mediado por receptores alfa-adrenérgicos), conforme Murakami *et al*⁶³. Estudos observacionais e randomizados demonstraram a atenuação do pico de eventos cardiovasculares matutinos com o uso de betabloqueadores⁶⁴.

Estudos recentes publicados por Kishimoto A. *et al.*¹¹ descrevem que a redução na saturação de oxigênio, durante o período correspondente ao sono, correlacionou-se à elevação de níveis pressóricos em período matinal.

Outro estudo recente, de autoria de Tanigawa T. *et al.*⁶⁵, descreve que a severidade dos distúrbios respiratórios do sono se correlacionou ao aumento nos níveis de pressão diastólica durante o dia, em trabalhadores com idade superior ou equivalente a 40 anos.

2.22. Fatores Associados a Lesões em Órgãos-alvo

Desordens respiratórias do sono são reconhecidas como preditores a doenças cerebrovasculares em vasta literatura^{1-3,5}. Cabe referência ao estudo realizado por Eguchi K. *et al.*⁶⁶, o qual, pela monitorização de níveis oximétricos, por oximetria de pulso em período correspondente a sono, correlacionou hipóxia noturna à maior prevalência de doença vascular cerebral silenciosa.

A temperatura fria, além de promover elevação abrupta pressórica, ainda causa elevação nos níveis de fibrinogênio (fator pró-trombótico) principalmente em idosos, aumentando duplamente o risco relacionado a baixas temperaturas na faixa etária superior a 60 anos^{57,58}.

Outro fator pró-trombótico descrito por Baguet J.P. *et al.*⁶⁷ correlacionou a dessaturação de oxigênio no sono como um dos melhores preditores à formação de placas ateroscleróticas carotídeas, em pacientes portadores de SAOS. Este estudo⁶⁷ demonstrou que, durante o período noturno, a saturação média de oxigênio inferior a 92% e saturação mínima (SaO₂) inferior a 80% correlacionaram-se diretamente à presença de placas em artérias carótidas, independente dos níveis pressóricos.

O sistema-renina-angiotensina-aldosterona⁶⁸⁻⁷¹ constitui-se no principal mecanismo da hipertensão arterial causada pela estenose de uma ou mais artérias renais. Estudos desenvolvidos por Tanaka T. *et al.*⁶⁸ descreveram ritmo de vigília alterado nos pacientes de meia-idade e idosos, com níveis sistólicos mais elevados em período vespertino (entre 16:00 h e 19:00 horas), enquanto os níveis diastólicos mais baixos foram observados entre 03:00 e 09:00 horas da manhã. Porém, estudos desenvolvidos por Baumgart P. *et al.*⁶⁹, Imai Y. *et al.*⁷⁰ e Shulte K.L. *et al.*⁷¹ demonstraram resultados conflitantes com os resultados de Tanaka T. *et al.*⁶⁸. Nesses estudos, os pacientes portadores de hipertensão reno-vascular demonstraram ritmo circadiano tensional semelhante ao de hipertensos primários e de indivíduos normotensos.

Os indivíduos normotensos apresentam produção aumentada de óxido nítrico no período matutino^{57,58}. Porém, nos hipertensos⁷², há redução na produção de óxido nítrico durante a manhã, fator que potencializa a vasoconstrição elevando o risco de eventos cardíacos no período matinal.

2.23. Valor Prognóstico da Elevação Súbita Tensional em Período Matutino

Em indivíduos que apresentam descenso do sono inexistente ou atenuado, a pressão arterial mantém-se elevada às primeiras horas do período matutino^{11,73,74}. Nestes indivíduos, a associação com lesões de órgãos-alvo e eventos cardiovasculares encontra-se bem estabelecida, com maior risco de isquemia coronariana e acidentes vasculares cerebrais⁷⁵.

Em indivíduos que apresentam descenso do sono acentuado, com elevação súbita de níveis tensionais em período matutino, há maior incidência de acidente vascular cerebral⁵⁵.

2.24. Comparação da Pressão Arterial de 24 horas em Tabagistas e Não-Tabagistas

Estudo de Morillo M. G. *et al.*⁷⁶ avaliou retrospectivamente 289 exames de MAPA de hipertensos classificados em função de seus hábitos tabágicos, sendo aferidas as médias pressóricas sistólica e diastólica na vigília, bem como nas 24 horas. Todas as médias pressóricas foram significativamente mais elevadas nos tabagistas, independente do uso de medicação anti-hipertensiva. Não houve diferença significativa no descenso do sono entre tabagistas e não tabagistas.

Os estudos de Morillo M. G. *et al.*⁷⁶, Verdecchia P. *et al.*⁷⁷ e Mann S. J. *et al.*⁷⁸ demonstraram que medidas de pressão arterial em fumantes hipertensos, quando realizadas em consultório (denominadas medidas-casuais), podem subestimar a pressão arterial observada pelo emprego do método MAPA, trazendo conseqüências negativas no tratamento farmacológico. Isto pode ser explicado pela abstinência do fumo por minutos ou horas que antecedem a avaliação clínica (com realização da medida-casual), levando à dissipação total dos efeitos hemodinâmicos agudos sobre os níveis tensionais.

2.25. Sono e Pressão Arterial

Embora desde o final do século XIX existisse conhecimento da redução dos níveis tensionais durante o sono, somente com a introdução da MAPA, foi possível evidenciar que a ausência ou atenuação do descenso do sono correlacionava-se diretamente a lesões de órgãos-alvo em hipertensos^{73,74,79}. Conforme descrito, existem dois ciclos básicos:

2.25.1. O período “NÃO-REM” (“período sem sonhos”)

Corresponde no eletroencefalograma a ondas de alta amplitude e baixa frequência^{80,81}.

A fase “NREM” divide-se em quatro estágios:

- **Estágio 1** – onde o tônus muscular é inferior à vigília e os movimentos oculares são lentos. É a primeira fase do sono e tem duração de poucos minutos.
- **Estágio 2** – caracteriza-se pela presença de fusos e complexos K. É denominado sono leve, com traçado característico, 20% de ondas lentas e presença de ondas bifásicas relacionadas ao despertar.
- **Estágios 3 e 4** – correspondem ao sono lento propriamente dito, predomina à primeira metade da noite, diminuindo ou desaparecendo nas últimas horas, quando adquire predomínio do sono “REM”, em ciclos de 90 minutos. Durante a fase “NREM”, há diminuição do impulso do sistema nervoso simpático para os vasos sanguíneos musculares, ocasionando redução em níveis pressóricos e redução na frequência cardíaca.

2.25.2. Período “REM” (Movimentos Oculares Rápidos)

Há ondas de baixa amplitude e alta frequência. Neste período, existe redução ou perda completa do tônus muscular, bem como podem ocorrer abalos musculares bruscos, movimentos oculares rápidos, isolados ou em surtos⁸¹.

O sono paradoxal ou “REM” é constituído por duas fases:

- Fase Fásica – na qual ocorrem os movimentos oculares rápidos.
- Fase Tônica – inexistem movimentos oculares rápidos.

Na fase “REM”, pela acentuação da atividade simpática, a frequência cardíaca e a pressão arterial são semelhantes aos níveis encontrados em vigília.

Ciclo Ultradiano: é caracterizado pelo período que se inicia ao mesmo tempo do sono “NREM” e termina com a finalização do sono “REM”. Estes ciclos repetem-se várias vezes durante o período de sono noturno. A duração de cada ciclo ultradiano é variável, em média dura 90 minutos.

No adulto, o sono noturno é composto por quatro a seis ciclos ultradianos. Em um período de sono de aproximadamente oito horas, 75 a 80% correspondem ao sono “NREM”, dividindo-se os estágios do seguinte modo: estágio 1 corresponde a 5%, estágio 2 a 50%, estágios 3 e 4 correspondentes a 20% do sono “NREM”. A duração do sono “REM” é variável, sendo que seu primeiro aparecimento ocorre ao início do sono e, em condições normais, não ocorre antes de 60 a 90 minutos do começo do estágio 1.

Na primeira hora de sono, nota-se declínio progressivo da pressão arterial, atingindo níveis mínimos às duas primeiras horas, coincidindo com os estágios mais profundos do sono “NREM” (estágios 3 e 4). Durante o sono “REM”, os níveis tensionais encontram-se semelhantes ao estágio 2 do sono de ondas lentas, com flutuações de até 30 mmHg em poucos minutos.

Distúrbios na qualidade, duração e arquitetura do sono determinam o início e progressão da doença cardiovascular⁸². A deprivação do sono é acompanhada por elevação em níveis tensionais, ativação de mecanismos inflamatórios e redução da tolerância à glicose, fatores implicados ao maior risco cardiovascular.

2.26. Variação dos Níveis Tensionais em Vigília e Sono após o Advento da MAPA

Em 1988, O'Brien E. *et al.*⁷³ caracterizaram presença de descenso da pressão arterial, quando a diferença tensional da vigília em relação ao sono fosse maior ou igual a 10 mmHg para a pressão sistólica e de 5 mmHg para a pressão diastólica.

Em 1997, Staessen J. A. *et al.*⁸³ calcularam o descenso noturno pela média da pressão durante o sono dividida pela média da pressão na vigília multiplicada por 100, relacionando a pressão arterial do sono como porcentagem do nível durante a vigília.

Também em 1997, Ohkubo T. *et al.*⁷⁵ lançaram nova classificação baseada na presença de descenso do sono em período noturno, com a denominação em *dippers*, que apresentavam diferença entre os períodos de vigília e sono igual ou acima de 10%, conforme a seguinte fórmula: (média de pressão em vigília – média da pressão do sono) x 100 dividido pela média da pressão de vigília.

Foi denominado descenso atenuado, para os indivíduos que apresentavam diferença entre os períodos de vigília e sono inferiores a 10%. Os indivíduos que apresentavam diferença da pressão arterial entre a vigília e o sono inferior a 0% foram denominados de *não-dippers* ou *risers*. Os indivíduos com diferença entre as pressões de vigília e o sono superiores a 20% foram denominados de descenso acentuado ou *extreme-dippers*.

Desde então, dois aspectos têm sido correlacionados a presença, atenuação, ausência ou descenso extremo do sono e a variação do comportamento do descenso noturno com presença de lesões em órgãos-alvo^{55,84-88}.

A maioria dos trabalhos tem demonstrado que a hipertensão e alterações no descenso do sono correlacionam-se a lesões em órgãos-alvo, tais como:

- 1) Maior freqüência de ectopias supraventriculares e ventriculares⁸⁶;
- 2) Maior prevalência de microalbuminúria elevada⁸⁷;
- 3) Maior risco de acidente vascular cerebral^{85,89};
- 4) Maior gravidade de retinopatia hipertensiva⁹⁰;
- 5) Maior prevalência de hipertrofia de ventrículo esquerdo⁷⁹;
- 6) Maior morbidade e mortalidade cardiovascular⁹¹;
- 7) Alterações em funções endócrina e metabólica^{92,93}.

Csiky B. *et al.*⁹⁴ demonstraram que normotensos com nefropatia por IgA, apresentaram atenuação do descenso do sono e evoluíram com níveis de creatinina sérica mais elevados em 36 meses de evolução.

Hoshida S. *et al.*⁹⁵ avaliaram normotensos com ausência ou atenuação de descenso do sono e concluíram a existência e progressão de maior índice de massa de ventrículo esquerdo neste grupo.

Kario K. *et al.*⁵⁴ estudaram hipertensos idosos com descenso acentuado, e demonstraram maior prevalência de infartos cerebrais silenciosos, em comparação ao grupo com descenso do sono fisiológico.

Tanigawa T. *et al.*⁶⁵ descreveram a correlação entre a presença de distúrbios respiratórios do sono e hipertensão diastólica entre trabalhadores com idade igual ou superior a 40 anos.

2.27. Descenso do Sono e Sistema Nervoso Simpático

Embora os mediadores da pressão arterial não estejam completamente elucidados, é certo que a pressão arterial e a frequência cardíaca se correlacionam à atividade simpática. Estudo realizado por Narkiewicz K. *et al.*⁹⁶, com portadores de Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono, demonstrou que estes pacientes apresentavam eventos apnéicos de repetição durante o período de sono, levando à hipóxia, hipercapnia e aumento da atividade do sistema nervoso simpático, sob mediação de quimiorreceptores. Nestes indivíduos, em decorrência da resposta de vasoconstrição mediada pelo simpático, ocorriam elevações em níveis tensionais durante o período de sono, mais intensamente registrados ao final da apnéia.

O descenso do sono^{73,74} provoca, em indivíduos normais, redução de 10 a 20% nos níveis tensionais sistólicos e diastólicos, em relação à vigília (*dipper*). A falta de descenso do sono (*não-dippers*) ocasiona maior frequência de lesão de órgãos-alvo (cérebro, coração e rins).

Conforme estudo desenvolvido por Metoki H. *et al.*³⁸, com duração de 10,4 anos, realizado em Ohasama, Japão, que correlacionou o descenso-extremo durante o sono (superior a 20%) denominados *hiper-dippers*, com maior prevalência de lesões cerebrais isquêmicas. Em relação aos níveis oximétricos durante o sono, Eguchi K. *et al.*⁶⁶ descreveram a associação entre hipóxia noturna e doença cerebrovascular.

Nos momentos de repouso após almoço (sesta), há evidente redução de atividade simpática com diminuição de níveis tensionais, os quais devem ser cuidadosamente avaliados e descritos pelo avaliador e editor do laudo de MAPA^{20,45}.

No idoso, o descenso pressórico do sono correlaciona-se à redução da resistência vascular periférica, diferentemente do jovem, no qual esse fenômeno correlaciona-se à redução do débito cardíaco^{97,98}.

2.28. Sono

Loomis A. L. *et al.*⁹⁹, pelo uso do eletroencefalografia, descreveram de modo pioneiro na década de 30 o sono como um processo unitário e passivo, composto por estágios, cada um com características próprias.

Aserink E. *et al.*¹⁰⁰, na década de 50, revolucionaram o conceito até então aceito do processo unitário do sono, ao observarem a existência de outro estado de sono caracterizado por ativação cortical e surtos de movimentos oculares rápidos. Este estudo revolucionário instituiu o conceito do sono como um processo composto por dois estados biológicos distintos.

Dement W. *et al.*⁸⁰, em 1957, verificaram que neste processo dual os estados de sono alternam-se de modo cíclico e associam-se aos sonhos com os movimentos oculares rápidos.

Atualmente, o sono é considerado um fenômeno ativo⁸¹, não sendo observada redução generalizada da descarga dos neurônios cerebrais, e sim um aumento de forma notável das freqüências de descarga dos neurônios, chegando a atingir níveis superiores aos observados em vigília tranqüila. Não se constitui, pois, em um período de repouso para o sistema muscular, os órgãos viscerais, o sistema nervoso, dentre outros. Sobre a função exata do sono, ainda há muito a ser elucidado, mas é certo que todas as funções do cérebro e do organismo estão influenciadas pela alternância da vigília com o sono.

Martinez D.^{82,101} descreve que "o sono não é uma função do organismo, como o caso da digestão, mas um estado alterado da consciência com inúmeras funções, muitas das quais relacionadas à conservação de energia". Já Carskadon M. A. *et al.*¹⁰² afirmam que "o sono é um estado comportamental reversível de desprendimento e inconsciência".

2.28.1. Monitorização

O principal instrumento para as descobertas sobre os eventos cerebrais e físicos do sono ocorreu a partir da polissonografia^{81,103,104}. Os procedimentos descritos à polissonografia baseiam-se nas recomendações do manual e na revisão de Carskadon M. A. *et al.*¹⁰⁵.

A polissonografia¹⁰⁶ demonstra claramente que o sono não é um estado homogêneo, existindo dois estados distintos de sono. O último estágio de sono descoberto foi o sono REM, no qual existem movimentos rápidos dos olhos. Por suas iniciais em inglês, "*rapid eye movements*", este sono é chamado de REM. Apesar de ocupar apenas 20% do sono de um adulto, o sono REM é tão importante que o restante é chamado de sono NREM (Não REM).

A polissonografia atua como uma espécie de "radiografia"^{81,101} do sono. Consiste em diversos tipos de registros, como o eletroencefalograma – EEG¹⁰⁷⁻¹⁰⁹ (ondas elétricas do cérebro), o eletro-oculograma – EOG (movimentos dos olhos), eletromiograma – EMG (tensão muscular), eletrocardiograma – ECG (ondas elétricas cardíacas), movimentos respiratórios e a oxigenação do sangue.

A polissonografia¹¹⁰ é realizada em laboratórios do sono, por meio de equipamentos especiais e usados por técnicos capacitados. O exame normalmente dura oito horas seguidas, e ocorre, em geral, entre as 23h e 7h. A análise do traçado é realizada com auxílio de *softwares* desenvolvidos com este fim e necessita avaliação por profissional treinado. Nem todos os equipamentos de polissonografia são automatizados, e poucos possuem estagiamento automático.

2.28.1.1. O Eletroencefalograma – EEG^{101,107-110}

O EEG constitui-se no registro elétrico contínuo da superfície do cérebro, sendo que tanto a intensidade, como os padrões dessa atividade contínua são determinadas, na maioria dos registros, pelo nível global de excitação resultante do sono, da vigília e sintomas existentes. A intensidade elétrica da onda pode variar de 0 a 200 μV , e sua frequência pode variar de 1 a 50 Hz. As ondas cerebrais são classificadas conforme sua frequência, sendo nomeadas como: alfa, beta, teta e delta. Segundo Schauff, a classificação das ondas cerebrais é a seguinte (Tabela 3):

Tabela 3 – Classificação das freqüências cerebrais

TIPO	Hz
Delta	<3,5
Teta	04 a 07
Alfa	08 a 13
Beta	14 a 25

O registro do EEG deve ser tomado diretamente do crânio segundo o sistema 10-20, cuja posição dos eletrodos obedece às normas internacionais recomendadas por Jasper H. H. em 1958¹⁰⁹. As posições dos eletrodos estão demonstradas na Figura 1. O nome desse sistema, 10-20, vem da medida feita de intervalos de 10 ou 20% da distância total entre as quatro marcas do sistema, são elas: nasion, inion (protuberância occipital externa) e os pontos pré-auriculares direito e esquerdo.

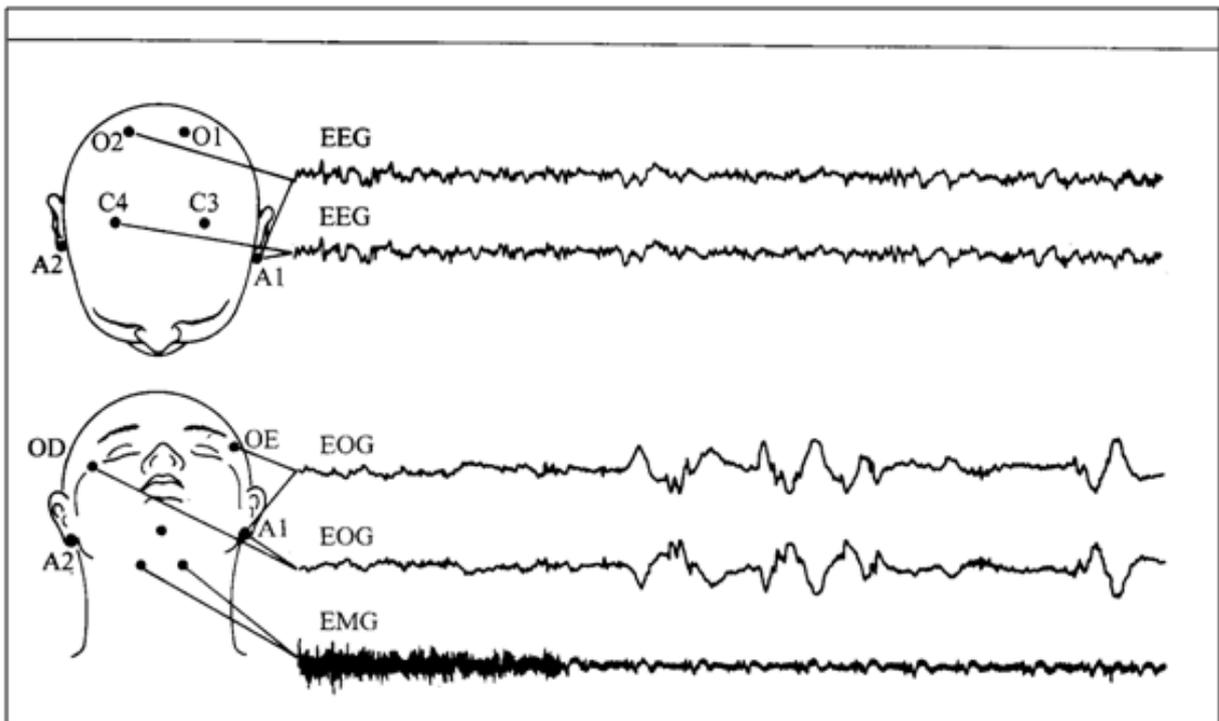


Figura 1 – Diagrama esquemático dos eletrodos para a tomada do EEG, EOG e EMG (adaptado de RECHTSCHAFFEN A. *et al*¹¹¹).

Segundo Carskadon M. A. *et al.*¹⁰⁵, pelo uso dos canais C3 e C4, todas as ondas são visualizadas de modo adequado, permitindo a distinção dos estágios de sono, de modo mais intenso, quando os sinais de amplitude são otimizados. Vários laboratórios também têm utilizado o registro dos canais O1 e O2 como canais auxiliares ao estudo do estadiamento do sono.

2.28.1.2. Eletro-oculograma – EOG^{81,106}

As duas razões para o registro do movimento rápido dos olhos são: com fins a auxiliar na identificação do estado REM do sono e para o auxílio na identificação do estado SEM (*Slow Eye Movement*), que acontece na maior parte dos humanos, logo ao iniciar o sono. Esse estado, a princípio sem função para determinação dos estágios, também pode ocorrer durante a transição do estágio 1.

O EOG é registrado por meio de eletrodos colocados nos cantos externos de ambos os olhos no plano horizontal, podendo usar inclusive uma posição oblíqua, ou seja, um pouco acima num dos olhos, e um pouco abaixo no outro olho. É importante que os eletrodos tenham a mesma referência, isto é, enquanto um dos eletrodos está referenciado pelo lobo da orelha do mesmo lado, o outro deverá ter como referência o lobo da orelha do outro lado. As posições desses eletrodos são conhecidas como ROC e LOC, *Right Outer Canthus* e *Left Outer Canthus*.

2.28.1.3. Eletromiograma – EMG^{100,106}

O registro da parte inferior do queixo é usado como um critério para a identificação do estágio REM, durante a polissonografia. O registro de outros grupos de músculos pode ser usado como auxiliar para certos tipos de distúrbios do sono. Por exemplo, o EMG da tíbia é utilizado para verificar se o paciente possui movimentos periódicos durante o sono, incluindo síndrome das pernas inquietas.

Para a monitorização do estado REM utiliza-se três eletrodos localizados na parte inferior do queixo, sobre os músculos submentonianos. Usa-se a derivação bipolar de um par e mantém-se um terceiro eletrodo como reserva para a possibilidade da ocorrência de falha de um deles.

2.28.2. O Registro Polissonográfico

Segundo Guiot¹¹⁰, a polissonografia é realizada em três etapas distintas, as duas primeiras correspondendo à monitorização e ao estagiamento dos parâmetros eletrofisiológicos utilizados, e a última etapa à quantificação dos resultados.

O exame é realizado em laboratório, durante uma noite de sono, sendo os resultados descritos pelo tempo em minutos e percentuais; algumas medidas são comuns a qualquer exame de polissonografia, independente do objetivo do estudo; outras se referem a distúrbios específicos do sono. As medidas mais utilizadas são:

- Tempo Total de Registro (TTR): considerado a partir do momento em que as luzes são apagadas até o final da noite;
- Tempo de Período de Sono (TPS): considerado a partir do início do sono até o término, incluindo possíveis despertares depois do início;
- Tempo Total de Sono (TTS): considerado a partir do início do sono até o término, excluindo possíveis despertares depois do início.

O sono NREM tem o tempo medido na sua totalidade, bem como de cada um de seus estágios em separado e, para a avaliação do tempo de sono REM, somam-se todos os seus períodos. Desta forma, é possível quantificar o sono efetivamente dormido, as insônias e outros distúrbios que fragmentam o sono.

O estagiamento do registro do sono é realizado, normalmente por conveniência, em segmentos chamados de época¹¹². O tamanho médio desses segmentos é de 30 ou 20 segundos de amostra, que correspondem, aproximadamente, a uma página de papel de 30 cm, registrado a uma velocidade de 10 a 15 milímetros por segundo. Há grupos que realizam o estagiamento de uma época inferior a 20 segundos, o que é considerado tedioso por muitos grupos. Conforme relatos, há grupos que chegam a utilizar épocas de até 3 segundos.

Cada época é associada com o estágio que caracteriza o padrão predominante durante o intervalo examinado. O objetivo do estagiamento é determinar o que mais caracteriza cada época. Outros tipos de medidas, como o caso da turgescência peniana durante o sono REM, conforme observado por Karacan I. *et al.*¹¹³, também podem ser utilizados para auxiliar na codificação do estágio da época em análise. Outros fenômenos como a respiração e a saturação do

oxigênio também são apontadas por Bornstein S. K.¹⁰⁴. Na polissonografia, a arquitetura do sono esquemática, permite a visualização do início e progressão do sono^{81,114}, conforme demonstrado na figura 2.

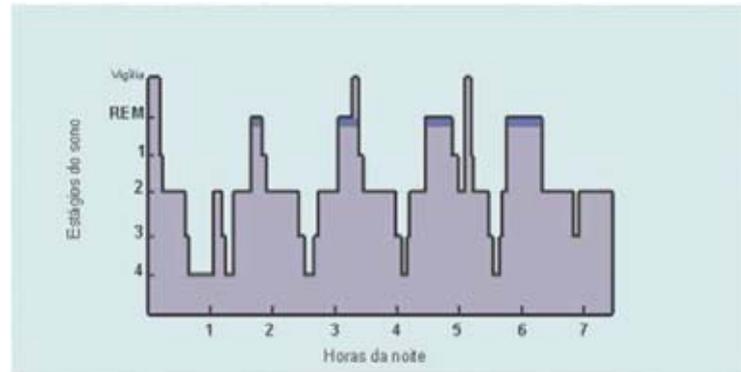


Figura 2 – Arquitetura do sono fisiológico em adulto jovem (KANDEL *et al.*, 2001)

2.28.3. O Padrão de Estagiamento^{81,114}

2.28.3.1. Acordado

A maioria das pessoas exibe um EEG com ritmo alfa quando relaxado com os olhos fechados. Sob tensão ou com os olhos abertos ocorrem alterações. O ritmo alfa pode estar presente com os olhos abertos, se o indivíduo está excessivamente sonolento. Outra característica é o movimento voluntário dos olhos, que raramente ocorre com os olhos fechados. Outro tipo de característica é a alta atividade tônica muscular. Em muitos indivíduos relaxados, o EMG pode ser indistinguível do sono NREM.

2.28.3.2. Sono NREM

A diferenciação dos quatro estágios do sono NREM é realizada por alterações de padrão do EEG. Os dados recolhidos pelo EOG e pelo EMG contribuem pouco para a diferenciação do estágio, exceto em casos específicos, como a transição do estágio 1 (onde ambos sinalizam) e o EMG (especificamente do queixo e dos olhos) para a detecção do estado REM.

Estágio 1: O padrão do EEG do indivíduo, quando em estágio 1, é descrito como atividade de relativa baixa voltagem e freqüências mistas. A definição de mista decorre da presença de artefatos, além de pequenas faixas de atividade teta.

Estágio 2: O padrão do EEG do estágio 2 reflete atividade de baixa voltagem e freqüências mistas. A diferenciação do estágio 2 para o estágio 1 ocorre em dois padrões específicos que acontecem esporadicamente. Estes padrões são conhecidos como fuso e complexo K. Os fusos são compostos por ondas de 12 a 14 cps com duração de 0,5 a 1,5 segundos. Os complexos K são definidos como “ondas agudas negativas bem delineadas imediatamente seguidas por um componente positivo”¹⁰⁸.

Estágios 3 e 4: Nos estágios 3 e 4 são percebidas as presenças de alta voltagem e ondas de atividade lenta. Para a caracterização do estágio 3, deve haver no mínimo 20% e no máximo 50% de ondas de 2 cps com amplitudes maiores que 75 μ V de pico a pico por época. Podem existir fusos e complexos K no estágio 3.

No estágio 4¹⁰⁸, predominam as ondas de atividade lenta, as quais se encontram em pelo menos 50% na época analisada. Neste estágio, os olhos encontram-se imóveis e o EMG se encontra tonicamente ativo (porém com atividade considerada baixa).

2.28.3.3. Sono REM

Deve coexistir coincidência de atividades específicas em todas as medidas eletrográficas: padrão específico do EEG, a ativação do EOG e a supressão da atividade do EMG. O padrão do EEG para o sono REM caracteriza-se por relativa baixa voltagem e freqüências mistas.

O fenômeno REM, segundo Carskadon e Rechtschaffen¹⁰⁵, não é universal, pois muitas pessoas não apresentam o movimento rápido dos olhos, desta forma, a simples movimentação dos olhos não é suficiente para sua definição.

Somente pela análise do EEG, muitas vezes é problemático diferenciar o padrão REM do estágio 2. Para que a época apresente o estado REM, além do EEG sinalizando o padrão específico e da presença do movimento rápido dos olhos (quando for o caso), é interessante confirmar com a baixa atividade do EMG. A

medida do sono REM em organismos intactos tem sido a contração tônica dos músculos e dos reflexos, sinalizada, por exemplo, em contrações dos músculos da face.

Há uma regra descrita por Rechtschaffen e Kales¹¹¹, que diz que “um intervalo de baixa voltagem e freqüências mistas entre dois fusos ou complexos-K é considerado estágio 2 se não houver a presença de movimento rápido dos olhos, ou movimentos estimulados nesse intervalo e se o tempo desse intervalo for menor que 3 minutos”, conforme Tabela 4.

Tabela 4 – Regras para o Estagiamento do Sono

Estágio	EEG	EOG	EMG
Acordado (relaxado)	Olhos fechados: ondas alfa Olhos abertos: baixa voltagem e freqüências mistas	Controle voluntário;	Atividade tônica, relativamente alta; movimento voluntário
NREM			
Estágio 1	Relativa baixa voltagem, freqüências mistas, podendo ter atividade teta com altas amplitudes	SEM	Atividade tônica fraca, podendo diminuir do estado de acordado
Estágio 2	Baixa voltagem, freqüências mistas, presença de Fusos e Complexos K	SEM ocasional próximo ao início do sono	Atividade tônica fraca
Estágio 3	$\geq 20\%$ e $\leq 50\%$ de alta e baixa amplitude	-	Atividade tônica fraca
Estágio 4	$> 50\%$ de alta e baixa amplitude	-	Atividade tônica fraca
REM			
Movimento	Obscuro	Obscuro	Alta atividade
Sono anormal	Similar ao REM	REM	Atividade tônica; contração

Fonte: TAFNER, Malcon Anderson. *Sleep, Its Architecture And Monitoring*: 2000 (Doutorado, Tese) – Universidade Estadual de Campinas, Campinas, São Paulo⁸¹.

2.29. Sono Fisiológico em Adulto Jovem

O sono fisiológico em adulto jovem inicia atravessando a fase NREM, sendo que a fase REM só é atingida, aproximadamente, 80 minutos depois. Essas duas fases se alternam ciclicamente durante a noite toda em períodos de, aproximadamente, 90 minutos^{81,114}.

O primeiro ciclo, em um adulto, inicia com o estágio 1 de sono NREM, e em poucos minutos (1 a 7 minutos) avança para o estágio 2. No estágio 1 o sono é leve e pode ser interrompido com poucos estímulos.

O estágio 2, sinalizado pela presença de fusos de sono, ou ainda, pelos complexos K detectados no EEG, costuma durar de 10 até 25 minutos. Para acordar um indivíduo nesse estágio, os estímulos precisam ser mais fortes que os aplicados para acordar no estágio 1. Como progresso natural do estágio 2, em 20 minutos em média, atinge o estágio 3, cujas ondas lentas são maiores que 20% e menores que 50% do sinal do EEG.

O estágio 3, de curta duração neste primeiro ciclo, serve de transição para o estágio 4. O estágio 4, caracterizado pela presença de ondas lentas, mais que 50% do sinal do EEG, costuma durar de 20 a 40 minutos, e em seguida, ocorre um retorno a estágios menos profundos. Isto é, uma passagem rápida pelo estágio 3, seguidos de 5 a 10 minutos no estágio 2, quando, após possíveis movimentos corporais, inicia-se o primeiro episódio REM, durando de 1 a 5 minutos.

A figura 3 demonstra as características dos diferentes estágios do sono em adulto saudável.

Estágios	Ondas	Voltagem	Frequência	Percentagem dos estágios em relação ao TTS*
Vigília	β	Baixa	> 13 Hz	-
Olhos fechados	A	> 15 μ V	8-13 Hz	-
Estágio I	θ	> 15 μ V	4-7 Hz	2% a 5%
Estágio II	Complexo k e fusos do sono	100 μ V	2 Hz	45% a 55%
		< 15 μ V	12-14 Hz	
Estágios III e IV	Δ	> 75 μ V	< 4 Hz	8% (III) 10-15% (IV)
Sono REM**	θ	> 15 μ V	4-7 Hz	20-25%

* TTS = tempo total de sono ** REM = *rapid eyes movement*.

Figura 3 – Características dos diversos estágios do sono em adulto jovem saudável (modificado de Carskadon e Dement, 1994)¹⁰²

Pequenas intromissões da vigília durante o sono normal ocorrem na forma de despertares breves nos quais não se recupera a consciência ou a memória. Isto se manifesta através de 30 a 60 movimentos por noite, quando se muda de posição ou arruma-se as cobertas, sem que se lembre disso pela manhã. Os movimentos ocorrem nas trocas de estágio e em estágio de sono mais superficial.

Os sonos NREM e REM continuam alternando-se durante a noite, em torno de quatro a seis ciclos. O tempo de sono REM tende a tornar-se mais longo durante o decorrer da noite, enquanto que o sono caracterizado pelos estágios 3 e 4 tendem a encurtar na mesma medida, podendo, inclusive, desaparecer nos últimos ciclos, predominando o estágio 2 nesses casos.

A figura 4 demonstra características principais das fases REM e NREM, no sono fisiológico.

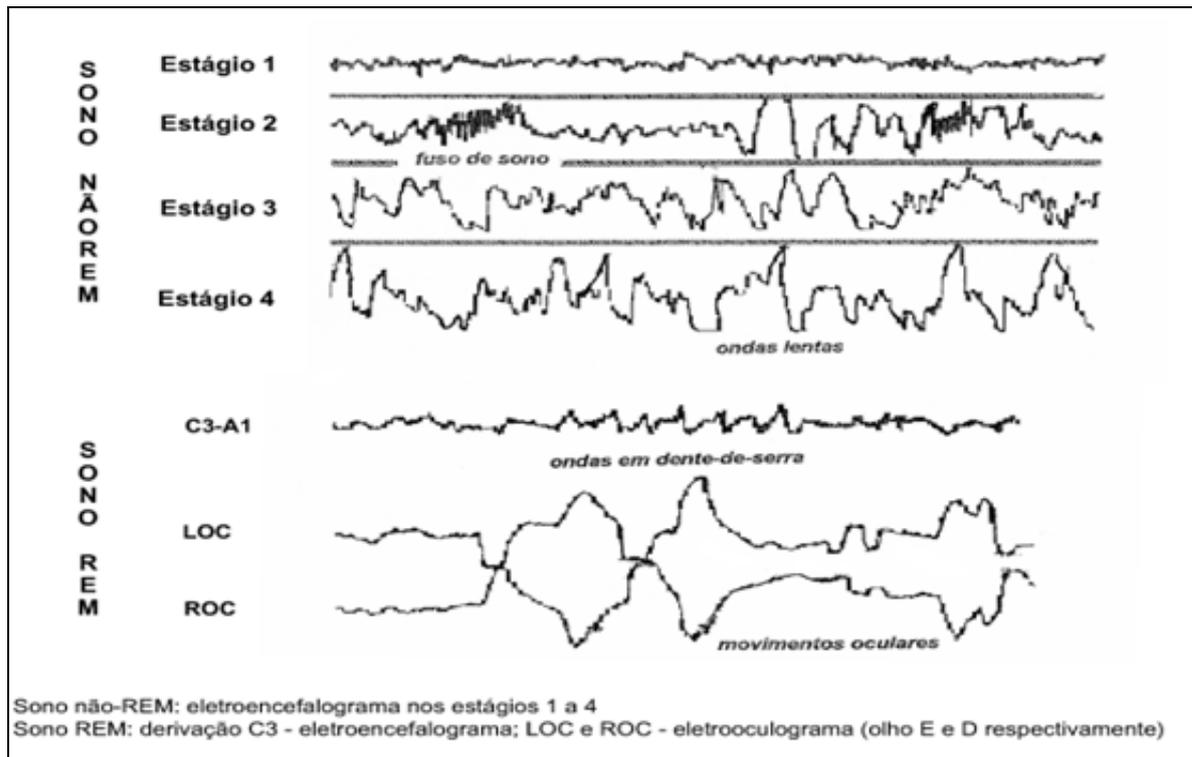


Figura 4 – Sono fisiológico: características principais das fases REM e não-REM (extraído de www.pediatrinsaopaulo.usp.br, Yasuhiko Okay)

2.30. O Sono Fisiológico no Idoso^{97,115}

Com a idade, ocorrem mudanças nos parâmetros e na estrutura do sono, tais como; aumento na variação individual, impedindo generalizações como as que são realizadas no sono do jovem¹¹⁵.

O primeiro ciclo encontra-se reduzido pela diminuição dos estágios 3 e 4. Há redução na porcentagem do tempo total do sono, além da constância ao longo da noite, ou seja, o tempo de REM é estável durante todo o sono.

Tankova I. *et al.*⁹⁷ descreveram o aparecimento de breves momentos de ativação, que decorrem da interrupção do sono. Esses despertares são freqüentes e repetitivos, prejudicando o sono em indivíduos idosos. Esses dados sugerem que, com a idade, o sono se torna mais “leve”, além de aumentar a quantidade de despertares, tornado os idosos mais sensíveis a estímulos ambientais.

Os despertares no idoso se correlacionam com distúrbios de sono (distúrbios respiratórios do sono e mioclonias noturnas), mas também podem decorrer de despertares transitórios^{115,116}.

O sono de ondas lentas tem sua máxima amplitude (qualitativa e quantitativa) na infância e decresce com o decorrer dos anos, até que aos 60 anos é bastante reduzido e desaparece por completo em idades mais avançadas. A correlação entre o desaparecimento do sono de ondas lentas com a perda de densidade sináptica cortical foi descrita por Feinberg em 1983⁸¹.

Prinz P.N.¹¹⁷ descreveu, em idosos hígidos, portadores de sono REM preservado, correlação positiva com a manutenção da função intelectual. O mesmo autor relatou declínio importante na função intelectual, com disfunção cerebral orgânica, em idosos nos quais o sono REM não se encontra preservado¹¹⁸.

2.31. O Hipnograma

O Hipnograma consiste em uma forma bastante utilizada para visualizar o progresso do sono durante a noite, realizado após o estagiamento do sono. Consiste em um gráfico de linha xy cujo eixo y é tido como o tempo do sono, e o eixo x como as fases do sono. Normalmente, a ordem de apresentação das fases do sono no eixo x é: vigília, REM, Estágio 1, Estágio 2, Estágio 3 e Estágio 4.

Através desse gráfico, o médico pode: contar o tempo total de cada fase e delimitar em que ordem cada fase ocorreu. É também meio útil no diagnóstico de algum distúrbio cíclico, que ocorra entre as fases REM e NREM.

2.32. Os Distúrbios do Sono

Os distúrbios do sono¹¹⁶, bem como outros problemas relacionados com a ausência do sono, têm um impacto profundo na estrutura e na distribuição do sono. Os sintomas desses distúrbios podem ser diversos e complexos, sendo os mais freqüentes a insônia e a sonolência excessiva.

A Classificação Internacional das Desordens do sono (2005)¹¹⁶ agrupa estes distúrbios em oito capítulos: insônias, desordens respiratórias do sono, hipersonias não devidas aos distúrbios respiratórios do sono, desordens do ritmo circadiano, parassônias, desordens de movimento em sono, sintomas isolados e outras desordens de sono.

Passamos quase um terço de nossas vidas dormindo. Danos descritos como lesões em órgãos-alvo e diferentes entidades nosológicas associam-se a distúrbios no ciclo vigília-sono.

Na avaliação do sono são utilizados questionários dirigidos^{119,120}, os quais contêm perguntas ao entrevistado e a seus acompanhantes, relacionadas ao sono propriamente dito e ao dia seguinte. A escala de sonolência de Epworth¹¹⁹ constitui exemplo de questionário que avalia sonolência excessiva diurna. Observações de uma noite de sono, realizadas por câmaras comuns, até tomografia computadorizada de vias aéreas ou de crânio com emissão de pósitron durante uma noite de sono, são usadas como elementos de diagnóstico nos distúrbios de sono.

2.33. Fisiologia Respiratória e Sono¹²¹⁻¹²⁹

O controle da respiração pode ser voluntário ou automático^{121,122}. Os estímulos iniciam no córtex cerebral no controle voluntário, diferentemente do controle automático, onde os neurônios da ponte e bulbo, definidos como centros respiratórios, realizam esta regulação. Na vigília, o córtex cerebral controla a respiração suprimindo as funções da ponte e do bulbo até determinados limites. Pode-se chegar até a metade da pressão parcial arterial de gás carbônico (PaCO_2) realizando voluntariamente uma hiperventilação, e reduzir de modo variável a pressão parcial arterial de oxigênio (PaO_2), realizando hipoventilação. No controle automático, há regulação por neurônios do centro respiratório bulbar (formação reticular do bulbo, no centro apnêustico e no centro pneumotácico, respectivamente porção inferior e superior da ponte). Este controle respiratório visa manter estreitos intervalos de PaO_2 , PaCO_2 e potencial hidrogeniônico (pH). Os atos de tossir, espirrar e deglutir são controlados pelo sistema voluntário e, se o indivíduo estiver em qualquer estágio do sono, deverá antes despertar, mesmo que não perceba, para só depois executar estes atos.

Cada estágio do sono tem suas características típicas no controle da respiração^{123,124}. A transição da vigília para o estágio 1 caracteriza-se por: irregularidade respiratória, o eletroencefalograma (EEG) revela início do estágio 1, com redução da amplitude e frequência respiratória. O reaparecimento de ondas alfa no traçado do EEG associa-se a um padrão de amplitude e de frequência

respiratória. Ocorre instabilidade no controle ventilatório e seu ritmo se assemelha ao de Cheyne-Stokes, alternando hiperventilações e apnéias. Este padrão é atribuído aos neurônios integradores, ora ajustados pelo córtex, na vigília, ora ajustados por níveis mais baixos do encéfalo, no início do sono. No estágio 2 desaparecem estas irregularidades e nos estágios 3 e 4, há o sono profundo, sendo a respiração de controle automático, caracterizada pela regularidade de frequência e amplitude respiratória. O padrão de irregularidade volta a se apresentar no estágio REM do sono, provavelmente pelos movimentos rápidos dos olhos ou pelo conteúdo dos sonhos. Neste estágio há redução do calibre das vias aéreas superiores, causada pela atonia muscular, característica deste estágio. Somente o músculo diafragma participa da respiração, enquanto a musculatura acessória e da hipofaringe permanecem inertes¹²⁹. Este evento é de extrema importância em pacientes portadores de SAOS, sendo considerado de elevado risco nesta patologia.

Ocorrem também alterações no padrão ventilatório com diferentes respostas aos estímulos externos, provenientes dos centros respiratórios, que chegam a reduzir a atividade em relação à vigília em até 28%. Há alteração no sistema automático durante o sono a diferentes níveis de PaCO₂, proveniente da diminuição do número de neurônios ativos dos centros respiratórios.

2.34. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica – DPOC

2.34.1. Definição

A doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)¹³⁰⁻¹³³ é caracterizada por limitação ao fluxo aéreo, parcialmente reversível ao uso de drogas broncodilatadoras, e que evolui de forma lenta e progressiva, sendo a bronquite crônica e o enfisema pulmonar suas formas características. O termo “crônica”, no senso estrito, significa tosse com aumento das secreções respiratórias durante pelo menos três meses, em cada um de dois anos consecutivos.

Os dois transtornos que compõem a DPOC¹³⁴⁻¹³⁶ têm diferenças marcantes em relação à localização anatômica e patologia, mas formam entidade nosológica característica.

A bronquite caracteriza-se por inflamação de brônquios, com evidência microscópica de edema, leucócitos polimorfonucleares, granulócitos e monócitos (linfócitos e macrófagos) nas paredes e na luz dos brônquios¹³⁴. Ocorre também na bronquite crônica aumento da ramificação e hipertrofia das glândulas submucosas, resultando em elevação do Índice de Reid¹³⁵ (o qual mede a proporção da espessura total da parede brônquica que é efetivamente ocupada por glândulas submucosas). Na bronquite crônica, esta fração é superior a 0,4 e pode servir como indicador da evolução crônica dessa patologia.

No enfisema¹³⁶, existe dilatação anormal e permanente em espaços aéreos distais aos bronquíolos terminais, com destruição de paredes alveolares. Ambas as condições são associadas a determinado grau de limitação do fluxo aéreo, que é mensurado na espirometria¹³⁷ pela relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF) – (VEF1/CVF%), satisfazem os critérios para a definição de DPOC^{138,139}.

2.34.2. Epidemiologia

A DPOC constitui-se patologia multifatorial¹³⁹, sendo que fatores ambientais e constitucionais (genéticos; deficiência de alfa1- antitripsina)¹⁴⁰ atuam em sinergismo para o aparecimento e evolução da patologia.

O fator ambiental mais comum é o tabaco, de modo especial o cigarro^{141,142}. O tabagismo (ativo ou passivo) é responsável por cerca de 90% do risco de desenvolvimento de DPOC. A característica de “fumante passivo ou intermediário” também constitui fator de risco, diretamente proporcional à concentração da fumaça.

Outros fatores de risco para a DPOC¹⁴³ incluem: poluição atmosférica, exposição excessiva a poeiras e algumas exposições ocupacionais a gases nocivos e partículas veiculadas pelo ar.

Entre os fatores genéticos, a deficiência de alfa1-antitripsina (A1AT) é a causa de maior importância, tratando-se de traço recessivo¹⁴⁰. Nesses indivíduos, o início da dispnéia ocorre mais precocemente (entre 35 a 45 anos). A deficiência de A1AT é relativamente rara, ocorrendo em cerca de 1% dos pacientes da raça branca.

Os índices de incidência e prevalência variam de país a país¹⁴⁴⁻¹⁴⁷.

No Brasil¹⁴⁴ estima-se que a população adulta fumante seja de 16,7 milhões de homens e 11,2 milhões de mulheres. Há ainda 2,4 milhões de tabagistas de 5 a 19 anos. Considerando-se que 10 a 15% dos fumantes desenvolvem DPOC, o Brasil teria cerca de seis milhões de indivíduos doentes.

2.34.3. Fatores de risco

No que se refere aos fatores de risco para o desenvolvimento da DPOC^{143,147-150} existe forte evidência de que poluição atmosférica, baixo nível sócio-econômico, uso de bebida alcoólica, baixo peso ao nascer, infecções respiratórias na infância e exposição ao cádmio e carvão sejam fatores relacionados à doença. Porém, o principal fator de risco para o desenvolvimento da DPOC é o tabagismo. O risco aumenta com a idade e é maior no sexo masculino, talvez pela maior prevalência de tabagismo neste gênero. Fatores como infecção por adenovírus, deficiência de vitamina C, predisposição genética e tipo sanguíneo A, permanecem sem esclarecimento quanto ao seu papel no desenvolvimento da doença¹⁵¹⁻¹⁵⁴.

2.34.4. Histopatologia

As alterações histopatológicas da DPOC¹⁵⁴ são caracterizadas por inflamação anormal das vias aéreas e presença de muco em abundância com alterações celulares de todo o parênquima pulmonar.

As principais características da bronquite crônica^{133,134} são a hipersecreção de muco, acompanhada de metaplasia escamosa do epitélio brônquico, diminuição do número de células ciliadas, hiperplasia de glândulas submucosas, elevação no número de células caliciformes, aglomeração de macrófagos pigmentados, aumento da massa muscular da parede brônquica e, como finalização do processo inflamatório, a fibrose intramural com diminuição do calibre das vias aéreas.

As principais características do enfisema pulmonar^{133,136} são destruição dos espaços aéreos distais ao bronquíolo terminal, porém sem fibrose. A hipótese que melhor explica esta destruição é o desequilíbrio entre proteases e antiproteases;

o tabagismo aumenta a elastase produzida pelos neutrófilos e macrófagos e reduz a alfa-1 antitripsina, principal antielastase do pulmão. A elastase tem o poder de digerir o pulmão humano causando as alterações histopatológicas do enfisema¹⁵³.

O quadro inflamatório da DPOC é distinto ao da asma^{134,154}, outra doença obstrutiva crônica. Na DPOC existe franco predomínio de neutrófilos e macrófagos. Na asma existe predomínio de eosinófilos e há reversibilidade completa da obstrução após uso de broncodilatador¹⁵⁵. Isso confere um ente nosológico diverso, embora os dois processos sejam síndromes obstrutivas.

2.34.5. Quadro Clínico

Conforme Kueppers F.¹³¹, a história clínica é caracterizada por tosse e expectoração por muitos anos (dois ou mais), associada ou precedida por tabagismo. Do ponto de vista clínico, os sinais e sintomas da DPOC podem variar de leves a exuberantes. Os principais sintomas são tosse, expectoração e dispnéia (se desenvolve na quinta ou sexta década de vida). Dor torácica e hemoptise são menos comuns, mas podem estar presentes principalmente nas fases avançadas da doença. A expectoração é constante, porém é pela manhã que se torna proeminente. Quando há alteração no volume e na cor do escarro expectorado, associado ao aumento da dispnéia, existe forte evidência de que o indivíduo apresente quadro de exacerbação da doença de base, geralmente por processo infeccioso¹⁵⁴. Ainda nos pacientes bronquíticos, pode haver chieira torácica relatada por 83% dos pacientes e confirmada sibilância, ao exame físico, em 66% destes. Nos enfisematosos, o principal sintoma¹³³ é a dispnéia que aparece de forma insidiosa e só muito tarde limita, de modo importante, as atividades do indivíduo. Este sintoma está associado à maior perda da função pulmonar e, com isso, ao pior prognóstico.

2.34.6. Diagnóstico

Ao exame físico^{132,133}, os pacientes bronquíticos costumam ser brevilíneos, geralmente obesos, pletóricos, apresentam à ausculta murmúrio vesicular rude com ronos difusos e sibilância devido à grande quantidade de

secreções nas vias aéreas. Por outro lado, os enfisematosos recebem o diagnóstico de DPOC mais tardiamente, quando a dispnéia é mais importante. Costumam ser longilíneos, emagrecidos, têm aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax e murmúrio vesicular diminuído à ausculta pulmonar. Muitos utilizam a musculatura acessória e respiram com os lábios semicerrados, objetivando manter a pressão expiratória final positiva, retardando com isso, o aparecimento do ponto de igual pressão, responsável pelo colapso das vias aéreas.

Estudo de Imagens em DPOC - o radiograma simples de tórax e a tomografia computadorizada são usados para certificar o diagnóstico, identificar os pólos e quantificar a extensão do processo. Os pacientes bronquíticos apresentam alterações brônquicas e vasculares, o que leva a espessamento da parede brônquica e estase dos vasos oriundos da câmara cardíaca direita. Os enfisematosos¹³⁶ apresentam hiperinsuflação pulmonar que é identificada como aumento do diâmetro ântero-posterior do tórax, aumento dos espaços intercostais, retificação das cúpulas diafragmáticas e hipertransparência do parênquima pulmonar. O exame que permite correlação de 90% com os achados histopatológicos é a tomografia computadorizada de tórax de alta resolução¹⁵⁶.

Avaliação da função pulmonar - a espirometria¹³⁷ avalia a função pulmonar, e caracteriza-se por padrão obstrutivo (índice VEF1/CVF menor que 70%) nas suas duas formas, sendo que a curva fluxo-volume e o volume expirado no primeiro segundo (VEF1) não são capazes de distinguir bronquíticos de enfisematosos. Por outro lado, volume residual (VR) aumentado e prova de capacidade de difusão do monóxido de carbono (DLco) diminuída são características de pacientes predominantemente enfisematosos¹⁵⁷.

Análise gasométrica¹³⁸: a gasometria arterial dos pacientes bronquíticos geralmente apresenta hipoxemia e hipercapnia importantes, o que não acontece na maioria dos enfisematosos estáveis.

2.34.7. Classificação

A espirometria¹³⁷ é importante para o diagnóstico e esclarecimento da gravidade das alterações estruturais na DPOC. É considerada técnica de boa qualidade para avaliação da obstrução do fluxo aéreo secundário à doença das vias

aéreas de grande e médio calibre. Na avaliação do fluxo aéreo por comprometimento de vias aéreas de pequeno calibre (inferior a 2mm de diâmetro interno), a espirometria é exame de valor limitado. Ou seja, na vigência de doença significativa das pequenas vias aéreas, os parâmetros espirométricos CVF, VEF1 e VEF1/CVF podem se encontrar dentro de parâmetros da normalidade. Assim, em DPOC, a conjunção de quadro clínico, exames de imagem, gasometria e provas de função pulmonar tornam o diagnóstico mais fidedigno.

As variações normais dos valores previstos para a avaliação da função pulmonar são geralmente baseadas no sexo, idade e altura. A função pulmonar geralmente apresenta uma distribuição em forma de sino, em indivíduos normais.

A resistência ao fluxo aéreo pode ser avaliada indiretamente pela análise dos volumes expiratórios forçados. Os parâmetros importantes são: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), taxa de fluxo expiratório máximo (TFEM) e a razão do VEF1 sobre a CVF. A fração VEF1 / CVF no indivíduo normal varia de 70 a 75, o que significa que no mínimo 70 a 75% da capacidade vital é exalada em um segundo. O fluxo médio-expiratório-máximo constitui-se em parâmetro menos fidedigno para avaliação da função pulmonar¹³⁷.

Na DPOC o VEF1 e a razão VEF1/ CVF estão reduzidos. A CVF é normal ou reduzida (conforme limitação ao fluxo aéreo). A gravidade da obstrução é estimada pelo VEF1. A taxa de fluxo expiratório máximo (TFEM) e o fluxo médio-expiratório-máximo (FMEM) também se encontram reduzidos.

Por motivos didáticos, a DPOC pode ser classificada, pelos achados espirométricos¹⁵⁸, em 4 estágios como descritos na Figura 5, a seguir:

Classificação espirométrica Gravidade da DPOC Baseado no VEF1 pós-broncodilatador	
Estágio I: leve	VEF1/CVF < 0,70 VEF1 > 80% previsto
Estágio II: moderado	VEF1/CVF < 0,70 50% < VEF1 < 80%
Estágio III: grave	VEF1/CVF < 0,70 30% < VEF1 < 50%
Estágio IV: muito grave	VEF1/CVF < 0,70 VEF1 < 30% previsto ou VEF1 < 50% associado à falência respiratória, ou outros sintomas.

Legenda: VEF1 - volume expiratório forçado no primeiro segundo; VEF1/CVF% - relação entre volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e capacidade vital forçada (CVF).

Figura 5 – Classificação espirométrica da DPOC (adaptado de GOLD¹⁵⁸ - Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. 2006)

2.34.8. Tratamento

A obstrução fixa das vias aéreas e a perda de elasticidade não podem ser alteradas, assim a terapêutica deve ser direcionada aos componentes de DPOC que podem ser influenciados por medidas efetivas¹⁴¹.

A DPOC tem evolução gradual e irreversível, por esta razão os objetivos do tratamento¹⁵⁹ são o alívio dos sintomas, a melhora da qualidade de vida e o aumento da sobrevida. As medidas de tratamento que realmente são eficazes são a cessação do tabagismo, a reabilitação pulmonar, a diminuição do processo inflamatório das vias aéreas, com conseqüente alívio da obstrução e diminuição da secreção, assim como o tratamento da hipoxemia¹⁴¹ e o rápido diagnóstico e manejo das exacerbações. O tratamento do componente obstrutivo é feito com drogas agonistas de receptores beta2-adrenérgicos e anticolinérgicos quaternários¹⁵⁵. Permanecem algumas dúvidas quanto ao uso de corticosteróides (uso por inalação, intravenoso ou via oral) nas exacerbações de DPOC¹⁵⁹⁻¹⁶². O assunto torna-se ainda

mais controverso no tocante ao tratamento de manutenção¹⁶³. Nas exacerbações infecciosas são utilizados, freqüentemente, antibióticos betalactâmicos¹⁶⁴, macrolídeos e quinolonas. O oxigênio suplementar sob catéter nasal deve ser oferecido àqueles pacientes com pressão parcial de oxigênio (PaO₂), medida em repouso e respirando ar ambiente, abaixo de 60 mmHg em qualquer situação clínica e, de forma domiciliar e programada^{141,165}, naqueles com PaO₂ abaixo de 55 mmHg e naqueles com valores entre 55 e 60 mmHg, mas com alguma complicação. A vacinação contra o pneumococo é medida profilática de importância, uma vez que o *Streptococcus pneumoniae* é o organismo mais comum nas exacerbações da DPOC. A vacinação anual contra o vírus da influenza, igualmente tem seu valor, pois uma vez iniciada a infecção viral, segue-se o quadro de exacerbação de DPOC. Medidas visando cessação do tabagismo devem ser incentivadas¹⁶⁶.

2.34.9. Distúrbios Respiratórios do Sono e DPOC

Em 1957 e 1958, Robin E. D. *et al.*¹⁶⁷ descreveram aumento de 10 mmHg na pressão parcial alveolar de dióxido de carbono em portadores de DPOC (PaCO₂).

Em 1962, Trask C. H. *et al.*¹⁶⁸ demonstraram queda na saturação arterial de hemoglobina em portadores de DPOC.

Em 1966, Pierce A. K. *et al.*¹⁶⁹ confirmaram a queda do oxigênio pela medida da pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂) durante o sono, em portadores de DPOC.

Na década de 1970, com o desenvolvimento de melhor tecnologia dos oxímetros de pulso¹⁷⁰, evidenciou-se maior queda na saturação de hemoglobina durante o estágio REM de pacientes com DPOC¹⁷¹, sendo mais pronunciada durante a fase tônica deste estágio. Existem basicamente quatro hipóteses que explicam a hipoxemia e hipercapnia durante o sono de portadores de DPOC¹⁷², a saber: hipoventilação alveolar, diminuição da capacidade residual funcional (CRF), distúrbios da ventilação-perfusão e associação de DPOC com Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS), descrita como *Overlap Syndrome*, cuja prevalência varia de 11%¹⁶⁵ e 11,7%¹⁷³ até 50%¹⁷². Estudos atuais demonstram que percentuais muito elevados de *Overlap Syndrome*, podem corresponder a artefato¹⁷⁴. Pelas razões que explicam hipoxemia e hipercapnia durante o sono de portadores de

DPOC, os mesmos apresentam maior fragmentação no sono e maior latência do sono REM.

A SAOS^{96,101} é enfermidade médica que ocorre em cerca de 5 a 15% da população. Sua fisiopatologia é caracterizada por repetidos episódios de obstrução da parte posterior da faringe durante o sono, levando à oclusão das vias aéreas superiores, seguido de queda da saturação de oxigênio, esforço inspiratório persistente e microdespertares com fragmentação do sono. A SAOS caracteriza-se por clínica de sonolência diurna excessiva, cefaléia, déficit de concentração e memória, fadiga, dentre outros sintomas. Estudos recentes demonstram associação entre SAOS^{172,173} e doenças cárdio-vasculares, como hipertensão arterial, acidente vascular cerebral, doença arterial coronária, insuficiência cardíaca, arritmias cardíacas e hipertensão arterial pulmonar (especialmente no paciente portador de doença pulmonar prévia). Ainda não se sabe a causa exata que liga a SAOS e as doenças cárdio-vasculares, mas sabe-se que existe associação com a elevação de fatores pró-inflamatórios e pró-trombóticos, favorecendo o desenvolvimento do processo aterosclerótico. Além disso SAOS associa-se com *drive* simpático aumentado⁹⁶ durante o sono e vigília, com disfunção autonômica, levando a aumento em frequência cardíaca de repouso e aumento na variabilidade da pressão arterial. Tanto a aterosclerose como a SAOS estão associadas com disfunção endotelial, aumento dos níveis séricos da proteína-C-reativa, aumento da interleucina-6, elevação do fibrinogênio, aumento do inibidor da ativação do plasminogênio e redução da atividade fibrinolítica. A SAOS associa-se com aumento da atividade e da agregação plaquetária e com aumento da adesão e do acúmulo dos leucócitos em células endoteliais.

O diagnóstico e a gravidade da SAOS são obtidos por: questionários padronizados^{119,120}, cuja acurácia ancora-se no valor preditivo de alguns sintomas, dentre os quais destacam-se história de roncos, paradas respiratórias em sono, sufocamento e ou engasgo, sono agitado, sonolência diurna, hipertensão arterial e cefaléia matinal. Somando-se à eficácia dos questionários, o registro polissonográfico^{106,110,175} realiza a quantificação do índice apnéia/hipopnéia por hora. O conceito de apnéia é o completo colapso das vias aéreas superiores durante pelo menos dez segundos, associado a persistente esforço para respirar (apnéia obstrutiva). Hipopnéia é conceituada como obstrução parcial das vias aéreas

durante o sono, com redução de pelo menos 50% do fluxo de ar, com queda de pelo menos 4% na saturação de oxigênio. Um índice apnéia/hipopnéia entre 5-14/hora caracterizaria a presença de SAOS leve, 15-30/h moderada e maior que 30/h grave.

3. OBJETIVOS

3.1. Geral

Analisar as variáveis pressóricas no período de 24 horas, em portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica com dessaturação no sono, sem síndrome de apnéia obstrutiva.

3.2. Específicos

Comparar as variáveis pressóricas em vigília, sono, nas 24 horas e período matutino, com valores oximétricos em período correspondente a sono.

Avaliar o descenso do sono em pacientes portadores de DPOC com dessaturação no sono, não causada por apnéia.

4. PACIENTES E MÉTODOS

4.1. Tipo de estudo

Trata-se de estudo descritivo, do tipo transversal, com pacientes portadores de DPOC referenciados ao programa de reabilitação pulmonar do ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília (HUB).

O estudo foi realizado no período compreendido entre janeiro de 2007 a abril de 2008.

4.2. População estudada

4.2.1. Critérios de inclusão

Grupo DPOC - Foram incluídos os pacientes encaminhados ao programa de reabilitação pulmonar do ambulatório de pneumologia do HUB, com diagnóstico clínico e funcional (espirométrico) de DPOC. Os pacientes do grupo DPOC não tinham antecedentes de Hipertensão Arterial Sistêmica, não faziam uso de medicação anti-hipertensiva, nem eram portadores de hipertensão de consultório, fato comprovado por no mínimo 6 aferições denominadas “casuais”, por serem realizadas em consultório (tendo sido realizadas em cada paciente 3 aferições à primeira consulta em posições ortostática, supina e sentada e 3 aferições à segunda consulta, nas mesmas posições) . Quanto a antecedentes de tabagismo, todos os pacientes do grupo DPOC eram fumantes e haviam abandonado o vício há pelo menos 12 meses.

Em relação aos critérios Espirométricos: todos os pacientes do grupo DPOC apresentavam limitação do fluxo aéreo, definida pela relação VEF1/CVF abaixo de 0,70, pós-broncodilatador¹⁵⁸.

Grupo Controle - Foi constituído por pacientes não portadores de DPOC, pelos critérios clínico e funcional (espirométrico). Critérios Espirométricos¹⁵⁸; inexistência de limitação do fluxo aéreo, com relação VEF1/CVF superior a 0,70.

Os pacientes do grupo controle não tinham antecedentes de HAS, não faziam uso de medicação anti-hipertensiva, nem eram portadores de hipertensão de consultório, fato comprovado por no mínimo 6 aferições denominadas “ medidas casuais”, por serem realizadas em consultório (em cada paciente 3 aferições à

primeira consulta; em posições sentada, ortostática e supina e 3 aferições à segunda consulta, seguindo o mesmo protocolo do grupo DPOC) . Quanto a antecedentes de tabagismo, nenhum dos pacientes do grupo Controle relataram antecedentes de tabagismo.

4.2.1.1. Descrição das Variáveis Antropométricas nos Grupos Estudados (Apêndice II)

Grupo DPOC - A média de idade do grupo era de $70 \pm 11,9$ anos. A média do peso era de $67,4 \pm 13,7$ Kg. A média da altura era de $1,64 \pm 0,07$ m. Em relação ao índice de massa corporal (IMC), observamos média de $24,41 \pm 4,61$ Kg/m².

Grupo Controle - A média de idade do grupo era de $70 \pm 8,8$ anos. A média do peso era de $68 \text{ kg} \pm 16,4 \text{ kg}$, com média de altura de $1,67 \pm 0,14$ m. Em relação ao índice de massa corporal (IMC), a média foi de $24,64 \pm 2,94$ kg/m².

A tabela abaixo mostra as medidas antropométricas nos grupos DPOC e Controle.

Tabela 5 – Estatísticas das medidas antropométricas nos dois grupos

Medida	DPOC		Controle		Diferença entre médias	P-valor	Sig. ⁽³⁾
	Média	DP	Média	DP			
Idade	70,00	11,90	70,14	8,89	-0,14	0,972 ⁽¹⁾	
Peso	67,43	13,73	68,00	16,41	-0,57	0,756 ⁽²⁾	
Altura	1,64	0,07	1,67	0,14	-0,03	0,562 ⁽¹⁾	
IMC	24,41	4,61	24,64	2,94	-0,22	0,881 ⁽¹⁾	

⁽¹⁾ Teste T

⁽²⁾ Teste Mann-Whitney

⁽³⁾ Significância Estatística ($p < 0,05$)

4.2.2. Critérios de exclusão

Após história clínica detalhada, exame físico e eletrocardiograma de 12 derivações, foram adotados os seguintes critérios:

Presença de outra enfermidade pulmonar detectável clinicamente;

Presença de síndrome da apnéia obstrutiva do sono (detectada pela polissonografia);

Presença de insuficiência em outro órgão ou sistema (insuficiência renal, insuficiência cardíaca e insuficiência hepática);

Presença de Hipertensão Arterial Sistêmica ou relato de uso prévio de antihipertensivos. Caso uma das seis aferições realizadas em consultório (“medição casual”), fosse superior à 140/ 90 mmHg, o paciente era excluído do estudo e encaminhado ao ambulatório de cardiologia do HUB, para cuidados anti-hipertensivos adequados.

Impossibilidade técnica de realizar a MAPA de 24h;

Presença de condições que afetem a função neuro-autonômica: neuropatias, doenças psiquiátricas, diabetes mellitus, doença auto-imune, doença de Parkinson.

4.3. Aspectos Éticos

Este estudo foi aprovado pela Diretoria Adjunta de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário de Brasília (HUB) - (Anexo 1).

Todos os pacientes que participaram do estudo o fizeram de forma voluntária, depois de devidamente esclarecidos e orientados quanto à natureza do estudo, assinando o termo de consentimento livre e informado (Apêndice I).

4.4. Delineamento do estudo

4.4.1. Avaliação dos pacientes

Grupo DPOC – Os pacientes portadores de DPOC, participantes do estudo foram submetidos inicialmente à avaliação clínica detalhada, pela equipe médica do Serviço de Pneumologia do HUB. Preenchidos os critérios de inclusão, os pacientes foram informados do estudo. Com a concordância em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento (Apêndice I).

Uma ficha de coleta de dados era preenchida (Apêndice II), contendo identificação, queixa principal, hábitos de vida, antecedentes pessoais, antecedentes

familiares, medicações em uso, exame físico com dados antropométricos, sexo, idade, peso, altura e calculado o índice de massa corpórea (IMC), a partir das duas últimas variáveis (Kg/m^2).

Após avaliação clínica, foram solicitadas a espirometria e a gasometria arterial. Após estes procedimentos iniciais, os pacientes foram encaminhados para a realização de Polissonografia e MAPA 24horas. Estes dois exames foram realizados em dias diferentes pela possibilidade de influência da MAPA, que poderia interferir de modo negativo no resultado da polissonografia. Assim, os pacientes do grupo DPOC foram submetidos após prévia avaliação clínica à Gasometria arterial, Espirometria, Polissonografia (com fins a afastar SAOS) e MAPA 24 horas. O grupo DPOC selecionado foi constituído inicialmente por 14 sujeitos, com idade média de $70 \pm 11,89$ anos. Durante o procedimento de MAPA, um dos pacientes do gênero masculino apresentou pico pressórico, tendo sido medicado em hospital com anti-hipertensivo do grupo Inibidor da Enzima de Conversão, motivando sua exclusão do grupo, uma vez que os dados pressóricos foram alterados por medidas farmacológicas. A partir deste evento, o grupo DPOC passou a ser constituído por 13 pacientes, sendo 8 (61%) do gênero masculino e 5 do gênero feminino, com média de IMC de $24,41 \pm 4,60 \text{ kg/m}^2$.

Grupo Controle – Os 14 indivíduos do grupo controle foram submetidos inicialmente à avaliação clínica detalhada, pela própria autora do estudo. Preenchidos os critérios de inclusão, os pacientes foram informados do estudo. Com a concordância em participar do estudo, assinaram o termo de consentimento (Apêndice I).

Uma ficha de coleta de dados era preenchida (Apêndice II), contendo identificação, queixa principal, hábitos de vida, antecedentes pessoais, antecedentes familiares, medicações em uso, exame físico com dados antropométricos, sexo, idade, peso, altura e calculado o índice de massa corpórea (IMC), a partir das duas últimas variáveis (Kg/m^2).

O grupo controle foi submetido após análise de parâmetros clínicos à Espirometria, à Oximetria de pulso no período correspondente a sono e à MAPA.

Os componentes do grupo controle (14 pacientes) foram selecionados ambulatorialmente, entre indivíduos com idade média de $70,14 \pm 8,89$ anos, não

portadores de DPOC e hipertensão arterial sistêmica, sendo 6 (42%) do gênero masculino e 8 do gênero feminino, com média de IMC de $24,63 \pm 2,94 \text{ kg/m}^2$.

4.4.2. Ordenamento na realização dos exames nos dois grupos.

As medidas casuais (mínimo de 6 em cada paciente), realizadas nos dois grupos, em diferentes posições (sentada, ortostática e supina), demonstrou valores inferiores à 140/90 mmHg nos dois grupos estudados.

Grupo DPOC – após realização da espirometria, gasometria, e polissonografia, os pacientes foram submetidos à Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

Grupo Controle – Após realização da espirometria e oximetria, os pacientes foram submetidos à Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial.

4.4.2.1. Espirometria: Realizada nos Grupos DPOC e Controle

A espirometria foi realizada no laboratório de função pulmonar do Hospital Universitário de Brasília, sempre pelo mesmo técnico, devidamente treinado e capacitado. Os pacientes foram pesados e medidos antes do exame.

A espirometria foi realizada com os pacientes sentados, com um adaptador que obstruía a ventilação pelas narinas. A ventilação foi totalmente bucal, com o sistema fechado com um adaptador anatômico à cavidade oral e conectado ao aparelho. Seguindo as normas da American Thoracic Society (ATS)¹³⁷, os pacientes realizaram uma manobra de inspiração máxima seguida de uma expiração forçada. Foram realizadas três destas manobras e o próprio aparelho selecionava a curva de melhor desempenho. Foram estudadas as seguintes variáveis: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a relação VEF1/CVF%. Foram medidos os valores absolutos e calculados os percentuais em relação aos valores preditos (CVF% e VEF1%), levando-se em conta a idade, gênero e altura dos pacientes, segundo valores padronizados (ATS).

O aparelho usado para realização da espirometria foi o Vmax[®] - 22 séries spirometer Sensor Medics Yorba Linda, Califórnia, USA, 2004.

4.4.2.2. Gasometria Arterial: Realizada no Grupo DPOC

Realizada no laboratório de função pulmonar do HUB, sempre pelo mesmo profissional, habilitado para tal procedimento. Os pacientes permaneceram sentados, respirando ar ambiente, por um período de cinco minutos antes da coleta do sangue. Inicialmente realizada assepsia seguida de anestesia subcutânea adjacente à artéria radial no punho do membro não dominante, com 1ml de lidocaína a 2% sem vasoconstritor. Coletou-se sangue da artéria radial, com seringa de vidro de 5ml, devidamente lubrificada com heparina sódica, em volume suficiente para ocupar o espaço morto da seringa e preencher o interior da agulha. Foram então colhidos 3ml de sangue que foram imediatamente processados em aparelho diariamente calibrado pela manhã, segundo especificações do mesmo. Foram obtidas as seguintes variáveis: potencial hidrogeniônico (pH), pressão parcial de oxigênio arterial (PaO₂), pressão parcial de gás carbônico arterial (PaCO₂) e percentagem de hemoglobina saturada pelo oxigênio (SaO₂), expressos em mmHg e percentual de saturação, respectivamente.

O aparelho utilizado foi o Ciba Corning 278 Gas System®, Ciba Corning, Diagnostics Corp; Medfield, USA, 2004.

4.4.2.3. Polissonografia: Realizada no Grupo DPOC

O exame de polissonografia (PSG) de noite inteira foi realizado no Laboratório do Sono do Hospital Universitário de Brasília, abrangendo apenas uma noite de sono, nos pacientes portadores de DPOC com fins a afastar outras desordens do sono, dentre as quais a Síndrome de Apnéia do sono (entidade nosológica também causadora de hipoxemia noturna).

O exame foi instalado na noite de sono dos pacientes neste laboratório, por duas técnicas devidamente treinadas e capacitadas segundo especificações e critérios estabelecidos por Rechtschaffen e Kales¹¹¹ e revisados por Carskadon e Rechtschaffen¹⁰⁵. Os pacientes foram orientados a comparecer ao laboratório às 21:00 horas. Seus cabelos deviam estar lavados e secos para adequada fixação dos eletrodos. Solicitava-se que realizassem refeição noturna como de costume, trouxessem roupas confortáveis para dormir, não ingerissem, naquele dia, bebidas

cafeinadas ou alcoólicas, e, no caso de homens, estivessem com barba e bigode feitos. Durante a realização do exame não foi permitida a permanência de acompanhantes no laboratório. Após a chegada dos pacientes ao laboratório procedia-se a colocação de eletrodos para eletroencefalografia (EEG), eletrooculografia (EOG), eletromiografia (EMG), eletrocardiografia (ECG), cintas torácica e abdominal, microfone, oxímetro de pulso, termopar para fluxos respiratórios nasal e bucal e eletrodos nas pernas, assim distribuídos:

Eletroencefalograma: registrados três canais por quatro pares de eletrodos dispostos em região frontal, central e occipital, todos referenciados ao lobo da orelha contralateral (figura 1);

Eletrooculograma: registrados dois canais por um eletrodo disposto em região orbitária superior direita e outro eletrodo em região orbitária inferior esquerda (figura 1);

Eletromiografia submentoniana: registrado um canal por dois eletrodos em região submentoniana direita e esquerda (figura 1);

Eletrocardiografia: registrado um canal por três eletrodos assim situados: um no terceiro espaço intercostal na linha hemiclavicular esquerda, outro no terceiro espaço intercostal na linha hemiclavicular direita e outro no quinto espaço intercostal na linha axilar anterior esquerda;

Cinta torácica e abdominal: registrados dois canais por duas cintas assim situadas: uma a altura dos mamilos ou quinto espaço intercostal e outra situada três centímetros acima da linha umbilical;

Microfone: registrado um canal por um microfone situado na fúrcula esternal;

Oxímetro de pulso: registrado um canal por um oxímetro colocado no segundo dedo da mão direita;

Termopar para fluxos respiratórios: registrado um canal por um termopar instalado nas narinas e boca;

Eletromiografia tibial: registrado um canal por quatro eletrodos, situados dois na face lateral da perna esquerda e os outros dois na face lateral da perna direita.

Os pacientes foram orientados a chamar a técnica responsável para desligamento dos eletrodos do aparelho caso necessitassem interromper o exame.

As variáveis polissonográficas estudadas foram:

Tempo total de registro (TTR): tempo total do início dos registros ao se apagar as luzes até acendê-las, dado em minutos;

Período total de sono (PTS): período compreendido entre o início do sono, ou primeiro episódio de estágio de sono, até o último, excluídos a latência de sono e o período na cama ao final do sono, dado em minutos;

Tempo total de sono (TTS): tempo total de todos os estágios do sono somados, excluídos os períodos de vigília após o início do sono, dado em minutos;

Eficiência de sono (EfS): relação do TTS por PTS, dado em valores percentuais;

Latência de sono (Lat2): tempo decorrido do apagar as luzes até o primeiro registro do estágio 2 de sono, dado em minutos;

Latência de sono REM (LatREM): tempo decorrido do início do sono até o primeiro registro de sono REM, dado em minutos;

Número de despertares (Desp): número de despertares menores que 15 segundos;

Movimentos corporais (MC): número de movimentos corporais durante o sono, inclusive mudança de decúbito;

Tempo de ronco (TRon): somatório de tempo em que o indivíduo passa roncando durante o TTS, dado em minutos;

Movimentos de pernas (MP): número dos movimentos registrados pelos eletrodos localizado nas pernas;

Mudança de estágio (ME): número de mudanças de estágios do sono ocorridos durante o TTS;

Percentagem de sono estágio 1 (%E1): somatório do tempo em minutos de estágio 1 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;

Percentagem de sono estágio 2 (%E2): somatório do tempo em minutos de estágio 2 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;

Percentagem de sono estágio 3 (%E3): somatório do tempo em minutos de estágio 3 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;

Percentagem de sono estágio 4 (%E4): somatório do tempo em minutos de estágio 4 de sono NREM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;

Percentagem de sono delta (%ED): somatório do tempo em minutos de estágio 3 e 4 de sono NREM dividido pelo TTS, dado e valores percentuais;

Percentagem de sono REM (%REM): somatório do tempo em minutos de sono REM dividido pelo TTS, dado em valores percentuais;

Apnéia central (AC): número total de apnéias centrais (cessação de fluxo inspiratório por no mínimo cinco segundos) durante o TTS;

Apnéia obstrutiva (AO): número total de apnéias obstrutivas (cessação de fluxo inspiratório por no mínimo dez segundos) durante o TTS;

Apnéia mista (AM): número total de apnéias de gênese central e obstrutiva durante o TTS;

Hipopnéia obstrutiva (HO): número total de hipopnéias (diminuição de pelo menos 50% do fluxo inspiratório por no mínimo dez segundos) durante o TTS;

Índice de apnéia e hipopnéia (IAH): número de apnéia obstrutivas, mistas e hipopnéias por hora de sono;

Índice de distúrbios respiratórios (IDR): número de apnéias centrais, obstrutivas, mistas e hipopnéias por hora de sono;

Saturação de hemoglobina durante o sono não-REM (SpO₂NREM): média dos valores registrados da saturação da hemoglobina, mensurado por oxímetro de pulso, durante os estágios 1,2,3 e 4;

Saturação da hemoglobina durante sono REM (SpO₂REM): média dos valores registrados da saturação de hemoglobina, mensurados por oxímetro de pulso, durante o sono REM;

Saturação mínima da hemoglobina durante apnéia (SpO₂ mínima): menor saturação aferida por oxímetro de pulso durante apnéias centrais ou obstrutivas;

Tempo com saturação menor que 90% (T90): percentual do TTS em que o paciente apresentar saturação da hemoglobina, medida por oxímetro de pulso, menor que 90%;

Freqüência cardíaca durante o sono NREM (FCNREM): média da freqüência cardíaca aferida pelos eletrodos do eletrocardiograma durante estágios NREM do sono;

Frequência cardíaca durante o sono REM (FCREM): média da frequência cardíaca aferida pelos eletrodos do eletrocardiograma durante o estágio REM do sono.

O aparelho usado para a realização da polissonografia foi o Alice 3 ® - Infant and Adult Computerized Polyssomnographic System, Geórgia, EUA.

4.4.2.4. Análise Oximétrica no Grupo Controle durante o sono

Todos os pacientes do grupo controle (não portadores de DPOC) realizaram análise oximétrica em período correspondente a sono real. O aparelho usado para realização de oximetria foi o Nonin 3100 WristOx, com as seguintes características: faixa de saturação de oxigênio ($SpO_2\%$) variando de 0% a 100%, com pulsação na faixa de 18 a 300 pulsos por minuto, medição de comprimentos de onda e saída de energia infravermelho 910 nanômetros@ 3MW nominais, pressão hiperbárica até 4 atmosferas, temperatura de operação de +0 graus centígrados a + 50 graus centígrados, requisitos de funcionamento; duas pilhas alcalinas N-celular, dimensões de 5,08 cmH x 4,445 x 1,905 centímetros , peso de 24,95 gramas (sem pilhas ou pulseira), pulseira de material sintético com velcro, tipo de memória não volátil de 33 horas e taxa de armazenamento de dados de 16 horas.

4.4.2.4.1. Parâmetros de Análise à Oximetria no Sono

Os parâmetros de análise à oximetria duurna e noturna foram: episódios de dessaturação (considerando queda da SpO_2 de pelo menos 4% em período mínimo de 10 segundos) e episódios de alteração da frequência de pulso (considerando pelo menos 4 bpm em período mínimo de 10 segundos).

A análise oximétrica foi escolhida como método de avaliação no sono no grupo controle, por tratar-se de técnica comprovadamente eficaz para este fim^{65,66,168-170,183} e com menor custo do que a polissonografia.

4.4.3. MAPA de 24h: Realizada nos Grupos DPOC e Controle

Todos os pacientes realizaram a monitorização ambulatorial pressórica contínua de 24h (MAPA). O tempo de gravação variou entre 23 horas e 50 minutos a 24h e 23 minutos. Os pacientes mantiveram suas atividades habituais no dia do exame. Utilizamos o sistema de gravação Dina-Mapa (Cardio Sistemas Comercial e Industrial Ltda, São Paulo, Brasil), com gravações realizadas em 24 horas e posteriormente processadas em computador de mesa pelo software específico. A análise da monitorização ambulatorial da pressão arterial feita por um software específico do programa (ALTAIRPC® versão 6.00B – Burdick, Milton, WI). Uma revisão cuidadosa foi feita manualmente pelo investigador, para se excluir artefatos às aferições do procedimento.

A edição e a análise de todos os mapeamentos de pressão arterial de 24h foram realizadas pelo autor do presente estudo.

Foram estudados 13 exames de monitorização ambulatorial da pressão arterial de uma população de pacientes portadores de DPOC e 14 exames de pacientes não portadores de DPOC. Foram considerados exames de baixa qualidade conforme IV Diretrizes de MAPA¹³, ou seja; duração mínima inferior a 21 horas, número mínimo de medidas válidas - 16 medidas na vigília e 8 medidas no sono. Os exames considerados de baixa qualidade obrigatoriamente deveriam ser repetidos. Foram classificados como portadores de DPOC (excluída a possibilidade de apnéia do sono, pela PSG) com dessaturação no sono, que não se encontravam em uso de medicação anti-hipertensiva. Foram classificados como grupo controle: indivíduos não portadores de DPOC e não hipertensos. Todos os integrantes do estudo receberam informações no momento da instalação do aparelho, o qual foi instalado sempre pelo mesmo técnico, com disponibilização de telefones do autor deste estudo e do técnico responsável pela colocação da MAPA, para maiores informações, no caso de dúvidas no decorrer do exame.

Utilizou-se o aparelho portátil totalmente automático, ABP-Monitor da Dyna-MAPA do tipo oscilométrico, para aferição de pressão arterial em 24 horas (número de registro na ANVISA: 10361050007). O monitor de aproximadamente 350 gramas foi acoplado na cintura do paciente e ligado a um manguito de borracha flexível. O aparelho usado em nosso estudo é validado pela Associação para a

Padronização de Instrumentos Médicos dos Estados Unidos (AAMI)³² e pela Sociedade Britânica de Hipertensão (BHS)²⁹. O Software para programação do equipamento e emissão de relatórios utilizado, também foi o do sistema Dyna-MAPA, com o Sistema Windows. O relatório estatístico emitido no laudo é realizado automaticamente pelo programa. A interpretação do exame e confecção do laudo foram realizadas pelo autor deste estudo. Considerou-se como sono, o período real, compreendido entre o ato de deitar para efetivamente dormir e o despertar ao final do período de sono (conforme relatos do diário preenchido pelo paciente).

A instalação foi feita por uma auxiliar treinada (sempre pela mesma profissional), ocorreu no período diurno e foi retirado no mesmo serviço, em dia posterior. A monitorização foi realizada em um dia representativo das atividades habituais do paciente. Aos sábados, domingos e feriados não ocorreram instalações. O manguito foi colocado no braço não-dominante, a dois dedos da prega distal do cotovelo. Utilizaram-se manguitos adequados à circunferência do membro, um padrão preestabelecido de orientações técnicas foi transmitido aos pacientes no momento da instalação do aparelho.

A programação do aparelho registrou medidas de 15 em 15 minutos durante a vigília, e medidas de 30 em 30 minutos durante o sono. Os pacientes foram instruídos a fazer um diário de suas atividades, devendo constar os horários de almoço, jantar, dormir e acordar. Deveriam anotar também o nome dos medicamentos em uso, a dosagem e os horários em que eram tomados. Caso tivessem sintomas, deveriam anotá-los com horário de início e término. Foi considerado sono, o “sono real” do paciente. Não foram considerados critérios rígidos de horário de vigília-sono, conforme relatos ao diário do paciente. Isto foi feito com fins a minimizar erros provenientes dessa forma de análise, os quais são; TTS com dados irreais, por possibilidade de insônia inicial ou final, interferindo no descenso real do sono. Seguimos a metodologia à MAPA, conforme os critérios preconizados pelas IV Diretrizes Brasileiras para uso da MAPA¹³.

Foram analisados os seguintes parâmetros da MAPA nos dois grupos de pacientes; descenso noturno sistólico e diastólico, médias pressóricas sistólica e diastólica em vigília (valores médios, mínimos e máximos), bem como no período de sono, analisadas médias pressóricas de PAS e PAD (valores médios, mínimos e máximos), valores médios nas 24 horas e valores médios em período matutino.

Obtiveram-se, assim, dois grupos: grupo com DPOC com dessaturação no sono e grupo controle (sem DPOC). A característica em comum nos dois grupos, era o fato de serem pacientes com idade avançada, porém não hipertensos (sem indicação prévia a uso de anti-hipertensivos) e não portadores de hipertensão de consultório. Desta forma, pacientes em uso de anti-hipertensivos foram excluídos do estudo, limitando o grupo a ser estudado.

As variáveis foram descritas por valores mínimo, máximo, média e desvio-padrão.

4.5. Financiamento

Não houve financiamento externo deste estudo por nenhum órgão.

4.6. Análise Estatística

O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para testar a normalidade da distribuição dos dados. Para as variáveis que apresentaram distribuição paramétrica, o teste t de Student para amostra independentes foi utilizado para comparação dos grupos. Toda vez que a distribuição dos dados era não-paramétrica, o teste de Mann-Whitney foi utilizado para a comparação dos grupos. O nível de significância estabelecido foi de 5%. O programa estatístico utilizado foi o SPSS 11.0.4 para Mac OsX.

5. RESULTADOS

5.1. Pacientes Excluídos

Foram, inicialmente, recrutados 14 pacientes com diagnóstico de DPOC com dessaturação no sono, provenientes do ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília. Um dos pacientes foi excluído, pois fez uso de antihipertensivo (por pico pressórico isolado à Mapa). Portanto, o grupo DPOC passou a ter 13 pacientes, enquanto o grupo controle (sem DPOC) ficou com 14 pacientes.

5.2. Pacientes do Estudo: Grupos DPOC e Controle

Para comparar os grupos DPOC e Controle, testaram-se as médias das medidas antropométricas, a fim de controlar fatores que pudessem interferir nos resultados das medidas pressométricas e oximétricas.

Como se pode observar na figura 6, as características antropométricas são similares em ambos os grupos.

A Figura 6, que contém os gráficos a, b, c e d, demonstra a inexistência de diferenças nas medidas antropométricas entre os dois grupos analisados.

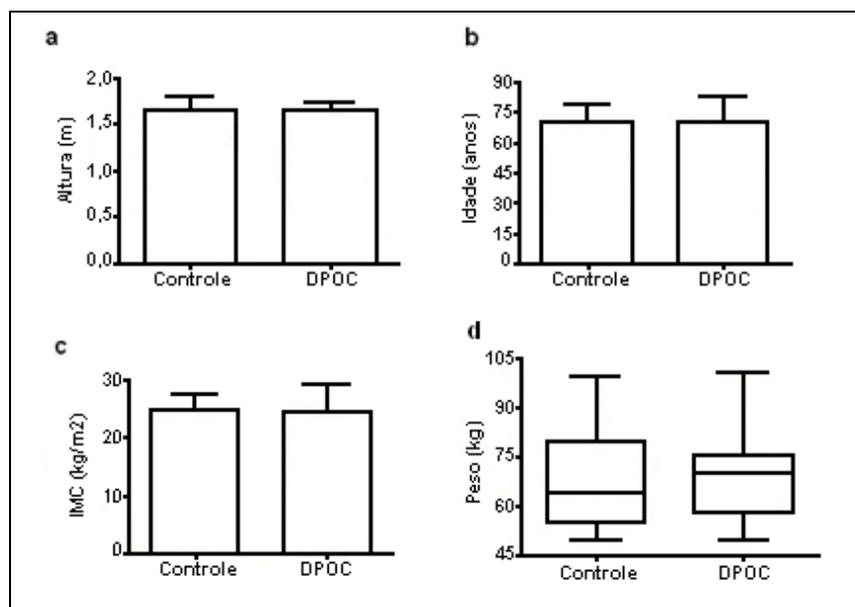


Figura 6 – Distribuição das medidas antropométricas por grupo

5.2.1. Variáveis Espirométricas nos Grupos DPOC e Controle

A média do índice VEF1/CVF% foi $< 0,70$ e VEF1 = $44 \pm 5\%$ para o grupo DPOC.

Para o grupo controle o índice VEF/CVF% foi $> 0,70$ e VEF1 $> 80\%$ do previsto (valores dentro da normalidade).

5.2.2. Variáveis Gasométricas no Grupo DPOC

Em relação aos dados gasométricos do grupo DPOC, a PaO₂ média foi de $60,6 \pm 6,1$ mmHg, valor compatível para pacientes com DPOC. A PaCO₂ média foi de $36,7 \pm 6,9$ mmHg.

5.2.3. Variáveis Polissonográficas no Grupo DPOC

Cabe citar que os parâmetros polissonográficos foram analisados apenas em uma noite de sono.

Observou-se que o tempo total de sono médio do grupo DPOC foi de $326,7 \pm 70$ minutos, cerca de 5 horas e meia, inferior ao desejado.

. Observou-se eficiência do sono (EFS) média de 74,8%, pouco abaixo do valor preconizado como ideal para indivíduos saudáveis desta faixa etária, em torno de 80%. Quanto à latência do sono, observamos que a média de $29,7 \pm 30$ minutos foi discretamente acima do esperado¹⁷⁵. Quanto à latência do sono REM (LatREM), foi encontrada uma média aumentada, de 151 ± 84 minutos. Mais da metade dos pacientes (7) tiveram LatREM além dos esperados 150 minutos e nenhum paciente apresentou privação de sono REM.

Com relação às variáveis respiratórias durante o sono, nenhum paciente do grupo DPOC apresentou parâmetros de Índice de Apnéia Hipopnéia (IAH) maior do que 5 (se existisse, caracterizaria SAOS).

5.2.4. Descrição das Variáveis Estatísticas da MAPA nos dois Grupos

Quanto à prevalência de Hipertensão Mascarada: no **grupo DPOC** em PAS foi de 53,8% e 30,7% em PAD. No **grupo Controle** a prevalência foi de 7,1% em PAS e 28,5% em PAD.

A tabela 6, a seguir, demonstra as estatísticas das medidas pressométricas, nos grupos DPOC e Controle.

Tabela 6 - Estatísticas das medidas pressométricas nos dois grupos

Medida	DPOC		Controle		Diferença entre médias	P-valor	Sig. ⁽³⁾		
	Média	DP	Média	DP					
Descenso Noturno	Sistólico	4,38	6,59	14,00	7,67	-9,62	0,002 ⁽¹⁾	*	
	Diastólico	6,00	5,64	16,21	9,17	-10,21	0,002 ⁽¹⁾	*	
Vigília	Valores	PAS	132,69	12,61	120,29	10,20	12,40	0,009 ⁽¹⁾	*
		PAD	75,62	7,64	73,36	10,38	2,26	0,528 ⁽¹⁾	
	Valores Mínimos	PAS	108,85	11,43	97,36	12,12	11,49	0,018 ⁽¹⁾	*
		PAD	54,62	8,85	51,07	9,26	3,55	0,320 ⁽¹⁾	
Valores Máximos	PAS	171,54	16,73	158,36	13,44	13,18	0,032 ⁽¹⁾	*	
	PAD	97,54	11,16	93,93	9,29	3,61	0,368 ⁽¹⁾		
Sono	Valores Médios	PAS	126,46	10,76	103,86	13,60	22,60	0,0001 ⁽¹⁾	*
		PAD	70,77	6,92	62,14	10,07	8,63	0,016 ⁽¹⁾	*
	Valores Mínimos	PAS	111,15	11,75	89,79	12,45	21,36	0,0001 ⁽¹⁾	*
		PAD	58,00	6,04	50,71	8,66	7,29	0,019 ⁽¹⁾	*
Valores Máximos	PAS	141,62	15,81	123,36	18,46	18,26	0,011 ⁽¹⁾	*	
	PAD	83,69	10,71	75,07	14,31	8,62	0,091 ⁽¹⁾		
24 horas	Valores Médios	PAS	131,15	11,53	116,79	10,18	14,36	0,002 ⁽¹⁾	*
		PAD	74,62	7,30	71,00	10,17	3,62	0,302 ⁽¹⁾	
Matutino	Valores Médios	PAS	138,85	13,10	113,93	9,35	24,92	0,0001 ⁽¹⁾	*
		PAD	81,58	10,78	67,36	11,53	14,22	0,004 ⁽¹⁾	*

⁽¹⁾ Teste T

⁽²⁾ Teste Mann-Whitney

⁽³⁾ Significância Estatística (p<0,05)

Em relação ao descenso noturno (%), foram observadas diferenças significativas tanto na medida sistólica quanto diastólica ($p=0,002$), com respectivas médias e DP de $4,38 \pm 6,59\%$ e $6 \pm 5,6\%$ no grupo DPOC e $14 \pm 7,66\%$ e $16 \pm 9,1\%$ no grupo controle, respectivamente. A Figura 7, que contém os gráficos a e b, ilustra estes resultados.

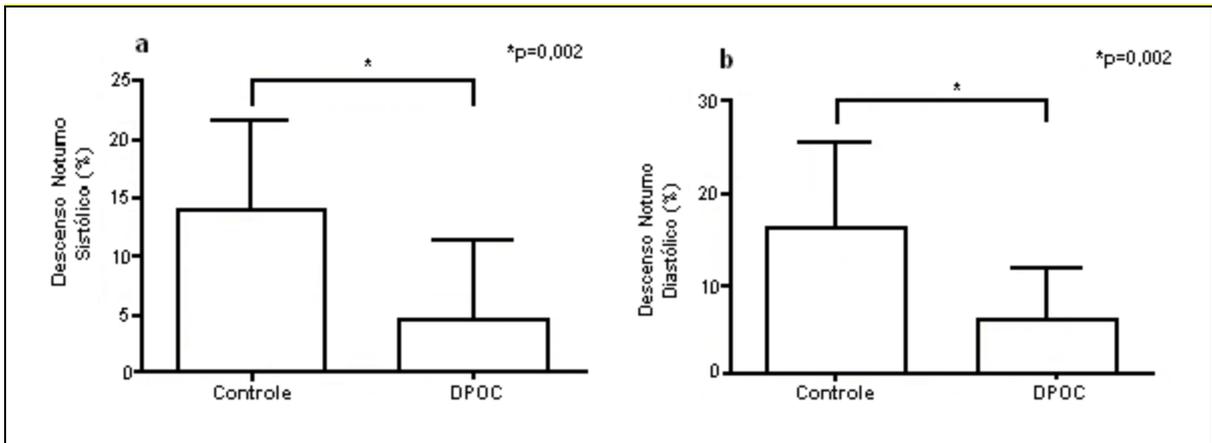


Figura 7 – Distribuição do descenso noturno sistólico e diastólico por grupo

Quanto aos parâmetros da Pressão Arterial Sistólica em vigília (mmHg), observa-se que tanto o valor médio, quanto o mínimo e o máximo se apresentaram maiores no grupo DPOC do que no grupo controle, com p-valores 0,009, 0,018 e 0,032, respectivamente.

A figura 8 abaixo contém os 3 gráficos que ilustram estes resultados.

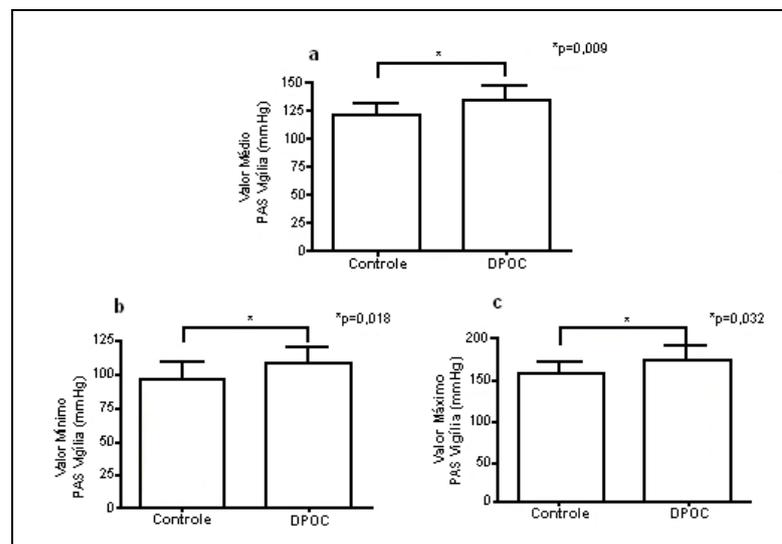


Figura 8 – Distribuição da Pressão Arterial Sistólica em vigília por grupo – Valores médios, mínimos e máximos

Os parâmetros da Pressão Arterial Diastólica em vigília não apresentaram diferenças significativas entre grupos. Tais resultados estão ilustrados abaixo, na Figura 9, nos gráficos a,b,c.

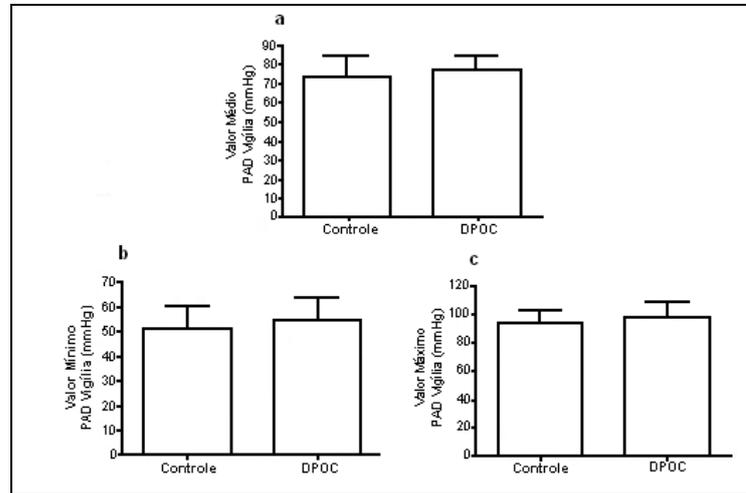


Figura 9 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica em vigília por grupo - Valores médios, mínimos e máximos

As medidas da Pressão Arterial durante o sono (mmHg) se mostraram maiores entre os indivíduos do grupo DPOC do que do grupo controle, com exceção do valor máximo da pressão diastólica, que não demonstra diferença significativa entre os grupos. Abaixo, a Figura 10 demonstra os gráficos da pressão arterial sistólica durante o sono.

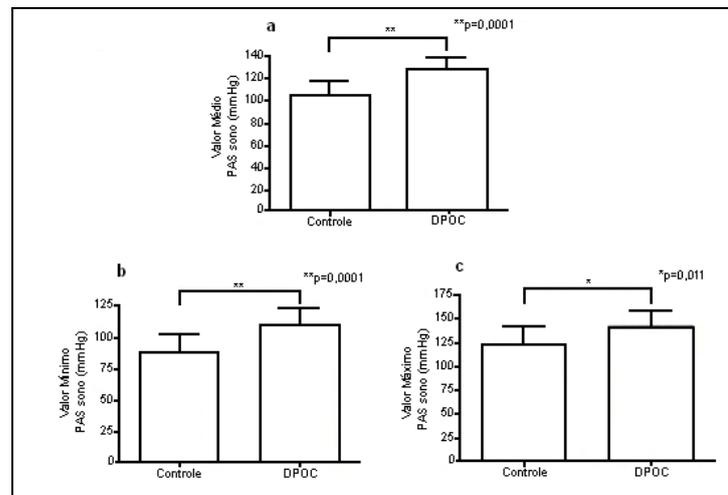


Figura 10 – Distribuição da Pressão Arterial Sistólica durante o sono por grupo - Valores médios, mínimos e máximos

A Figura 11 demonstra a distribuição da Pressão Arterial Diastólica durante o sono por grupo - Valores médios, mínimos e máximos.

Os gráficos a e b demonstram diferenças significativas em PAD (valores médio e mínimo). Notamos, no gráfico c, que não existe diferença significativa nos valores máximos em PAD no sono, entre os dois grupos estudados.

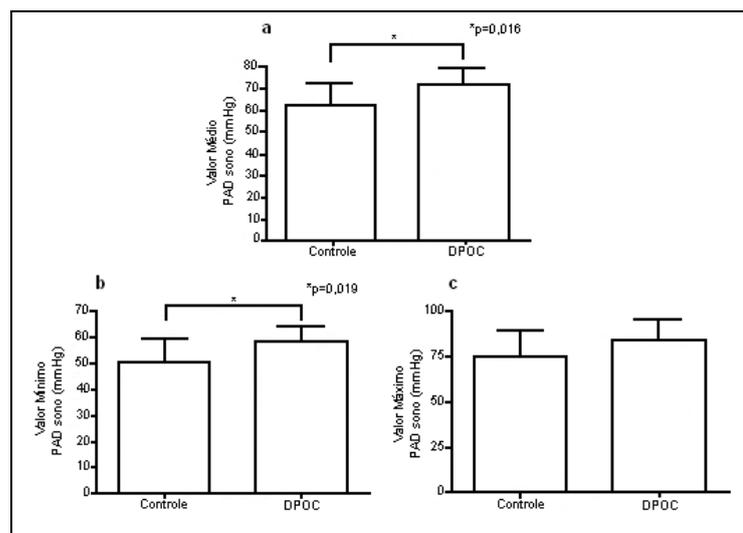


Figura 11 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica durante o sono por grupo - Valores médios, mínimos e máximos.

Quanto ao parâmetro das 24 horas, observou-se valores maiores no grupo DPOC para a Pressão Arterial Sistólica ($p=0,002$), obtendo, em média, valores em torno de 14,36 mmHg maiores que o grupo controlo. A medida diastólica não apresentou diferença significativa entre os grupos. A Figura 12 abaixo contém os gráficos que ilustram estes resultados.

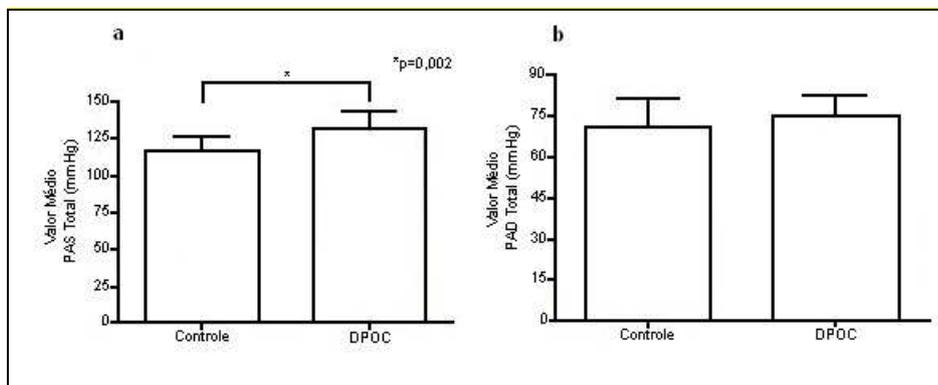


Figura 12 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica nas 24 horas por grupo - Valores médios

Os valores médios das medidas da pressão arterial no período matutino, tanto a sistólica quanto a diastólica se mostraram maiores no grupo DPOC. As diferenças médias entre os grupos DPOC e controle foram de 24,92 ($p=0,0001$) e 14,22 mmHg ($p=0,004$), respectivamente.

Abaixo a Figura 13, que contém os gráficos de valores médios da PAD no período período matutino.

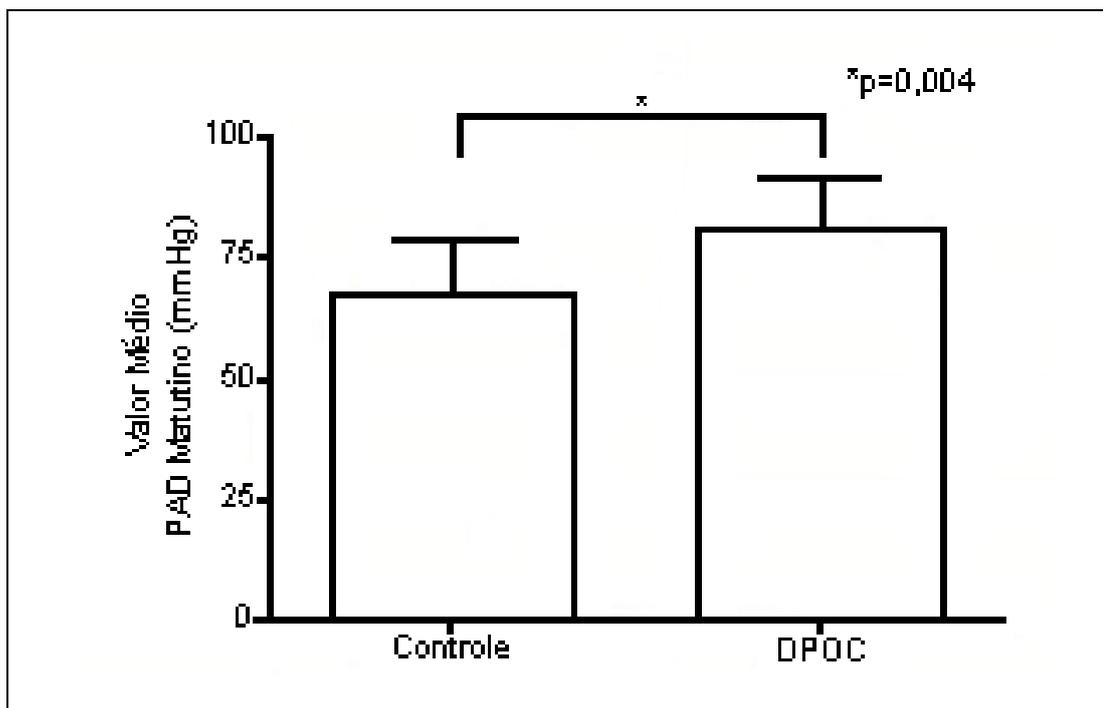


Figura 13 – Distribuição da Pressão Arterial Diastólica no período matutino por grupo - Valores médios

De maneira geral, os resultados da pressão arterial sistólica e diastólica se mostraram maiores no grupo DPOC do que no grupo controle. A significância estatística desta afirmação se deu em todos os períodos medidos, com exceção da vigília e das 24 horas para a pressão diastólica. Para os demais, pode-se afirmar então que o grupo portador de DPOC possui níveis de pressão arterial significativamente maiores que o grupo controle.

Conforme Figura 14 - Para a Pressão Sistólica, em todos os períodos medidos, Vigília, Sono, 24 horas e Matutino, os valores médios foram significativamente maiores no grupo DPOC do que no grupo controle.

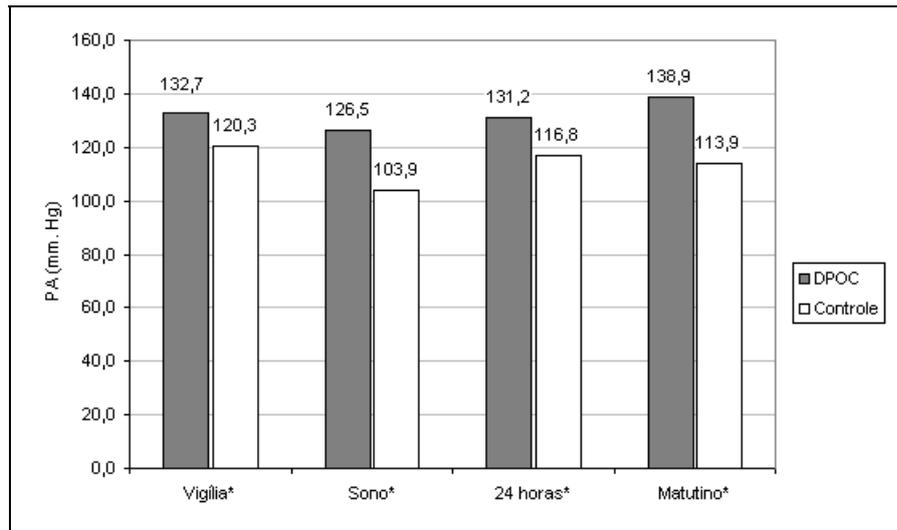


Figura 14 – Valores médios da Pressão Arterial Sistólica por grupo e período - (* Diferença Significativa a 5%)

Para a Pressão Diastólica, nos períodos do Sono e Matutino, pode-se afirmar que o valor médio de pressão é estatisticamente maior no grupo DPOC. Para os períodos de vigília e 24 horas não houve diferença significativa, conforme demonstra a Figura 15.

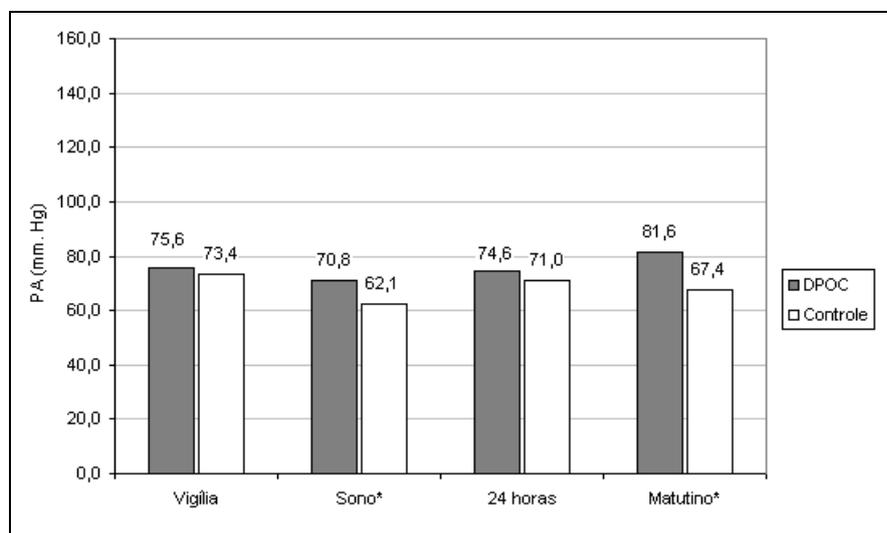


Figura 15 – Valores médios da Pressão Arterial Diastólica por grupo e período (* Diferença Significativa a 5%)

A medida da saturação mínima atingida no período de sono (SpO_2 mínima %) não demonstrou diferença significativa entre os dois grupos, conforme Figura 16.

Tabela 7 - Estatísticas das medidas oximétricas nos dois grupos

Medida	DPOC		Controle		Diferença entre médias	P-valor	Sig. ⁽³⁾
	Mediana	DP	Mediana	DP			
SpO ₂ mínima	77,23	9,82	83,29	5,15	-6,06	0,06500 ⁽²⁾	
T90 (%)	42,18	36,28				0,00001 ⁽²⁾	*

⁽¹⁾ Teste T

⁽²⁾ Teste Mann-Whitney

⁽³⁾ Significância Estatística ($p < 0,05$)

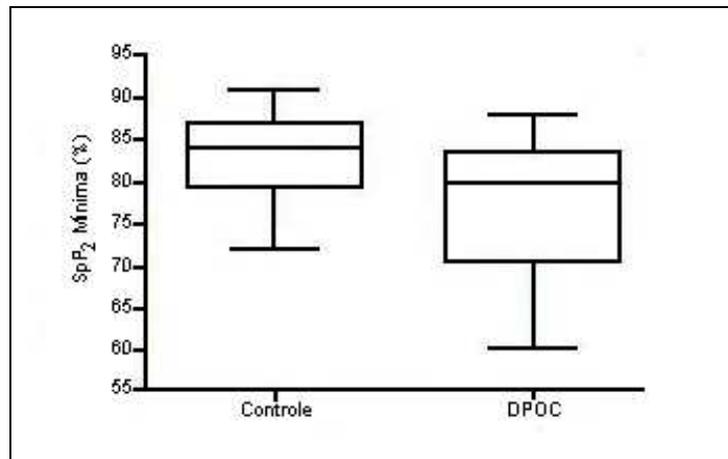


Figura 16 – Saturação mínima atingida no período de sono por grupo

O parâmetro que demonstrou relevante diferença foi o T90(%) entre os dois grupos ($P=0,00001$). Isto é explicado pela duração mais prolongada na dessaturação do grupo DPOC, enquanto no grupo controle foi próxima a zero, conforme mostra a Figura 17.

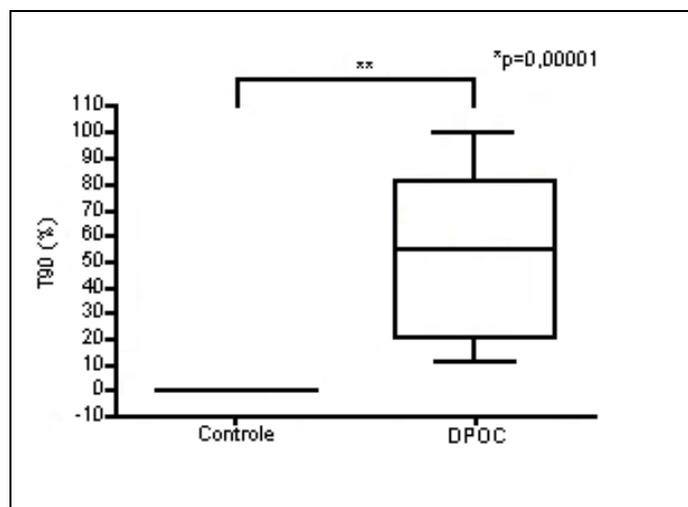


Figura 17 – T90 nos grupos controle e DPOC

6. DISCUSSÃO

A DPOC caracteriza-se por ser doença complexa, com limitação ao fluxo aéreo, parcialmente reversível ao uso de drogas broncodilatadoras^{3,5-7}, apresentando co-morbidades cardiovasculares¹⁻⁷.

Todos os pacientes dos grupos DPOC e Controle, apresentavam às medida casuais de consultório, níveis inferiores à 140/90 mmHg.

6.1. Pacientes Excluídos

Do total de 14 pacientes recrutados no ambulatório de pneumologia do Hospital Universitário de Brasília, houve perda de um paciente (7%) da amostra. Isto ocorreu pelo uso de anti-hipertensivo (por pico pressórico à realização da MAPA).

6.2. Pacientes Estudados

6.2.1. Variáveis Demográficas

Em relação às variáveis demográficas, os 13 pacientes estudados do grupo DPOC, se distribuíram em 8 (61%) do sexo masculino e 5 (39%) do sexo feminino. A literatura em DPOC descreve maior incidência no gênero masculino, a qual pode estar correlacionada à maior prevalência de tabagismo em homens¹⁴⁷. O Consenso Brasileiro¹⁴² descreve uma proporção de dois homens para uma mulher portadora de DPOC. Os consensos Britânico¹⁴⁶ e Americano¹⁴⁷ descreveram predomínio ainda maior do sexo masculino. A predominância de DPOC no gênero masculino, encontrada neste estudo, é concordante com a literatura^{132,144}. A média de idade do grupo DPOC encontrada de 70 ± 11 anos é concordante com os consensos e estudos epidemiológicos em DPOC^{144,146,147}. Todos os indivíduos com DPOC foram fumantes.

6.2.2. Variáveis Espirométricas e Gasométricas

Na presente pesquisa, considerando a classificação de GOLD¹⁵⁸, o grupo DPOC, pelos critérios espirométricos, foi caracterizado como de gravidade estágio III, correspondente à pacientes graves. Pela mesma classificação, o grupo controle apresentou parâmetros de normalidade.

A PaO₂ média foi de 60,6 ± 6,1 mmHg, variando de 49 à 80 mmHg, níveis compatíveis com a literatura em portadores de DPOC¹⁴⁶. A PaCO₂ média foi de 36,7 ± 6,9 mmHg, variando de 33 mmHg a 49,7 mmHg. A literatura demonstra grande variação nos níveis de PaO₂ e PaCO₂ nos portadores de DPOC, não havendo necessariamente correlação entre os graus de hipoxemia e hipercapnia com a gravidade da obstrução¹⁷⁶.

6.2.3. Variáveis Polissonográficas

Cabe citar que os parâmetros polissonográficos foram analisados apenas em uma noite de sono.

Observou-se que o tempo total de sono médio do grupo DPOC foi de 326,7 ± 70 minutos, cerca de 5 horas e meia, inferior ao desejado, mas concordante com as revisões de Martinez¹⁷⁵ e Carskadon¹⁰⁵, para pacientes nesta faixa etária. Existe importante variação individual no sono do idoso, fato que impede generalizações, como são realizadas nos jovens^{117,118}.

Observou-se eficiência do sono (EFS) média de 74,8%, pouco abaixo do valor preconizado como ideal para indivíduos saudáveis desta faixa etária, que gira em torno de 80%¹⁷⁵, possivelmente decorrente do quadro de insuficiência respiratória crônica. Quanto à latência do sono, foi observada que a média de 29,7 ± 30 minutos foi discretamente acima do esperado. Quanto à latência do sono REM (LatREM), encontramos uma média aumentada de 151 ± 84 minutos. Mais da metade dos pacientes (7) tiveram LatREM além do tempo esperado de 150 minutos e nenhum paciente apresentou privação de sono REM.

Com relação às variáveis respiratórias durante o sono, nenhum paciente do grupo DPOC apresentou parâmetros de Índice de Apnéia Hipopnéia (IAH) maior do que 5 (caso existisse, caracterizaria SAOS). Conforme dados da literatura a associação de DPOC e SAOS, caracterizada como *Overlap Syndrome*, apresenta diferenças entre os autores quanto à prevalência. Tavares, em 1992¹⁶⁵, numa série de 17 pacientes descreveu prevalência de 11,7% de associação entre DPOC e SAOS. Chaouat A. *et al.*¹⁷³, numa série de 265 pacientes, observaram que 11% destes apresentaram *Overlap Syndrome*. Variações maiores na prevalência foram observadas em diferentes estudos¹⁷², contudo a literatura atual identifica prevalência elevada dessa associação, como proveniente de artefatos ao exame¹⁷⁴.

A saturação da hemoglobina média do grupo DPOC foi de $90,1 \pm 2,6\%$, quando despertados. No sono, devido à diminuição na ventilação e a fatores inerentes à DPOC, como a alteração da relação ventilação/perfusão¹³⁸ e a diminuição da CRF, quase metade dos pacientes apresentou mais de 30% do TTS com saturação de hemoglobina abaixo de 90% (T_{90}), tornando-os mais propensos às complicações provenientes da oxigenação tissular inadequada.

6.2.4. Variáveis Pressóricas na MAPA

No corrente protocolo, a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial foi utilizada para avaliar o comportamento pressórico em portadores de DPOC com dessaturação no sono, cujos parâmetros analisados foram: descenso do sono, PA em vigília, PA no sono, PA às 24 horas e PA no período matutino.

6.2.4.1. Descenso do Sono

Os pacientes portadores de DPOC, com dessaturação no sono, apresentaram média de descenso do sono atenuado (sistólico e diastólico), enquanto pacientes sem DPOC apresentaram média de descenso do sono fisiológico (sistólico e diastólico). Concordante a esses achados, estudos recentes de Tanigawa T. *et al.*⁶⁵, correlacionaram a gravidade dos distúrbios respiratórios à elevação em níveis diastólicos no sono, prejudicando o descenso fisiológico neste período. Nossos dados estão em concordância com a literatura, quando se menciona redução da saturação de oxigênio no período de sono e atenuação no descenso do sono. Isto decorre provavelmente da hipóxia noturna, que aciona o gatilho simpático, liberando catecolaminas na circulação sanguínea, elevando assim os níveis pressóricos nesse período⁹⁶. Eguchi K. *et al.*⁶⁶ descreveram a relação entre hipóxia noturna e isquemia cerebral. Kario K. *et al.*¹⁷⁷, em estudos com teste de inclinação, observaram níveis plasmáticos de norepinefrina mais elevados em hipertensos com descenso do sono atenuado, em comparação aos indivíduos com descenso fisiológico.

Nossos pacientes possuíam faixa etária elevada, constituindo-se em fator que pode interferir na qualidade do sono^{52,97} (por enurese noturna e disautonomia, dentre outras causas) e nos níveis pressóricos nesse período^{35,48}. Em indivíduos que

apresentam descenso do sono inexistente ou atenuado, a pressão arterial mantém-se elevada às primeiras horas do período matutino³⁸. Nestes indivíduos, com descenso do sono atenuado ou inexistente, a associação com lesões de órgãos-alvo e eventos cardiovasculares encontra-se bem estabelecida^{50,54,55}, com maior risco de isquemia coronariana e acidentes vasculares cerebrais. Cabe citação da literatura, que define o descenso do sono acentuado, levando à elevação súbita de níveis tensionais em período matutino, como fator relevante ao aumento na prevalência de acidente vascular cerebral^{38,43}.

O papel do sistema nervoso autonômico sobre o descenso do sono ainda é assunto controverso, mas evidências da participação simpática na regulação da pressão arterial encontram-se presentes nos portadores de SAOS⁹⁶. O mecanismo fisiopatológico em SAOS não é totalmente elucidado, mas aceita-se que a hipóxia e hipercapnia, estimulam o sistema nervoso simpático no período do sono por intermédio de quimiorreceptores. Assim, a resposta vasoconstritora simpática aos eventos apnéicos ocasiona elevações da pressão arterial durante o sono, principalmente à finalização do evento apnéico.

Os nossos pacientes portadores de DPOC, dessaturados no sono, sem SAOS, mostraram significativa atenuação do descenso do sono na pressão sistólica e diastólica. A pergunta que cabe é a seguinte: qual o mecanismo fisiopatológico para esses achados? Seriam os mesmos mecanismos que explicam a atenuação do descenso em portadores de SAOS, já que os dois tipos de pacientes podem apresentar hipóxia no sono? A resposta para essas perguntas pode estar “engatinhando”, com base em estudos recentes. Oliveira *et al.*¹⁷⁸ relatam que a ausência de descenso do sono tem sido atribuída à disfunção nervosa autonômica, relacionando-se a aumento do risco cardiovascular e lesões em órgãos-alvo, principalmente em massa ventricular esquerda, doença cerebrovascular silenciosa e microalbuminúria.

Nos nossos pacientes, a comparação do descenso do sono nos grupos DPOC e controle, ambos com características antropométricas semelhantes, demonstra que o grupo controle apresenta descenso do sono fisiológico, o que significa que a DPOC, muito provavelmente pela hipoxemia noturna (todos os pacientes com DPOC apresentavam hipoxemia noturna), é a responsável pelos achados.

6.2.4.2. PA em Vigília

Foram observados níveis sistólicos mais elevados no grupo DPOC em valores médio, mínimo e máximo. Em concordância com a literatura, o subestudo *Syst-Eur*⁵⁰ demonstrou que a hipertensão sistólica isolada em pacientes idosos está associada ao descenso do sono atenuado, com associação inversa entre o descenso da pressão arterial e o risco cardiovascular. O mesmo estudo mostrou que pacientes idosos, portadores de hipertensão sistólica, apresentam aumento na pressão sistólica de 3 mmHg e diminuição na pressão diastólica de 1,5 mmHg a cada década. No período de vigília, não foram observadas diferenças significativas em níveis diastólicos (valores médio, mínimo e máximo). A literatura descreve que em faixas etárias mais avançadas, a hipertensão arterial apresenta-se mais frequentemente como hipertensão sistólica isolada ou hipertensão predominantemente sistólica¹⁷⁹. Estes dados da literatura estão em concordância com nossos achados, tanto em níveis pressóricos sistólicos, quanto diastólicos. Aceitam-se para indivíduos idosos os mesmos valores de normalidade da MAPA adotados para os adultos não-idosos. No entanto, os idosos apresentam grande variabilidade da pressão arterial, o que deve ser cuidadosamente avaliado mediante leitura do diário, para correlação com atividades realizadas¹⁸⁰.

6.2.4.3. PA no Sono

Os níveis pressóricos durante o sono foram mais elevados no grupo DPOC em PAS (valores médio, mínimo e máximo) e PAD (valores médio e mínimo). O valor máximo da PAD durante o sono não demonstrou diferença entre os grupos DPOC e controle. O Estudo *Syst-Eur*⁵⁰ demonstrou aumento de 3 mmHg em níveis sistólicos, com redução de 1,5 mmHg em níveis diastólicos por década. Esse mesmo estudo demonstrou que, no idoso, a elevação de 10 mmHg na pressão arterial sistólica no período noturno foi associada a aumento de eventos cardiovasculares.

A redução progressiva da diferença dia-noite proporcional à idade, associada às mudanças pressóricas descritas por década, explicam parcialmente a inexistência de diferença significativa em PAD máxima no sono, dos indivíduos do grupo controle.

Os autores O'Brien E. *et al.*⁷³, Verdecchia P. *et al.*^{21,79}, Ohkubo T. *et al.*^{41,75} e Kario K. *et al.*^{54,55} são unânimes ao afirmarem que “valores pressóricos no sono têm correlação independente com lesões de órgãos-alvo”, além disso, esta correlação é superior em relação aos valores pressóricos aferidos em vigília.

6.2.4.4. PA Média nas 24 horas

A média dos valores de PAS às 24 horas foi maior no grupo DPOC, sem diferença significativa em relação à média da PAD no decorrer do período. Conforme dados da literatura, as médias pressóricas obtidas nas 24 horas constituem-se no “padrão-ouro” dentre os parâmetros obtidos pelo método, por apresentarem correlações mais precisas com lesões em órgãos-alvo, morbidade e mortalidade, quando comparados aos valores pressóricos durante o dia¹⁸⁰. O Estudo Syst-Eur⁵⁰, demonstrou aumento em PAS (3 mmHg) e redução em PAD (1,5 mmHg) a cada década, justificando nossos achados em parâmetros referentes às médias de PAS e PAD às 24 horas. O mesmo Estudo⁵⁰ descreveu que a elevação na pressão arterial sistólica nas 24 horas, foi associada a maior risco de acidente vascular cerebral. Tanigawa T. *et al.*⁶⁵ constataram que a severidade dos distúrbios respiratórios do sono se correlacionou ao aumento nos níveis de pressóricos durante o dia.

No presente Estudo, todos os pacientes apresentavam níveis tensionais às medidas casuais inferiores a 140/90 mmHg, porém a média da pressão arterial em 24 horas foi superior a 130/80 mmHg, configurando quadro de Hipertensão Mascarada⁶⁰, este fato foi observado em médias sistólica e diastólica do grupo DPOC e em média diastólica do grupo Controle. A Hipertensão Mascarada⁶⁰ também é denominada de Hipertensão do Avental Branco Reversa e Normotensão do Avental Branco. A prevalência de Hipertensão Mascarada foi significativamente maior no grupo DPOC. No grupo Controle, a prevalência do quadro em PAS, foi próxima a valores da normalidade (prevalência de 10% na população geral) e a prevalência em PAD foi estatisticamente maior, quando comparada à população geral. A literatura⁶⁰ tem demonstrado que a presença de Hipertensão Mascarada está associada a pior prognóstico cardiovascular, com maior risco de eventos cerebrovasculares e IAM. Em conformidade com esta literatura, nosso grupo DPOC com maior prevalência de Hipertensão Mascarada, encontra-se com risco aumentado de lesões em órgãos-alvo, morbidade e mortalidade cardiovascular.

6.2.4.5. PA no Período Matutino

Os valores médios de PAS e PAD foram estatisticamente maiores no grupo DPOC, em comparação ao grupo controle. Em concordância com estes resultados, estudos de Elliot W.J. *et al.*¹⁸¹ e Cohen M.C. *et al.*¹⁸² correlacionaram as alterações decorrentes da dessaturação no sono, com hipertensão matutina, predispondo à maior prevalência de eventos cardiovasculares. Concordante aos nossos resultados, Kishimoto A. *et al.*¹¹ descreveram que a dessaturação no período correspondente ao sono, se correlacionou significativamente ($P= 0,05$) à elevação de níveis pressóricos em período matinal. Kario K. *et al.*^{54,55} definiram que o aumento de níveis pressóricos às duas primeiras horas após o despertar, se correlacionou de modo significativo à maior prevalência de lesões em órgãos-alvo, principalmente de infartos cerebrais e à maior mortalidade cardiovascular. Shepard Jr. J.W. *et al.*¹⁸³ descreveram aumento na mortalidade em portadores de DPOC, às primeiras horas da manhã (logo após o despertar). Os mesmos autores¹⁸³ demonstraram que a dessaturação no período de sono (aferida por oxímetro de pulso) produziria intenso estresse miocárdico, ocasionado pelo aumento de consumo de oxigênio pelo músculo cardíaco (MVO_2), mantido em todo período de dessaturação no sono, tal como acontece no exercício máximo em indivíduos portadores de DPOC. Estes achados sugerem que o fluxo coronário durante episódios de dessaturação no sono em portadores de DPOC, pode estar transitoriamente aumentado, como ocorre no exercício físico máximo. Essas alterações hemodinâmicas decorrentes da dessaturação no sono ocasionariam maior risco de óbito às primeiras horas da manhã, por isquemia coronariana.

Esta literatura é concordante com estudos de Sin D.D. *et al.*^{1,2}, que descrevem as alterações hipoxêmicas próprias da DPOC, como fatores predisponentes a morbidade e mortalidade cardiovascular.

Nossos pacientes portadores de DPOC, com dessaturação no sono, apresentaram descenso do sono atenuado, além de médias sistólicas e diastólicas mais elevadas em período matutino, em relação ao grupo controle.

6.2.5. Parâmetros Avaliados à Oximetria e à Polissonografia

Quanto aos parâmetros da saturação de oxigênio (SpO_2 mínima %) e T90(%), o grupo com DPOC demonstrou dessaturação significativamente mais prolongada no período de sono (T90>30%), no qual o TTS com saturação abaixo de 90%, se relacionou à inexistência de descenso de sono fisiológico. O grupo controle, pela oximetria digital, cuja acurácia diagnóstica tem vasta comprovação na literatura^{65,66,168-170,183}, demonstrou que os episódios de dessaturação mínima não apresentaram diferença significativa em relação ao grupo DPOC, porém no grupo controle a duração era insignificante (episódios pontuais – valores próximos a zero), enquanto no grupo DPOC a duração da dessaturação era prolongada, levando a alterações no descenso do sono.

Estudos de Tanigawa T. *et al.*⁶⁵ relataram a relação entre distúrbios respiratórios do sono com dessaturação no sono e elevação em níveis pressóricos, em população constituída de homens japoneses com idade igual ou superior a 40 anos. Neste estudo, o índice de dessaturação de oxigênio foi avaliado pela oximetria de pulso, em período de sono e relacionado aos níveis pressóricos. Para estimar a associação de 3% no índice de dessaturação de oxigênio, com níveis pressóricos, foram utilizadas análises de regressão logística e regressão múltipla linear. O índice de dessaturação de oxigênio (3%) foi associado à elevação em PAS de 0,8 mmHg (P= 0,05) e aumento de PAD de 0,7 mmHg (P= 0,05). Concordante aos nossos achados, a dessaturação no sono se correlacionou à elevação em níveis tensionais, nos períodos de vigília, sono, às 24 horas e durante a manhã..

Em dissertação de mestrado recentemente apresentada na UnB¹⁸⁴, foi descrito que “independente da gravidade da DPOC, expressa por parâmetros gasométricos em vigília ou espirométricos, o que realmente contribui para a alteração da atividade autonômica cardíaca é o tempo de dessaturação noturna”, por conseguinte, a dessaturação no sono poderia contribuir para mudanças do perfil autonômico, com depressão da atividade parassimpática e predomínio simpático. Essa alteração no sistema nervoso autonômico poderia conferir maior gravidade a esse grupo de pacientes, que, além de obstruídos, teriam forte dessaturação no sono. O predomínio simpático proveniente da dessaturação no sono seria, portanto, fator de elevação em níveis pressóricos⁹⁶. O que de fato contribuiu para a alteração da atividade autonômica cardíaca foi o “tempo de dessaturação noturna, levando a

crer que a má oxigenação no sono, poderia contribuir para mudanças do perfil autonômico, com depressão da atividade parassimpática e predomínio simpático¹⁸⁴.

Esses dados demonstraram que o grupo de indivíduos menos dessaturados no sono, com oxigenação tissular mais adequada, apresentou menor “desregulação” do sistema nervoso autônomo, sugerindo resposta mais fisiológica em parâmetros pressóricos.

Acredita-se que o sistema simpático seja o fator mais importante na elevação em níveis tensionais no período matutino¹¹ e que a transição na atividade simpática (de baixa para elevada), a qual ocorre pela manhã de modo abrupto, condiciona a maior risco de eventos cardiovasculares⁶¹. Concordante a esta descrição, estudos observacionais e randomizados demonstraram atenuação significativa do pico de eventos cardiovasculares matutinos, com o uso de betabloqueadores⁶⁴.

Murakami *et al.*⁶³ demonstraram que o estresse emocional relacionado ao trabalho (após o final de semana), constitui-se em fator de elevação tensional às segundas-feiras no período matutino, mediado por aumento na atividade simpática (receptores alfa-adrenérgicos).

Desordens respiratórias do sono são reconhecidas na literatura como preditores a doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. Estudos mais recentes têm demonstrado que a Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica corresponde a fator de risco independente à morbidade e mortalidade cardiovascular^{1,2}. Eguchi K. *et al.*⁶⁶, pela monitorização de níveis oximétricos (oximetria de pulso), em período correspondente a sono, correlacionou hipóxia noturna à doença vascular cerebral silenciosa.

Baguet J. P. *et al.*⁶⁷ correlacionaram a dessaturação de oxigênio no sono, como um dos melhores preditores à formação de placas ateroscleróticas carotídeas, em pacientes portadores de SAOS. Este estudo demonstrou que, durante o período noturno, a saturação média de oxigênio inferior a 92% e saturação mínima (SaO₂) inferior a 80% se correlacionaram diretamente à presença de placas em artérias carótidas, independente dos níveis pressóricos. Somando-se a esta literatura, Tofler G.M. *et al.*¹⁸⁵ documentaram o aumento na agregabilidade plaquetária, como elemento predisponente a infarto agudo do miocárdio e morte súbita cardíaca.

Boysen P.G. *et al.*¹⁸⁶ descreveram que em pacientes portadores de DPOC com dessaturação no sono, o quadro era acompanhado por aumento de pressão na

artéria pulmonar. Ao serem submetidos à oxigenoterapia no sono, foi observada normalização em parâmetros pressóricos da artéria pulmonar, motivando os autores ao incentivo à oxigenoterapia, na prevenção do *cor pulmonale*. Em nosso estudo, não aferimos a pressão em artéria pulmonar, mas obtivemos parâmetros pressóricos sistêmicos mais elevados em pacientes com dessaturação no sono em relação aos não dessaturados.

Em resumo, das diversas variáveis analisadas, os seguintes parâmetros se correlacionaram significativamente com as variáveis oximétricas (grupo controle) e T90 (grupo DPOC) estudadas: descenso do sono, valores pressóricos em vigília e no sono, média nas 24 horas e PA em período matutino. Os indivíduos mais dessaturados no sono, com oxigenação tissular menos adequada, apresentam maior “desregulação” do sistema nervoso autônomo, sugerindo resposta menos fisiológica em parâmetros pressóricos.

6.3. Limitações do Estudo

Limitação encontrada neste estudo correlacionou-se ao tamanho da amostra, fato que decorreu da gravidade da patologia nos indivíduos do grupo DPOC com dessaturação no sono, idosos em sua maioria, com dificuldade física à realização de exames complementares.

Todos os indivíduos estudados, portadores de DPOC grave, faziam uso de terapia otimizada para tratamento da DPOC, a qual foi mantida integralmente. Faziam uso de medicações geralmente inalatórias, tais como agonistas dos receptores β 2-adrenérgicos, anticolinérgicos ou corticóides. Existe possível influência dessas medicações nos valores pressóricos obtidos, bem como na saturação de oxigênio em período noturno.

Neste trabalho, a polissonografia foi usada para diferenciar as variáveis do sono e, em particular, identificar indivíduos portadores ou não de Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono. Não foi realizada polissonografia na segunda noite de sono, pela dificuldade de realização da mesma em instituição pública, decorrente do limitado número de leitos destinados ao estudo do sono. Conforme citamos, nota-se em hospitais públicos e privados, demanda reprimida de leitos para estudo do sono.

Os indivíduos não portadores de DPOC (grupo controle) não foram submetidos à polissonografia, pois a finalidade de avaliação de níveis oximétricos no sono foi realizada com sucesso, por método mais simples, de comprovada eficácia na literatura^{65,66,168-170,183} e de menor custo (oximetria de pulso). Antes da oximetria, estes 14 pacientes foram submetidos à espirometria, que comprovou função pulmonar dentro da normalidade no grupo Controle.

Apesar das limitações, consideramos que o estudo tem validade na correlação de patologia pulmonar crônica grave, senilidade, níveis pressóricos e oximétricos. Estudos subseqüentes são necessários para melhor elucidação das alterações respiratórias próprias da DPOC, das variações pressóricas e hemodinâmicas, bem como, da regulação do sistema nervoso autônomo, levando a possível comprometimento do ritmo circadiano autonômico cardíaco.

7. CONCLUSÕES

Para o grupo de pacientes estudados pode-se concluir que:

O descenso do sono encontra-se atenuado ou ausente (não fisiológico), em pacientes com DPOC dessaturados no sono. O descenso do sono foi fisiológico no grupo controle (sem dessaturação no sono).

Os resultados da pressão arterial sistólica e diastólica se mostraram maiores no grupo DPOC do que no grupo controle. A significância desta afirmação ocorreu em todos os períodos aferidos, exceto em níveis diastólicos aferidos em vigília, às 24 horas, bem como em valores máximos aferidos no sono.

Neste estudo, pode-se concluir então, que o grupo portador de DPOC com dessaturação no sono, possui níveis de pressão arterial mais elevados que o grupo controle.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SIN, D. D.; MAN, S. F. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. **Can J Physiol Pharmacol**. v. 83, n.1, p. 8-13, Jan. 2005.
2. SIN, D. D.; MAN, S. F. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. **Proc Am Thorac Soc**. v. 2, n. 1, p 8-11. 2005.
3. ANTHONISEN, N. R. et al. Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 166, n. 3, p. 333-9. Aug. 2002
4. DENTENER, M. A. et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. **Thorax**. v. 56, n. 9, p. 721-6. Sept. 2001
5. EID, A. A. et al. Inflammatory response and body composition in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 164, n. 8, p. 1414-8. Oct. 2001.
6. GAN, W. Q. et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. **Thorax**. v. 59, n. 7, p. 574-80. July. 2004.
7. JOPPA, P. et al. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. **Chest**. v. 130, n. 2, p. 326-33. Aug. 2006.
8. HALES, S. In: RUSKIN, A. **Classics in arterial hypertension**. Springfield Ill: Thomas, 1956. p. 29.
9. V DIRETRIZES Brasileiras de Hipertensão Arterial. **Rev Bras Hipertens**. v. 13, n. 4, p. 256-312. 2006.
10. SEGA, R. et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. **Circulation**. v. 111, n. 14, p. 1777-83. Apr. 2005.
11. KISHIMOTO, A.; TOCHIKUBO, O.; OHSHIGE, K. Relation between nocturnal arterial oxygen desaturation and morning blood pressure. **Clin Exp Hypertens**. v. 29, n. 1, p. 51-5. Jan. 2007.
12. AYA, K. et al. Relation between nocturnal arterial oxygen desaturation and morning blood pressure. **Clin Exp Hypertens**. v. 29, p. 56-60. 2007.
13. IV DIRETRIZES Brasileiras para o uso de MAPA e II Diretrizes Brasileiras para o uso de MAPA. **Arq Bras Cardiol**. v. 85, n. 2, p. 1-18. 2005.
14. HILL, L. On rest, sleep, and work and the concomitant changes in the circulation of blood. **Lancet**. v. I, p. 282-5. 1898.

15. RIVA-ROCCI, S. Un nuovo sfigmomanometro. **Gaz Med Torino**. v. 47, p. 981. 1896.
16. HINMAN, A. T.; ENGEL, B.T.; BICKFORD, A. F. Portable blood pressure recorder. Accuracy and preliminary use in evaluating intradaily variations in pressure. **Am Heart J**. v. 63, p. 663-8. May. 1962.
17. PERLOFF, D. et al. Prognostic value of ambulatory blood pressure measurements: further analyses. **J Hypertens Suppl**. v. 7, n. 3, p. S3-10. 1989.
18. CLEMENT, D. et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. **N Engl J Med**. v. 348, n. 12, p. 2407-15. June. 2003.
19. MION Jr, D.; NOBRE, F. **MAPA. Manual de instalação e cuidados**. São Paulo: Segmento Farma, 2004.
20. KAMILLA, S. et al. Systematic error in the determination of nocturnal blood pressure dipping status by ambulatory blood pressure monitoring. **Blood Press Monit**. v. 7, n. 2, p. 131-4. Apr. 2002.
21. VERDECCHIA, P. Prognostic value of ambulatory blood pressure: current evidence and clinical implications. **Hypertension**. v. 35, n. 3, p. 844-51. Mar. 2000.
22. KIKUYA, M, et al. Diagnostic thresholds for ambulatory blood pressure monitoring based on 10-year cardiovascular risk. **Circulation**. v. 115, n. 16, p. 2145-52. Apr. 2007.
23. PARATI, G. Relationship of 24-hour blood pressure mean and variability to severity of target-organ damage in hypertension. **J Hypertens**. v. 5, n. 1, p. 93-8. Feb. 1987.
24. PARATI, G. Blood pressure variability: its measurement and significance in hypertension. **J Hypertens Suppl**. v. 23, n. 1, p. S19-25. Apr. 2005.
25. PICKERING, T. G. et al. Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. **Circulation**. v. 111, n. 5, p. 697-716. Feb. 2005.
26. PICKERING, T. G. et al. Blood pressure during normal daily activities, sleep, and exercise. Comparison of values in normal and hypertensive subjects. **JAMA**. v. 247, n. 7, p. 992-6. Feb. 1982.
27. FRATTOLA, A. et al. Prognostic value of 24-hour blood pressure variability. **J Hypertens**. v. 11, n. 10, p. 1133-7. Oct. 1993.

28. CERULLI, M. O método oscilométrico de medição da pressão arterial. **Hipertensão**. v. 3, n. 3, p. 110-5. 2000.
29. O'BRIAN, E. et al. Working Group on Blood Pressure Monitoring of the European Society of Hypertension International Protocol for validation of blood pressure measuring devices in adults. **Blood Press Monit.** v. 7, n. 1, p. 3-17. Feb. 2002.
30. Relação de equipamentos de MAPA que passaram por processo de validação da AAMI, BHS ou ESH. Disponível em <http://www.dableducational.org/sphygmomanometers/devices_3_abpm.htm>. Acessado em: maio 2007.
31. ALESSI, A. et al. [IV Guideline for ambulatory blood pressure monitoring. II Guideline for home blood pressure monitoring. IV ABPM/ II HBPM.]. **Arq Bras Cardiol.** v. 85, n. 2, p. 1-18. July. 2005.
32. ASSOCIATION for the advancement of Medical Instrumentation. **American National Standard for Electronic or Automated Sphygmomanometers.** ANSI/AAMI SP10. Arlington, VA: AAMI, 1987.
33. ALESSI, A. et al. Influência da qualidade do sono na queda noturna da pressão arterial durante monitorização ambulatorial da pressão arterial. **Arq Bras Cardiol.** v. 78, n. 2, p. 218-23. Feb. 2002.
34. JAMES, M. A.; FOTHERBY, M. D.; POTTER, J. F. Reproducibility of the circadian systolic blood pressure variation in the elderly. **J Hypertens.** v. 13, n. 10, p. 1097-103. Oct. 1995.
35. TSUCHIHASHI, T. et al. Reproducibility of blood pressure variation in older ambulatory and bedridden subjects. **J Am Geriatr Soc.** v. 50, n. 6, p. 1069-74. June. 2002.
36. STAUSS, H. M. et al. Enhanced blood pressure variability in enos knockout mice. **Hypertension.** v. 33, n. 6, p. 1359-63. June. 1999.
37. SOMERS, V.; GRASSI, G. The functional heterogeneity of sleep. **J Hypertens.** v. 21, n. 8, p. 1455-7. Aug. 2003.
38. METOKI, H. et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. **Hypertension.** v. 47, n. 2, p. 149-54. Feb. 2006.
39. MANCIA, G. et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). **J Hypertens.** v. 25, n. 6, p. 1105-87. June. 2007.

40. CHOBANIAN, A. V. et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**. v. 42, n. 6, p. 1206-52. Dec. 2003.
41. OHKUBO, T. et al. Reference values for 24-hour ambulatory blood pressure monitoring based on a prognostic criterion: the Ohasama Study. **Hypertension**. v. 32, n. 2, p. 255-9. Aug. 1998.
42. ALESSI, A. et al. IV Diretriz para o uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e II Diretriz para o uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. **Arq Bras Cardiol**. v. 85, n. 11, p. 1-18. 2005.
43. KIKUYA, M. et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. **Hypertension**. v. 36, n. 5, p. 901-6. Nov. 2000.
44. NOBRE, F.; COELHO, E. B.; MION Jr, D. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial. In: BRANDÃO, A.A. et al (Eds). **Hipertensão**. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, p.115-32.
45. AMODEO, C.; LIMA, N. K. C.; NOBRE, F. MAPA : Histórico, indicações, utilidades e limitações. In: MION Jr, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. (Eds). **MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**. 2 ed. São Paulo: Atheneu, 1998. p. 95-100.
46. TSENG, Y. Z. Applications of 24-hour noninvasive ambulatory blood pressure monitoring. **J Formos Med Assoc**. v. 105, n. 12, p. 955-63. Dec. 2006.
47. DOLAN, E. et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. **Hypertension**. v. 46, n. 1, p. 156-61. July. 2005.
48. PARATI, G. et al. Broadband spectral analysis of blood pressure and heart rate variability in very elderly subjects. **Hypertension**. v. 30, n. 4, p. 803-8. Oct. 1997.
49. PRINGLE, E. et al. On behalf of the Syst-Eur investigators. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. **J Hypertens**. v. 21, n. 12, p. 2251-7. Dec. 2003.
50. STAESSEN, J. A. et al. Predicting cardiovascular risk using conventional VS ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. **JAMA**. v. 282, n. 6, p. 539-46. Aug. 1999.
51. BOZKANAT, E. et al. The significance of elevated brain natriuretic peptide levels in chronic obstructive pulmonary disease. **J Int Med Res**. v. 33, n. 5, p. 537-44. Sept/Oct. 2005.

52. MIDDELKOOP, H. A. et al. Subjective sleep characteristics of 1,485 males and females aged 50-93: effects of sex and age, and factors related to self-evaluated quality of sleep. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**. v. 51, n. 3, p. M108-15. May. 1996.
53. SCALCO, M. Z. et al. Orthostatic hypotension in hypertensive and normotensive depressed elderly with Nortriptyline. In: X World Congress of Psychiatry, 1996. **Abstract**. Madrid, Spain. 1996.
54. KARIO, K. et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. **Hypertension**. v. 27, n. 1, p. 130-5. Jan. 1996.
55. KARIO, K. et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. **Hypertension**. v. 38, n. 4, p. 852-7. Oct. 2001.
56. LEITÃO, C. B. et al. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial e Diabete Melito tipo 2. **Arq Bras Cardiol**. v. 89, n.5, p. 347-54. Nov. 2007.
57. SARANZ, A.; ZANESCO, A. Óxido Nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico. **Arq Bras Cardiol**. v. 87, n. 6, p. 264-70. Dez. 2006.
58. ZAGO, A. S.; ZANESCO, A. **Óxido nítrico, doenças cardiovasculares e exercício físico**. Tese. Universidade Estadual Paulista, São Paulo, 2006.
59. PERSSON, P. B. et al. Phasic and 24-h blood pressure control by endothelium-derived relaxing factor in conscious dogs. **Am J Physiol**. v. 262, n. 5, p. H1395-400. May. 1992.
60. MION Jr, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. **Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial – MAPA**. 4.ed. São Paulo: Atheneu, 2007, p 93-97,243-248.
61. SHIMADA, K. et al. Diurnal blood pressure variations and silent cerebrovascular damage in elderly patients with hypertension. **J Hypertens**. v. 10, n. 8, p. 875-8. Aug. 1992.
62. JUNQUEIRA Jr, L.F. Disfunção autonômica cardíaca. In: PORTO, C. C. **Doenças do Coração: Prevenção e tratamento**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1998. cap. 58, p. 306-17
63. MURAKAMI, S. et al. Repeated ambulatory monitoring reveals a Monday morning surge in blood pressure in a community-dwelling population. **Am J Hypertens**. v. 17, n. 12, p. 1179-83. Dec. 2004.
64. PETERS, R. W. et al. Propranolol and the morning increase in the frequency of sudden cardiac death (BHAT Study). **Am J Cardiol**. v. 63, n. 20, p. 1518-20. June. 1989.

65. TANIGAWA, T. et al. Sleep-disordered breathing and blood pressure levels among shift and day workers. **Am J Hypertens**. v. 19, n. 4, p. 346-51. Apr. 2006.
66. EGUCHI, K. et al. Nocturnal hypoxia is associated with silent cerebrovascular disease in a high-risk Japanese community-dwelling population. **Am J Hypertens**. v. 18, n. 11, p. 1489-95. Nov. 2005.
67. BAGUET, J. P. et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. **Chest**. v. 128, n. 5, p. 3407-12. Nov. 2005.
68. TANAKA, T. et al. Circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism and renovascular hypertension--analysis by the cosinor method. **Jpn Circ J**. v. 47, n. 7, p. 788-94. July. 1983.
69. BAUMGART, P. et al. Can secondary hypertension be identified by twenty-four-hour ambulatory pressure monitoring? **J Hypertens Suppl**. v. 7, n. 3, p. S25-8. May. 1989.
70. IMAI, Y. et al. Circadian blood pressure variation in patients with renovascular hypertension or primary aldosteronism. **Clin Exp Hypertens A**. v. 14, n. 6, p. 1141-67. 1992.
71. SCHULTE, K. L. et al. Screening and diagnosis for eliminating renovascular hypertension. Value of 24-hour blood pressure monitoring and color-coded duplex ultrasound diagnosis. **Med Klin (Munich)**. v. 92, n. 6, p. 313-8. June. 1997.
72. BODE-BOGER, S. M. et al. Role of endogenous nitric oxide in circadian blood pressure regulation in healthy humans and in patients with hypertension or atherosclerosis. **J Investig Med**. v. 48, n. 2, p. 125-32. Mar. 2000.
73. O'BRIEN, E.; SHERIDAN, J.; O'MALLEY, K. Dippers and non-dippers. **Lancet**. v. 2, n. 8607, p. 397. Aug. 1988.
74. VERDECCHIA, P.; SCHILLACI, G.; PORCELLATI, C. Dippers versus non-dippers. **J Hypertens Suppl**. v. 9, n. 8, p. S42-4. Dec. 1991.
75. OHKUBO, T. et al. Relation between nocturnal decline in blood pressure and mortality. The Ohasama Study. **Am J Hypertens**. v. 10, n. 11, p. 1201-7. Nov. 1997.
76. MORILLO, M. G.; ARMATO, M. C. M.; CEDON FILHA, S. P. Registro de 24 horas da pressão arterial em tabagistas e não-tabagistas. **Arq Bras Cardiol**. v. 87, n. 4, p. 504-11. Out. 2006.
77. VERDECCHIA, P. et al. Cigarette smoking, ambulatory blood pressure and cardiac hypertrophy in essential hypertension. **J Hypertens**. v. 13, n. 10, p. 1209-15. Oct. 1995.

78. MANN, S. J. et al. Elevation of ambulatory systolic blood pressure in hypertensive smokers. A case-control study. **JAMA**. v. 265, n. 17, p. 2226-8. May. 1991.
79. VERDECCHIA, P. et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. **Circulation**. v. 81, n. 2, p. 528-36. Feb. 1990.
80. DEMENT, W.; KLEITMAN, N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. v. 9, n. 4, p. 673-90. Nov. 1957.
81. TAFNER, M. A. **Sleep, Its architecture and monitoration**. Tese - Universidade Estadual de Campinas, São Paulo, 2000. Disponível em: <http://www.cerebromente.org.br/n12/mente/sono_i.html>
82. MARTINEZ, D. Distúrbios do Sono. In: _____. **Práticas da medicina do sono**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1999. p. 111-35.
83. STAESSEN, J. A. et al. Nocturnal blood pressure fall on ambulatory monitoring in a large international database. The "Ad Hoc" Working Group. **Hypertension**. v. 29, n. 1, p. 30-9. Jan. 1997.
84. CUSPIDI, C. et al. Impact of nocturnal fall in blood pressure on early cardiovascular changes in essential hypertension. **J Hypertens**. v. 17, n. 9, p. 1339-44. Sept. 1999.
85. TSIOUFIS, C. et al. Absence of any significant effects of circadian blood pressure variations on carotid artery elastic properties in essential hypertensive subjects. **J Hum Hypertens**. v. 14, n. 12, p. 813-8. Dec. 2000.
86. IJIRI, H. et al. Cardiac arrhythmias and left ventricular hypertrophy in dipper and nondipper patients with essential hypertension. **Jpn Circ J**. v. 64, n. 7, p. 499-504. July. 2000.
87. BIANCHI, S. et al. Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. **Am J Hypertens**. v. 7, n. 1, p. 23-9. Jan. 1994.
88. BERRUT, G. et al. Loss of the nocturnal decline in blood pressure in subjects with essential hypertension and microalbuminuria. **Blood Press Monit**. v. 1, n. 6, p. 469-73. Dec. 1996.
89. PHILLIPS, R. A. et al. The association of blunted nocturnal blood pressure dip and stroke in a multiethnic population. **Am J Hypertens**. v. 13, n. 12, p. 1250-5. Dec. 2000.
90. NAKANO, Y. et al. Non-dipper phenomenon in essential hypertension is related to blunted nocturnal rise and fall of sympatho-vagal nervous activity and progress in retinopathy. **Auton Neurosci**. v. 88, n. 3, p. 181-6. May. 2001.

91. ROMAN, M. J. et al. Is the absence of a normal nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ damage? **J Hypertens**. v. 15, n. 9, p. 969-78. Sept. 1997.
92. SPIEGEL, K.; LEPROULT, R.; VAN CAUTER, E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. **Lancet**. v. 354, n. 9188, p. 1435-9. Oct. 1999.
93. VGONTZAS, A. N. et al. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. **J Clin Endocrinol Metab**. v. 82, n. 5, p. 1313-6. May. 1997.
94. CSIKY, B. et al. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. **Nephrol Dial Transplant**. v. 14, n. 1, p. 86-90. Jan. 1999.
95. HOSHIDE, S. et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. **Am J Hypertens**. v. 16, n. 6, p. 434-8. June. 2003.
96. NARKIEWICZ, K.; SOMERS, V. K. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. **J Hypertens**. v. 15, n. 12, p. 1613-9. Dec. 1997.
97. TANKOVA, I.; BUELA-CASAL, G. Sono e envelhecimento. In: REIMÃO, R. **Sono: Estudo Abrangente**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. cap. 10, p. 148-58.
98. TOCHIKUBO, O. et al. Blood pressure during sleep: antihypertensive medication. **Am J Cardiol**. v. 67, n. 10, p. 18B-25B. Apr. 1991.
99. LOOMIS, A. L. et al. Cerebral states during sleep as studied by human brain potentials. **J Exp Psychol**. v. 21, p. 127-44. 1937.
100. ASERINSKY, E.; KLEITMAN, N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. **Science**. v. 118, n. 3062, p. 273-4. Sept. 1953.
101. MARTINEZ, D. Fisiologia do Sono. In: _____. **Práticas da medicina do sono**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1999. p. 44-53.
102. CARSKADON, M. A.; DEMENT, W. Normal Human Sleep: An Overview. In: KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. **Principles and Practice of Sleep Medicine**. 2 ed. USA: W. B. Saunders Company, 1994.
103. CARSKADON, M. A. Basics for polygraphic monitoring of sleep. In: GUILLEMINAULT, C. (Ed). **Sleeping and walking Disorders: Indications and Techniques**. Califórnia: Addison-Wesley Publishing Company, 1982. P. 1-16.

104. BORNSTEIN, S.K. Respiratory Monitoring During Sleep: Polysomnography. In: GUILLEMINAULT, C. (Ed). **Sleeping and Walking Disorders: Indications and Tecniques**. California: Addison- Wesley Publishing Company, 1982. p. 183-223.
105. CARSKADON, M. A.; RECHTSCHAFFEN, A. Monitoring and Staging Human Sleep. In: KRYGER, M.; ROTH, T.; DEMENT, W. **Principles and Practice of Sleep Medicine**. 2 ed. USA: W. B. Saunders Company, 1994. P. 1197-215.
106. SILVA, R. S. Introdução à técnica de Polissonografia. **Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol**. v. 1, n. 1, p. 23-32. 1995.
107. BERGER, H. Ueber das elektroenkephalogramm des menschen. **J Phychol Neurol**. v. 40, p. 160-79. 1930.
108. WILLIAMS, R. L.; KARACAN, I.; HURSCH, C.J. **EEG of human sleep: clinical applications**. New York: John Wiley & Sons, 1974.
109. JASPER, H. H. The ten-twenty electrode system of the International Federation. **Electroencephalogr Clin Neurophysiol**. v. 10, p. 371-5. 1958.
110. GUIOT, M. Polissonografia. In: REIMÃO, R. **Sono: Estudo Abrangente**. 2. ed. São Paulo: Atheneu, 1996. cap. 6, p. 92-8.
111. RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. **Manual of Standardized Terminology : Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects**. Los Angeles: Brain Research Institute, 1968.
112. CARSKADON, M. A. et al. **Principles and practice of sleep medicine**. 3. ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2000. 1336 p.
113. KARACAN, I. et al. Erection cycle during sleep in relation to dream anxiety. **Arch Gen Psychiatric**. v. 15. 1966.
114. KALES, A.; KALES, J. D. Sleep disorders. Recent findings in the diagnosis and treatment of disturbed sleep. **N Engl J Med**. v. 290, n. 9, p. 487-99. Feb. 1974.
115. PHILLIPS, B. et al. Sleep quality and pulmonary function in the healthy elderly. **Chest**. v. 95, n. 1, p. 60-4. Jan. 1989.
116. International classification of sleep disorders (ICSD). Diagnostic and coding manual revised. Diagnostic Classification Steering Committee, Thorpy MJ. Rochester, Minnesota: American Sleep Disorders Association, 2005.
117. PRINZ, P. N. Sleep patterns in the healthy aged: relationship with intellectual function. **J Gerontol**. v. 32, p. 179-86. 1977.
118. PRINZ, P. N. et al. Changes in the sleep and waking EEGs of nondemented and demented elderly subjects. **J Am Geriatr Soc**. v. 30, n. 2, p. 86-93. 1982.

119. JOHNS, M. W. Sleepiness in different situations measured by the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**. v. 17, n. 8, p. 703-10. Dec. 1994.
120. GUIOT, M. **Validação da Utilização de Questionário Padronizado Como Instrumento Diagnóstico para a Síndrome de Apnéia do Sono Obstrutiva**. Dissertação de Mestrado. Universidade de Brasília, Brasília, 1999.
121. WEST, J. B. **Fisiologia respiratória moderna**. São Paulo: Manole, 1990. 188 p.
122. BERGER, A. J.; MITCHELL, R. A.; SEVERINGHAUS, J. W. Regulation of respiration. **N Engl J Med**. v. 297, n. 2, p. 92-7, n. 3, p. 138-43, n.4, p. 194-201. July. 1977.
123. PHILLIPSON, E. A. Control of breathing during sleep. **Am Rev Respir Dis**. v. 118, n. 5, p. 909-39. Nov. 1978.
124. BULOW, K. Respiration and wakefulness in man. **Acta Physiol Scand Suppl**. v. 209, p. 1-110. 1963.
125. DOUGLAS, N. J. Respiration during sleep in normal man. **Thorax**. v. 37, n. 11, p. 840-4. Nov. 1982.
126. HUDGEL, D. W. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. **J Appl Physiol**. v. 56, n. 1, p. 133-7. Jan. 1984.
127. BALLARD, R. D.; CLOVER, C. W.; SUH, B.Y. Influence of sleep on respiratory function in emphysema. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 151, n. 4, p. 945-51. Apr. 1995.
128. MEGIRIAN, D.; SHERREY, J. H. Respiratory functions of the laryngeal muscle during sleep. **Sleep**. v. 3, n. 3/4, p. 289-98. 1980.
129. WHEATLEY, J. R.; WHITE, D. P. The influence of sleep on pharyngeal reflexes. **Sleep**. v. 16, n. 8, p. S87-9. Dec. 1993.
130. BARNES, P. J. Chronic obstructive pulmonary disease. **N Engl J Med**. v. 343, n. 4, p. 269-80. July. 2000.
131. KUEPPERS, F. Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. In: CRINER, G. J.; DALONZO, G. E. **Fisiopatologia Pulmonar**. São Paulo: Atheneu, 2002. cap. 10, p. 233-41.
132. AMERICAN Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A statement by the Committee on diagnostic standards for nontuberculous respiratory disease. **Am Rev Respir Dis**. v. 85, p. 762-8. 1962.

133. FLETCHER, C. M.; PRIDE, N. B. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. **Thorax**. v. 39, n. 2, p. 81-5. Fev. 1984.
134. LAITINEN, A.; LAITINEN, L. A. Cellular infiltrates in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. **Am Rev Respir Dis**. v. 143, n. 5, p. 1159-60. May. 1991.
135. REID, L. Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. **Thorax**. v. 15, p. 132-41. June. 1960.
136. SNIDER, G. L. et al. The definition of emphysema. Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute, Division of Lung Diseases workshop. **Am Rev Respir Dis**. v. 132, n. 1, p. 182-5. July. 1985.
137. STATEMENT of the American Thoracic Society. Standardization of spirometry – 1987 update. **Am Rev Respir Dis**. v. 136, n. 5, p. 1285-98. Nov. 1987.
138. WAGNER, P. D. et al. Ventilation-perfusion inequality in chronic obstructive pulmonary disease. **J Clin Invest**. v. 59, n. 2, p. 203-16. Feb. 1977.
139. AMERICAN Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 152, n. 5, p. S77-121. Nov. 1995.
140. CARRELL, R.W. alpha 1-Antitrypsin: molecular pathology, leukocytes, and tissue damage. **J Clin Invest**. v. 78, n. 6, p. 1427-31. Dec. 1986.
141. SOCIEDADE Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Oxigenoterapia domiciliar prolongada (ODP). **J Pneum**. v. 26, p. 341-50. 2000.
142. SOCIEDADE Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. I Consenso Brasileiro de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. **J Pneum**. v. 26, 54 p. 2000.
143. SILVERMAN, E.K.; SPEIZER, F.E. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. **Med Clin North Am**. v. 80, n. 3, p. 501-22. May. 1996.
144. BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer. Coordenação Nacional de Controle de Tabagismo e Prevenção Primária – CONTAPP. **Como implementar um programa de tabagismo**. Rio de Janeiro, 1996.
145. PAWELS, R. A. et al. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (Euroscop): hypothesis and design. **Eur Respir J**. v. 5, p. 1254-61. 1992.
146. BRITISH Thoracic Society. BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease. The COPD Guidelines Group of the Standards of Care Committee of the BTS. **Thorax**. v. 52, n. 5, p. S1-28. Dec. 1997.

147. AMERICAN Thoracic Society. Cigarette smoking and health. **Am J respire Crit Care Med.** v. 153, p. 861-5. 1996.
148. SHERRILL, D. L.; LEBOWITZ, M. D.; BURROWS, B. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. **Clin Chest Med.** v. 11, n. 3, p. 375-87. Sept. 1990.
149. MADISON, J. M.; IRWIN, R. S. Chronic obstructive pulmonary disease. **Lancet.** v. 352, n. 9126, p. 467-73. Aug. 1998.
150. COSIO, M. G.; HALE, K. A.; NIEWOEHNER, D. E. Morphologic and morphometric effects of prolonged cigarette smoking on the small airways. **Am Rev Respir Dis.** v. 122, n. 2, p. 265-71. Aug. 1980.
151. WANNER, A.; SALATHÉ, M.; O'RIORDAN, T. G. Mucociliary clearance in the airways. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 154, n. 6, p. 1868-902. Dec. 1996.
152. GAMSU, G.; NADEL, J. A. The roentgenologic manifestations of emphysema and chronic bronchitis. **Med Clin North Am.** v. 57, n. 3, p. 719-33. May. 1973.
153. SENIOR, R. M. et al. The induction of pulmonary emphysema with human leukocyte elastase. **Am Rev Respir Dis.** v. 116, n. 3, p. 469-75. Sept. 1977.
154. SAETTA, M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Respir Crit Care Med.** v. 160, n. 5, p. S17-20. Nov. 1999.
155. LEVIN, D. C. et al. Addition of anticholinergic solution prolongs bronchodilator effect of beta 2 agonists in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Med.** v. 100, n. 1A, p. 40S-8. Jan. 1996.
156. KLEIN, J. S. et al. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. **Radiology.** v. 182, n. 3, p. 817-21. Mar. 1992.
157. MORRISON, N. J. et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. **Am Rev Respir Dis.** v. 139, n. 5, p. 1179-87. May. 1989.
158. GOLD – Global Initiative for Chronic Lung Disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. **Executive Summary.** 2006. Disponível em: <<http://www.goldcopd.org/WCDindex.asp>>.
159. SIAFAKAS, N. M. et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. **Eur Respir J.** v. 8, n. 8, p. 1398-420. Aug. 1995.
160. PAUWELS, R. A. et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue

- smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. **N Engl J Med**. v. 340, n. 25, p. 1948-53. June. 1999.
161. McEVOY, C. E.; NIEWOEHNER, D. E. Corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease. Clinical benefits and risks. **Clin Chest Med**. v. 21, n. 4, p. 739-52. Dec. 2000.
162. NIEWOEHNER, D. E. et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. **N Engl J Med**. v. 340, n. 25, p. 1941-7. June. 1999.
163. DOUGLAS, N. J. et al. Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults. **Am Rev Respir Dis**. v. 126, n. 5, p. 758-62. Nov. 1982.
164. ANTHONISEN, N. R. et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. **Ann Intern Med**. v. 106, n. 2, p. 196-204. Feb. 1987.
165. TAVARES, P. **Oxigenoterapia a longo termo e sono em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica**. 1992. 129 f. Tese. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1992. 129 p.
166. VIEGAS, C. A. A. et al. Diretrizes para cessação do tabagismo. **J Bras Pneumol**. v. 30, n. 2, p. S1-76. 2004.
167. ROBIN, E. D. et al. The nature of the respiratory acidosis of sleep and of the respiratory alkalosis of hepatic comas. **J Clin Invest**. v. 36, p. 924. 1957.
168. TRASK, C. H.; CREE, E. M. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. **N Engl J Med**. v. 266, p. 639-42. Mar. 1962.
169. PIERCE, A. K. et al. Respiratory function during sleep in patients with chronic obstructive lung disease. **J Clin Invest**. v. 45, n. 5, p. 631-6. May. 1966.
170. VÁZQUEZ, J. C. et al. Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. **Thorax**. v. 55, n. 4, p. 302-7. Apr. 2000.
171. KOO, K. W.; SAX, D. S.; SNIDER, G. L. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. **Am J Med**. v. 58, n. 5, p. 663-70. May. 1975.
172. GUILLEMINAULT, C.; CUMMISKEY, J.; MOTTA, J. Chronic obstructive airflow disease and sleep studies. **Am Rev Respir Dis**. v. 122, n. 3, p. 397-406. Sept. 1980.
173. CHAOUAT, A. et al. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 151, n. 1, p. 82-6. Jan. 1995.

174. KUTTY, K. Sleep and chronic obstructive disease. **Current Opinion in Pulmonary Medicine**. v. 10, n. 2, p. 104-12. Mar. 2004.
175. MARTINEZ, D. Polissonografia. In: _____. **Práticas da medicina do sono**. São Paulo: Fundo Editorial BYK, 1999. cap. 7, p. 76-105.
176. Camarinha R.P. **Estudo de correlação entre variáveis espirométricas e gasométricas em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica**. 1992. 129 f. Tese. Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 1992. 129 p.
177. KARIO, K.; MITSUHASHI, T.; SHIMADA, K. Neurohumoral characteristics of older hypertensive patients with abnormal nocturnal blood pressure dipping. **Am J Hypertens**. v. 15, n. 6, p. 531-7. June. 2002.
178. OLIVEIRA, L. B. et al. Monitorização ambulatorial da pressão arterial e pressão casual em hiper-reatores ao esforço. **Arq Bras Cardiol**. v. 88, n. 5, p. 565-71. 2007.
179. WANJGARTEN, M.; SERRO-AZUL, J. B.; ANDRADE, S. S. MAPA no Idoso. In: MION Jr, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. (Eds). **MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**. 4 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2007. Cap. 29. p. 221-5.
180. MION Jr, D.; NOBRE, F.; OIGMAN, W. (Eds). **MAPA – Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial**. 4 ed. São Paulo, Rio de Janeiro, Ribeirão Preto, Belo Horizonte: Atheneu, 2007. p. 75-6, 331-4.
181. ELLIOTT, W. J. Circadian variation in the timing of stroke onset: a meta-analysis. **Stroke**. v. 29, n. 5, p. 992-6. May. 1998.
182. COHEN, M. C. et al. Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death. **Am J Cardiol**. v. 79, n. 11, p. 1512-6. June. 1997.
183. SHEPARD Jr, J. W. et al. Miocardial stress. Exercise versus sleep in patients with COPD. **Chest**. v. 86, p. 366-74. 1984.
184. SILVA, M. **Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica e dessaturação noturna sem síndrome de apnéia do sono**. 2008. 99 f. Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde). Universidade de Brasília, Brasília, 2008.
185. TOFLER, G. H. et al. Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. **N Engl J Med**. v. 316, n. 24, p. 1514-8. June. 1987.
186. BOYSEN P, G. et al. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. **Chest**. 1979; v. 76. p.536-42.

187. TANAKA, T. et al. Circadian rhythm of blood pressure in primary aldosteronism and renovascular hypertension--analysis by the cosinor method. **Jpn Circ J.** v. 47, n. 7, p. 788-94. July. 1983.

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Eu,

_____, abaixo assinado, juntamente com um dos pesquisadores, declaro ter lido ou ouvido, e compreendido totalmente o presente termo de meu consentimento para participação como voluntário(a) nessa pesquisa, a qual estabelece o seguinte:

(1). Estou participando de minha livre e espontânea vontade de uma pesquisa para analisar o comportamento da Pressão Arterial nas 24 horas em pacientes portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica com dessaturação noturna e em pacientes não portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica. Esta análise será feita por um exame que monitoriza a pressão arterial por cerca de 24h (MAPA).

(2). Autorizo a utilização de dados do meu prontuário para complementar a avaliação, bem como a realização de exames complementares relacionados, tais como; Eletrocardiograma, Gasometria, Polissonografia (Estudo do Sono - nos pacientes com DPOC, o qual é sempre antecedido por questionário de sono), Espirometria (Prova de Função Pulmonar). Estes exames fazem uma avaliação mais detalhada do coração e do pulmão, bem como são capazes de detectar algum distúrbio do sono.

(3). Quando os exames estiverem concluídos, serei informado(a) detalhadamente sobre os resultados e terei um laudo descritivo dos mesmos.

(4). Qualquer informação médica ou resultado obtido será mantido sob sigilo, e a descrição dos mesmos em publicações científicas, não identificará a pessoa examinada.

(5). A qualquer tempo ou hora poderei desistir da pesquisa, desde que assim seja a minha vontade.

(6). Os exames complementares solicitados serão gratuitos, sem nenhum ônus para a minha pessoa.

Brasília, _____ de _____ de _____.

Nome:

Assinatura:

Voluntário(a) ou Responsável legal

Pesquisador responsável: Dra. Neila Anders Aidar

APÊNDICE II**FICHA DE COLETA DE DADOS****1. IDENTIFICAÇÃO:****NOME:****NASCIMENTO/IDADE:****COR:****ESTADO CIVIL:****PESO:****ALTURA:****NATURALIDADE:****PROCEDÊNCIA:****PROFISSÃO:****2. ANTECEDENTES PESSOAIS:****TABAGISMO:*****INÍCIO:******TÉRMINO:******QUANTIDADE:******CARGA TABÁGICA:*****HAS*****INÍCIO:*****DAC:****DISLIPIDEMIA:****DM:****CIRURGIAS:****OUTROS:****3. ANTECEDENTES FAMILIARES:****DAC / CARDIOPATIAS:****PROBL. PULMONARES:****AVC:****DM:****NEOPLASIAS:****OUTROS:****4. MEDICAÇÕES EM USO:****BRONCODILATADORES:**

ANTI-HIPERTENSIVOS:

HIPOGLICEMIANTES:

OUTROS:

5. HMA / QUEIXAS:

6. MARCAÇÃO DOS EXAMES:

No grupo DPOC; ESPIROMETRIA, GASOMETRIA POLISSONOGRÁFIA E MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL EM 24 HORAS.

No grupo CONTROLE (SEM DPOC) ; ESPIROMETRIA, OXÍMETRIA DE PULSO E MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL EM 24 HORAS.

ANEXO

ANEXO I

PARECER COMISSÃO ÉTICA

APROVADO PELA DIRETORIA ADJUNTA DE ENSINO E PESQUISA (DAEP)

DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DA UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA.

MINISTÉRIO DA SAÚDE - Conselho Nacional de Saúde - Comissão Nacional de Ética em Pesquisa - CONEP			
FOLHA DE ROSTO PARA PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS			
(versão outubro/99) Para preencher o documento, use as indicações da página no verso.			
1. Projeto de Pesquisa: Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial em Pacientes Portadores de Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica e Dessaturação Noturna			
2. Área do Conhecimento (Ver relação no verso) fisiologia	3. Código: 2.07	4. Nível: (Só áreas do conhecimento 4) Medicina	
5. Área(s) Temática(s) Especial (s) (Ver fluxograma no verso) Grupo III	6. Código(s):	7. Fase: (Só área temática 3) I <input checked="" type="checkbox"/> II () III () IV ()	
8. Unitermos: (3 opções)			
SUJEITOS DA PESQUISA			
9. Número de sujeitos No Centro: 14 Total:	10. Grupos Especiais: <18 anos () Portador de Deficiência Mental () Embrião /Feto () Relação de Dependência (Estudantes, Militares, Presidários, etc) () Outros () Não se aplica <input checked="" type="checkbox"/>		
PESQUISADOR RESPONSÁVEL			
11. Nome Neila Anders Aidar			
12. Identidade: 762107	13. CPF: 46971076168	19. Endereço (Rua, n.º) SQSM 303.D, 317	Sector Sudoeste
14. Nacionalidade: Brasileira	15. Profissão: Médica	20. CEP: 70673304	21. Cidade: Brasília
16. Maior Titulação: Residência Médica e pós-graduação lato-sensu	17. Cargo: Cardiologista	23. Fone: 061-99852693 061-33801063	22. U.F. DF
18. Instituição a que pertence: Clínica Cardiológica Bip-Coração		24. Fax: 061-32454045	
18. Instituição a que pertence: Clínica Cardiológica Bip-Coração		25. Email: naaidar@cardiol.br	
Termo de Compromisso: Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas complementares. Comprometo-me a utilizar os materiais e dados coletados exclusivamente para os fins previstos no protocolo e a publicar os resultados sejam eles favoráveis ou não. Aceito as responsabilidades pela condução científica do projeto-neuma. Data: 19 / 01 / 08			
INSTITUIÇÃO ONDE SERÁ REALIZADO			
26. Nome: HUB e Clínica Bip-Coração		29. Endereço (Rua, n.º) SHLS 716 bloco F, sobreloja	
27. Unidade/Órgão: Cardiologia e Pneumologia		30. CEP: 70000000	31. Cidade: Brasília
28. Participação Estrangeira: Sim () Não (x)		33. Fone: 061-33467574	32. U.F. DF
34. Fax: 061-32454045		34. Fax: 061-32454045	
35. Projeto Multicêntrico: Sim () Não (x) Nacional () Internacional () (Anexar a lista de todos os Centros Participantes no Brasil)			
Termo de Compromisso (do responsável pela instituição) :Declaro que conheço e cumprirei os requisitos da Res. CNS 196/96 e suas Complementares e como esta instituição tem condições para o desenvolvimento deste projeto, autorizo sua execução Nome: _____ Cargo: _____ Data: 20 / 03 / 2008 _____ Assinatura: _____ Marta Maculada M. Barboza Junqueira Diretora Adjunta de Ensino e Pesquisa HUB/DF Presidente da CONEP/MS/DF Art. 126, § 1º			
PATROCINADOR			
36. Nome		39. Endereço	
37. Responsável:		40. CEP:	41. Cidade:
38. Cargo/Função:		43. Fone:	42. UF
		44. Fax:	
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP			
45. Data de Entrada: / /	46. Registro no CEP: Data: / /	47. Conclusão: Aprovado () Data: / /	48. Não Aprovado () Data: / /
49. Relatório(s) do Pesquisador responsável previsto(s) para: Data: / / Data: / /			
Encaminhado a CONEP. 50. Os dados acima para registro () 51. O projeto para apreciação () 52. Data: / /		53. Coordenador/Nome: _____ Assinatura: _____	Anejar o parecer substanciado
COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA - CONEP			
54. Nº Expediente:	56. Data Recebimento:	57. Registro na CONEP:	
55. Processo			
58. Observações:			

FLUXOGRAMA PARA PESQUISAS ENVOLVENDO SERES HUMANOS (JAN/99)



CÓDIGO - ÁREAS DO CONHECIMENTO (Folha de Rosto Campos 2 e 3)

1- CIÊNCIAS EXATAS E DA TERRA

1.01 - MATEMÁTICA
1.02 - PROBABILIDADE E ESTATÍSTICA
1.03 - CIÊNCIA DA COMPUTAÇÃO
1.04 - ASTRONOMIA
1.05 - FÍSICA
1.06 - QUÍMICA
1.07 - GEOCIÊNCIAS
1.08 - OCEANOGRAFIA

2 - CIÊNCIAS BIOLÓGICAS (*)

2.01 - BIOLOGIA GERAL
2.02 - GENÉTICA
2.03 - BOTÂNICA
2.04 - ZOOLOGIA
2.05 - ECOLOGIA
2.06 - MORFOLOGIA
2.07 - FISIOLÓGIA
2.08 - BIOQUÍMICA
2.09 - BIOFÍSICA
2.10 - FARMACOLOGIA
2.11 - IMUNOLOGIA
2.12 - MICROBIOLOGIA
2.13 - PARASITOLOGIA
2.14 - TOXICOLOGIA

3 - ENGENHARIAS

3.01 - ENGENHARIA CIVIL
3.02 - ENGENHARIA DE MINAS
3.03 - ENGENHARIA DE MATERIAIS E METALÚRGICA
3.04 - ENGENHARIA ELÉTRICA
3.05 - ENGENHARIA MECÂNICA
3.06 - ENGENHARIA QUÍMICA
3.07 - ENGENHARIA SANITÁRIA
3.08 - ENGENHARIA DE PRODUÇÃO
3.09 - ENGENHARIA NUCLEAR
3.10 - ENGENHARIA DE TRANSPORTES
3.11 - ENGENHARIA NAVAL E OCEÂNICA
3.12 - ENGENHARIA AEROSPAZIAL

4 - CIÊNCIAS DA SAÚDE (*)

4.01 - MEDICINA
4.02 - ODONTOLOGIA
4.03 - FARMÁCIA
4.04 - ENFERMAGEM
4.05 - NUTRIÇÃO
4.06 - SAÚDE COLETIVA
4.07 - FONOAUDIOLOGIA
4.08 - FISIOTERAPIA E TERAPIA OCUPACIONAL
4.09 - EDUCAÇÃO FÍSICA

5 - CIÊNCIAS AGRÁRIAS

5.01 - AGRONOMIA
5.02 - RECURSOS FLORESTAIS E ENGENHARIA FLORESTAL
5.03 - ENGENHARIA AGRÍCOLA
5.04 - ZOOTECNIA
5.05 - MEDICINA VETERINÁRIA
5.06 - RECURSOS PESQUEIROS E ENGENHARIA DE PESCA
5.07 - CIÊNCIA E TECNOLOGIA DE ALIMENTOS

6 - CIÊNCIAS SOCIAIS APLICADAS

6.01 - DIREITO
6.02 - ADMINISTRAÇÃO
6.03 - ECONOMIA
6.04 - ARQUITETURA E URBANISMO
6.05 - PLANEJAMENTO URBANO E REGIONAL
6.06 - DEMOGRAFIA
6.07 - CIÊNCIA DA INFORMAÇÃO
6.08 - MUSEOLOGIA
6.09 - COMUNICAÇÃO
6.10 - SERVIÇO SOCIAL
6.11 - ECONOMIA DOMÉSTICA
6.12 - DESENHO INDUSTRIAL
6.13 - TURISMO

7 - CIÊNCIAS HUMANAS

7.01 - FILOSOFIA
7.02 - SOCIOLOGIA
7.03 - ANTRPOLOGIA
7.04 - ARQUEOLOGIA
7.05 - HISTÓRIA
7.06 - GEOGRAFIA
7.07 - PSICOLOGIA
7.08 - EDUCAÇÃO
7.09 - CIÊNCIA POLÍTICA
7.10 - TEOLOGIA

8 - LINGÜÍSTICA, LETRAS E ARTES

8.01 - LINGÜÍSTICA
8.02 - LETRAS
8.03 - ARTES

(*) NÍVEL: (Folha de Rosto Campo 4)

(P) Prevenção
(D) Diagnóstico
(T) Terapêutico
(E) Epidemiológico
(N) Não se aplica

(*) OBS: - As pesquisas das áreas temáticas 3 e 4 (novos fármacos e novos equipamentos) que dependem de licença de importação da ANVS/MS, devem obedecer ao seguinte fluxo- Os projetos da área 3 que se enquadrarem simultaneamente em outras áreas que dependam da aprovação da CONEP, e os da área 4 devem ser enviados à CONEP, e esta os enviará à ANVS/MS com seu parecer.