

## Big Endotelina-1 e Óxido Nítrico em Pacientes Idosos Hipertensos com e sem Síndrome da Apneia-Hipopneia Obstrutiva do Sono

*Big Endothelin-1 and Nitric Oxide in Hypertensive Elderly Patients with and without Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome*

Iara Felício Anunciato, Rômulo Rebouças Lobo, Eduardo Barbosa Coelho, Waldiceu Aparecido Verri Jr., Alan Luiz Eckeli, Paulo Roberto Barbosa Évora, Fernando Nobre, Júlio César Moriguti, Eduardo Ferriolli, Nereida Kilza da Costa Lima  
Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP – Brasil

### Resumo

**Fundamento:** O papel do estresse oxidativo em pacientes idosos hipertensos com síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é desconhecido.

**Objetivo:** O objetivo foi avaliar os níveis de Big Endotelina-1 (Big ET-1) e Óxido Nítrico (NO) em pacientes idosos hipertensos com e sem SAHOS moderada a grave.

**Métodos:** Os voluntários permaneceram internados durante 24 horas. Obtivemos os seguintes dados: índice de massa corporal (IMC), Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) – 24 horas, e medicação atual. Sangue arterial foi coletado às 7:00 h e às 19:00 h para determinar níveis plasmáticos de NO e Big ET-1. A oximetria de pulso foi realizada durante o sono. A correlação de Pearson, Spearman e análise de variância univariada foram utilizadas para a análise estatística.

**Resultados:** Foram estudados 25 sujeitos com SAHOS (grupo 1) e 12 sem SAHOS (grupo 2), com idades de  $67,0 \pm 6,5$  anos,  $67,8 \pm 6,8$  anos, respectivamente. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em IMC; no número de horas de sono; PA diastólica e sistólica em 24 h; PA de vigília; PA no sono; ou medicamentos usados para controlar a PA. Não foram detectadas diferenças nos níveis de NO e Big ET-1 plasmáticos às 19:00 h, mas às 7:00 h os níveis de Big ET-1 foram mais altos ( $p = 0,03$ ). No grupo 1, correlação negativa também foi observada entre a saturação de oxihemoglobina arterial média e a PA sistólica – 24 horas ( $p = 0,03$ ,  $r = -0,44$ ), e Big ET-1 ( $p = 0,04$ ,  $r = 0,41$ ).

**Conclusões:** Na comparação entre idosos hipertensos com e sem SAHOS com PA e IMC semelhantes, observou-se níveis mais elevados de Big ET-1 após o sono no grupo SAHOS. Os níveis de NO não diferiram entre os pacientes hipertensos com ou sem SAHOS. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):344-351)

**Palavras-chave:** Hipertensão; Idoso; Endotelina-1; Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono.

### Abstract

**Background:** The role of oxidative stress in hypertensive elderly patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is unknown.

**Objective:** The purpose was to evaluate the levels of big endothelin-1 (Big ET-1) and nitric oxide (NO) in elderly hypertensive patients with and without moderate to severe OSAHS.

**Methods:** Volunteers were hospitalized for 24 h. We obtained the following data: body mass index (BMI); 24-h ambulatory blood pressure monitoring; and current medication. Arterial blood was collected at 7pm and 7am for determining plasma NO and Big ET-1 levels. Pulse oximetry was performed during sleep. Pearson's or Spearman's correlation and univariate analysis of variance were used for statistical analysis.

**Results:** We studied 25 subjects with OSAHS (group 1) and 12 without OSAHS (group 2) aged  $67.0 \pm 6.5$  years and  $67.8 \pm 6.8$  years, respectively. No significant differences were observed between the groups in BMI; number of hours of sleep; 24-h systolic and diastolic BPs; awake BP, sleep BP and medications to control BP between groups. No differences were detected in plasma Big ET-1 and NO levels at 19:00 h, but plasma Big ET-1 levels at 7:00 h were higher in group 1 ( $p = 0.03$ ). In group 1, a negative correlation was also observed between the mean arterial oxihemoglobin saturation level, 24-h systolic BP ( $p = 0.03$ ,  $r = -0.44$ ), and Big ET-1 ( $p = 0.04$ ,  $r = -0.41$ ).

**Conclusions:** On comparing elderly hypertensive patients with and without OSAHS having similar BP and BMI, we observed higher Big ET-1 levels after sleep in the OSAHS group. NO levels did not differ between the hypertensive patients with or without OSAHS. (Arq Bras Cardiol. 2013;101(4):344-351)

**Keywords:** Hypertension; Aged; Big endothelin-1; Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome.

Full texts in English - <http://www.arquivosonline.com.br>

Correspondência: Iara Felício Anunciato •

Rua Natalícia Frederico de Vicenti, 30, JD Maria Imaculada I. CEP 14340-000, Brodowski, SP - Brasil

E-mail: iara.anunciato@yahoo.com.br, iara.anunciato@bol.com.br

Artigo recebido em 11/10/12; revisado em 29/11/12; aceito em 15/03/13.

DOI: 10.5935/abc.20130179

## Introdução

O endotélio desempenha um papel fundamental na regulação do tônus vascular e resistência periférica, através da síntese de vários compostos vasoativos, ou seja, vasodilatadores, tais como Óxido Nítrico (NO) e vasoconstritores tais como Big endotelina-1 (Big ET-1), por células endoteliais<sup>1-3</sup>. Sob condições patológicas, tal como hipertensão arterial sistêmica, existe um desequilíbrio de fatores derivados do endotélio, com uma atenuação de vasodilatadores e uma predominância de vasoconstritores<sup>4</sup>. A taxa de eliminação da endotelina-1 (ET-1) é maior do que a de seu precursor Big ET-1. Além disso, os níveis de Big ET-1 plasmáticos de seres humanos, coelhos, e ratos são maiores do que os níveis de ET-1 plasmático, com estudos sugerindo que o precursor é um indicador mais apropriado para a quantificação da liberação por células endoteliais<sup>5</sup>.

O óxido nítrico tem uma influência importante sobre o tônus dos vasos sanguíneos periféricos, e é liberado em resposta ao estresse de cisalhamento produzido pelo fluxo de sangue e pela ativação de vários receptores<sup>6</sup>. Como o NO é liberado continuamente, a inibição sistêmica da sua síntese provoca uma elevação da pressão arterial (PA). Nesta base, o estresse oxidativo desempenha um papel importante na patogênese da hipertensão<sup>7</sup>.

Também considera-se que o estresse oxidativo esteja envolvido na patogênese da hipertensão arterial na síndrome de apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS)<sup>8</sup>. A SAHOS é definida como um grupo de distúrbios caracterizado por cessação periódica da respiração, consequentemente causando hipóxia e uma frequente fragmentação do sono durante a noite, causando sonolência excessiva durante o dia<sup>9</sup>. Esta síndrome é mais prevalente entre os idosos<sup>10</sup>. De acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH/h), a SAHOS é classificada como leve (IAH/h, 5-15 eventos/h), moderada (IAH/h, 15-30 eventos/h) e grave (IAH/h, > 30 eventos/h)<sup>11</sup>. Além disso, a mortalidade está significativamente associada com altas taxas de alterações respiratórias [despertares e microdespertares durante o sono]; um índice de massa corporal (IMC) de > 30 kg/m<sup>2</sup>, e com o sexo masculino<sup>12</sup>.

Poucos estudos avaliaram a função endotelial na SAHOS, e o papel do estresse oxidativo em idosos hipertensos com SAHOS é desconhecido. O objetivo do presente estudo foi avaliar Big ET-1 e NO antes e depois do sono em idosos hipertensos com e sem SAHOS.

## Métodos

Os pacientes hipertensos foram selecionados nos seguintes ambulatórios: Ambulatório de Hipertensão do Hospital das Clínicas, Ambulatório de Geriatria do Centro Saúde Escola e no Núcleo de Saúde da Família V, todos pertencente à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo. Todos os voluntários hipertensos com SAHOS moderada a grave tinham diagnóstico prévio confirmado pela polissonografia. Os pacientes hipertensos do grupo controle foram submetidos à polissonografia para excluir a SAHOS. Os pacientes hipertensos diagnosticados com SAHOS moderada ou grave foram diagnosticados pelo

Laboratório de Neurofisiologia Clínica (Hospital das Clínicas - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto) e selecionados seguindo os critérios de exclusão descritos abaixo.

Os critérios de exclusão foram baseados nos seguintes fatores que podem afetar a avaliação dos níveis plasmáticos de Big ET-1 e NO: idade < 60 anos, diabetes melitus, dislipidemia, doenças cardíacas e pulmonares, tabagismo, histórico de tabagismo, etilismo, uso de ventilação com pressão positiva contínua nas vias aéreas, arritmia cardíaca e uso de medicamentos que possam interferir no sono (ansiolíticos, antidepressivos e neurolépticos). Pacientes que não concordaram em participar também foram excluídos.

Os voluntários foram internados na Unidade de Pesquisa Clínica do HCFMRP-USP. Na admissão, o peso e a altura eram medidos utilizando-se uma balança digital (Filizola) e o monitor de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) era instalado (SpaceLabs 90207, Redmond, EUA). O aparelho permanecia durante 24 horas, sendo divididas em período provável de vigília (7:00 a 23:00 h) e período provável de sono (23:00 a 07:00 h). O aparelho foi programado para fazer leituras em intervalos de 15 minutos durante o período de vigília e em intervalos de 20 minutos durante o período de sono. Além disso, antes de cada coleta de sangue para dosagem da Big ET-1 e NO plasmático, foram realizadas três medidas da PA com aparelho de coluna de mercúrio (método auscultatório), no membro superior contralateral ao utilizado para o manguito da MAPA, com o paciente na posição sentada.

Uma amostra de sangue arterial de 4,5 ml foi coletada às 19:00 h no dia da admissão e às 7:00 h da manhã seguinte para a determinação dos níveis de NO plasmático ( $\mu\text{M}$ ). Cada amostra foi dividida em três alíquotas, e 1,5 ml de sangue arterial foi armazenado em um tubo Eppendorf contendo 0,08 ml de heparina e centrifugado (Eppendorf AG, modelo 5418R) durante 10 min a 5000 rpm e uma temperatura padrão de 4°C. O sobrenadante (300  $\mu\text{l}$ ) de cada tubo Eppendorf foi removido e transferido para um novo tubo, que foi armazenado em um congelador a -70°C para determinação posterior por quimioluminescência (especificidade de 93,9%). Cada amostra de sangue arterial também foi processada para determinar os níveis plasmáticos de Big ET-1 (pg/ml). A amostra coletada foi imediatamente dividida em três alíquotas em tubos Eppendorf. Cada tubo continha 0,1 ml EDTA/1,5 ml de sangue e 0,1 ml aprotinina/1,5 ml de sangue em cada. Para atingir este valor, 0,39 mg de EDTA foi diluída em 350 ml de solução salina a 0,9% e 0,39 mg de aprotinina foi diluída em 350 ml de solução salina a 0,9%. A amostra foi então centrifugada no mesmo aparelho que o utilizado para a amostra utilizada para a quantificação dos níveis de NO durante 15 minutos, mas a 1600 rpm e a uma temperatura de 0°C. O sobrenadante (300 ml) de cada tubo Eppendorf foi removido e transferido para um novo tubo, que foi armazenado em um congelador a -70°C para determinação posterior por ELISA (sensibilidade de 0,30 pg/ml e especificidade de 100%). A sensibilidade para este kit foi determinada de acordo com as orientações da Comissão Nacional de Normas Clínicas de Laboratório (NCCLS) em seus Protocolos de Avaliação. (National Committee for Clinical Laboratory Standards Evaluation Protocols, SC1, (1989) Villanova, PA, EUA: NCCLS).

Oximetria de pulso (Dixtal, modelo DX 2022) foi registrada em todos os voluntários das 21:00 h às 07:00 h. Um sensor de dedo colocado no dedo indicador contralateral ao braço usado para medição da PA usando o dispositivo de MAPA foi usado para determinar o nível de saturação arterial de oxihemoglobina (saturação de O<sub>2</sub>).

O estudo de polissonografia foi realizado no Laboratório de Neurofisiologia Clínica do HCFMRP-USP usando o polígrafo Biologic Sleepscan Vision PSG (NatusBiologic Systems, San Carlos, CA, EUA) para obter o IAH/h, tal como descrito anteriormente, o número total de episódios de apneia e hipopneia (NAH) durante o sono, e o número de NDM.

A média e o desvio-padrão foram calculados para os dados com uma distribuição normal (paramétrica), e a mediana foi calculada para dados não-paramétricos (aqueles sobre Big ET-1 e NO). O software SAS ® 9.0 foi usado para a análise estatística. O teste exato de Fisher foi usado para descrever as frequências de acordo com o gênero. Para determinar possíveis correlações entre as variáveis, o coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para dados paramétricos e o coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para os dados não paramétricos utilizando o software R. Na análise de Big ET-1 e NO, a correção foi feita para

variáveis PA, IMC e NAH porque essas variáveis podem influenciar o resultado final (análise de variância univariada).

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto e aprovado de acordo com o número de protocolo 14103. Todos os participantes receberam informações detalhadas sobre os objetivos e procedimentos do estudo e assinaram um termo de consentimento em conformidade com a Resolução 196/96 do Conselho Nacional da Saúde.

## Resultados

A Tabela 1 apresenta as características dos participantes obtidas na avaliação clínica inicial. Não foi observada diferença entre os grupos quanto à distribuição de medicamentos anti-hipertensivos usados. Entre os grupos 1 e 2, o respectivo uso foi como segue: diuréticos, 68% e 66,6%; inibidores da enzima conversora da angiotensina ou antagonistas do receptor da angiotensina, 68% e 58,3%; antagonistas dos canais de cálcio, 20% e 25%, e beta-bloqueadores, 32% e 50%.

A Tabela 2 apresenta os valores de pressão arterial obtidos pelo método MAPA e auscultatório; não houve diferenças significativas entre os grupos ( $p > 0,05$ ). A redução na PA durante o descenso

**Tabela 1 - Características antropométricas e clínicas do grupo 1 (pacientes hipertensos com síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono) e grupo 2 (pacientes hipertensos sem síndrome da apneia obstrutiva do sono)**

Características	Grupo 1 (25)	Grupo 2 (12)
Idade	67,0 ± 6,5	67,8 ± 6,8
Peso (G)	78,8 ± 15,1	75,8 ± 13,1
Altura (M)	1,60 ± 0,11	1,60 ± 0,09
IMC (Kg/M <sup>2</sup> )	30,3 ± 4,8	29,0 ± 5,0
Número de Medicamentos para Hipertensão	1,9 ± 0,9	2,3 ± 0,9
Horas de sono	5,3 ± 0,8	5,1 ± 1,6

Valores reportados como média ± desvio padrão (teste t de Student não-pareado,  $p > 0,05$ ). IMC: índice de massa corporal.

**Tabela 2 - Pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) durante monitoramento de pressão arterial em ambulatório (MAPA) e medição de pressão arterial pelo método auscultatório no grupo 1 (pacientes hipertensos com síndrome de apneia-hipopneia do sono) e grupo 2 (pacientes hipertensos sem síndrome de apneia-hipopneia do sono)**

PA	Média	PA	Grupo 1 (25)	Grupo 2 (12)
MAPA	24-Horas	PAS	122 ± 12	127 ± 13
		PAD	72 ± 11	74 ± 10
	Sono	PAS	116 ± 15	122 ± 13
		PAD	68 ± 12	70 ± 8
Auscultatório	Vigília	PAS	123 ± 13	127 ± 15
		PAD	75 ± 10	76 ± 11
	às 19:00 Horas	PAS	130 ± 22	132 ± 12
		PAD	79 ± 13	78 ± 9
Às 7:00 Horas	PAS	129 ± 17	144 ± 22	
	PAD	80 ± 11	85 ± 11	

Valores reportados como média ± desvio padrão (teste de Student t não-pareado,  $p > 0,05$  group 1 vs. grupo 2). PA: Pressão arterial.

da pressão arterial durante o período de sono, em relação à vigília, foi de  $8,2 \pm 9,5$  mmHg para a pressão arterial sistólica (PAS) e  $7,4 \pm 6,1$  mmHg para a pressão arterial diastólica (PAD) no grupo 1 (porcentagem de queda:  $6,6 \pm 7,5\%$  para PAS e  $9,8 \pm 8,2$  para PAD);  $6,4 \pm 9,5$  mmHg para a PAS e  $5,8 \pm 6,5$  mmHg para a PAD no grupo 2 (porcentagem de queda:  $4,6 \pm 7,8\%$  para PAS e  $6,7 \pm 8,5\%$  para PAD).

Avaliação das medidas da PA obtidas para os voluntários como um todo revelou uma boa correlação estatística entre as medidas obtidas por ausculta e 24 h MAPA (PAS:  $p < 0,001$ ,  $R = 0,68$ ; PAD:  $p < 0,001$ ,  $R = 0,61$ ).

A Tabela 3 apresenta os valores de NAH, IAH, e NDM, bem como a saturação de  $O_2$  média e mínima registrados durante o período de sono ( $p < 0,001$ ).

Níveis de NO plasmático determinados às 19:00 h e 07:00 h (Figura 1) não diferiram entre os grupos ( $p > 0,05$ ). Entretanto, os níveis de Big ET-1 plasmáticos diferiram entre os grupos apenas às 7:00 h, quando aumentaram no grupo SAHOS após o sono (Figura 2).

Quando o grupo 1 e o grupo 2 foram analisados em conjunto, não foram encontradas correlações entre a pressão arterial e várias variáveis, incluindo Big ET-1, NO, saturação de  $O_2$ , IAH e NDM. No entanto, foi observada uma correlação entre o IMC e o nível de saturação de  $O_2$  média ( $r = -0,43$ ,  $p = 0,008$ ) e entre o IMC e a NDM ( $r = 0,51$ ,  $p = 0,002$ ) (Figura 3).

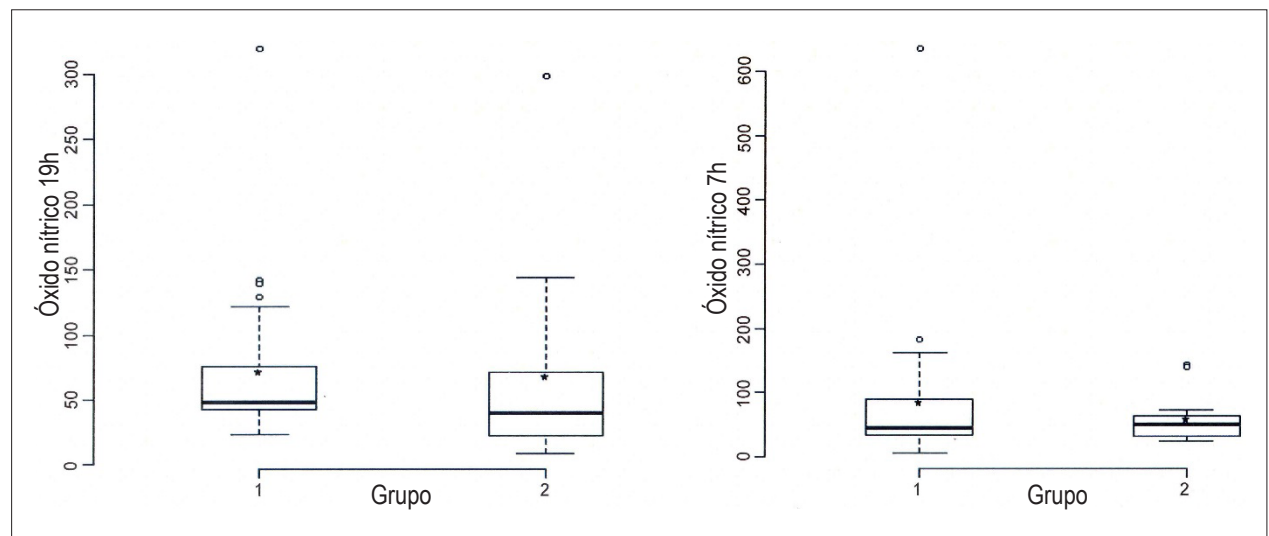
Considerando-se apenas o grupo com SAHOS, verificamos correlações significativas entre PAS (método auscultatório) e Big ET-1 ( $r = 0,42$ ,  $p = 0,04$ ); PAS (MAPA) 24 horas e saturação de  $O_2$  média ( $r = -0,44$ ,  $p = 0,03$ ); e 24-h PAD e NDM ( $r = 0,50$ ,  $p = 0,01$ ). Os níveis de saturação de  $O_2$  foram negativamente correlacionados com Big ET-1 ( $r = 0,41$ ,  $p = 0,04$ ).

Considerando-se apenas o grupo sem SAHOS, observou-se que a PAS durante o sono obtida pela MAPA correlacionou-se com o NAH ( $r = 0,71$ ,  $p = 0,01$ ) e com o IAH ( $r = 0,67$ ,  $p = 0,02$ ). Correlação inversa foi observada entre o nível de saturação de  $O_2$  e o NDM ( $r = -0,61$ ,  $p = 0,05$ ) e o nível de saturação  $O_2$  e o IMC ( $r = -0,58$ ,  $p = 0,05$ ).

**Tabela 3 - Número de despertares e microdespertares (NDM), número de episódios de apneia-hipopneia (NAH) e índice de apneia-hipopneia (IAH) obtidos da polisonografia, e saturação mínima de oxigênio ( $O_2$ ) e saturação média de oxigênio ( $O_2$ ) no grupo 1 (pacientes hipertensos com síndrome da apneia-hipopneia do sono) e grupo 2 (pacientes hipertensos sem síndrome da apneia-hipopneia do sono)**

Variáveis	Grupo 1 (25)	Grupo 2 (12)
NDM	$259,7 \pm 133,9$	$140,2 \pm 66,0^*$
NAH	$140,2 \pm 66,0$	$17,3 \pm 11,0^*$
IAH	$29,0 \pm 13,7$	$3,1 \pm 1,6^*$
Saturação Mínima $O_2$	$80,7 \pm 7,1$	$92,3 \pm 4,5^*$
Saturação Média $O_2$	$91,1 \pm 3,8$	$94,6 \pm 2,4^*$

Valores reportados como média  $\pm$  desvio padrão (teste t de Student não-pareado \* $p < 0,001$  vs. grupo 1).



**Figura 1 - Níveis de Óxido Nítrico Plasmático ( $\mu M$ ) no grupo 1 (SAHOS) e grupo 2 (SAHOS).**

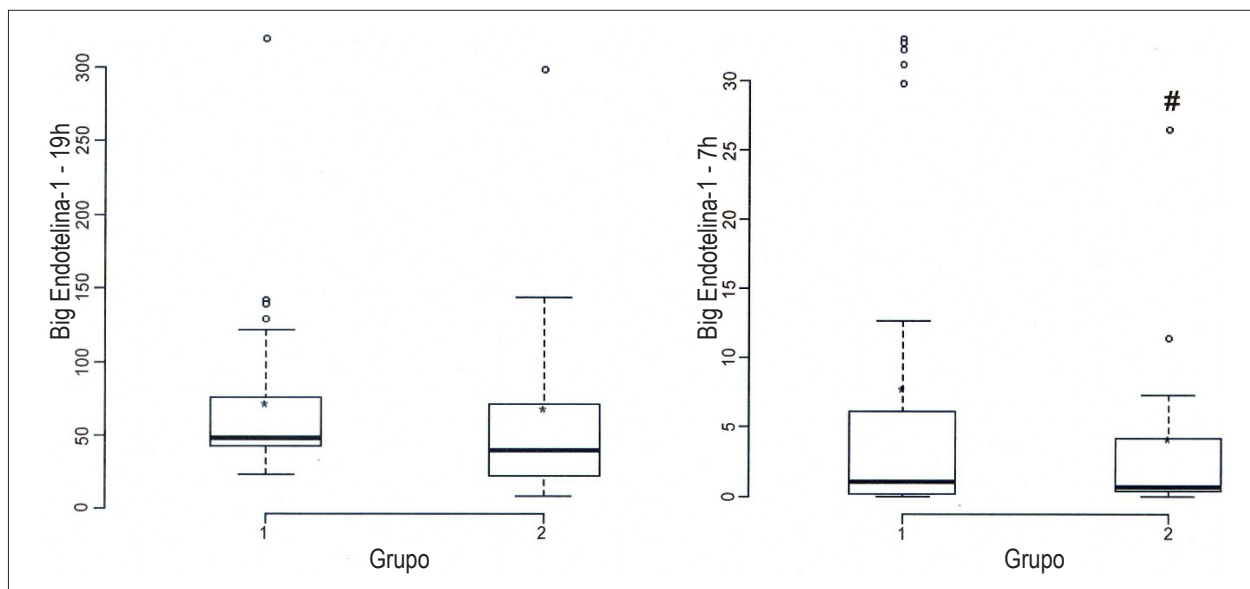


Figura 2 - Níveis plasmáticos de Big Endotelina-1 (pg/ml) no grupo 1 (SAHOS) e grupo 2 (SAHOS).

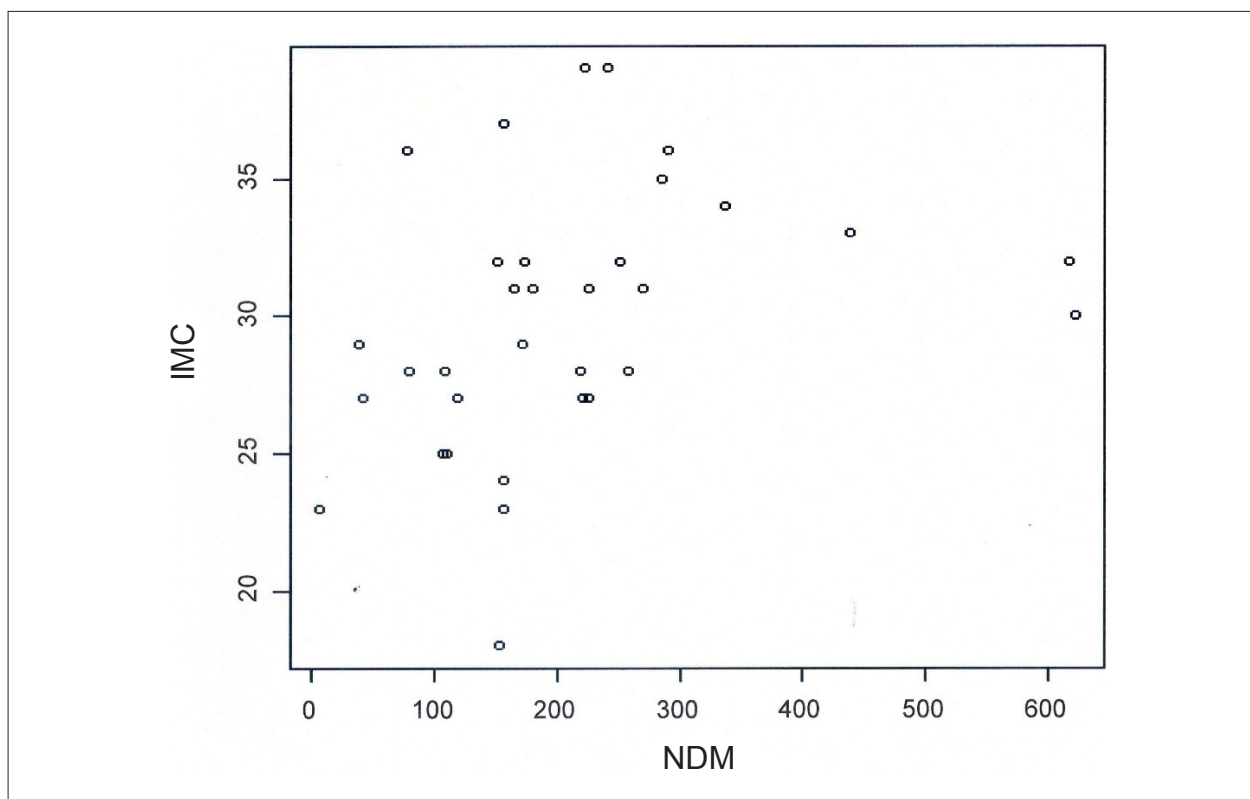


Figura 3 - Correlação entre índice de massa corpórea (IMC) e número de despertares e microdespertares (NDM) em pacientes hipertensos com e sem SAHOS (Spearman,  $r = 0,51$ ,  $p = 0,002$ ).

## Discussão

Atualmente, as alterações do sono são altamente prevalentes na população em geral, em especial os idosos. Estudos epidemiológicos têm apontado que a elevação da PA está associada a distúrbios do sono<sup>13,14</sup> devido ao alto IAH<sup>9</sup>, resultando em sonolência excessiva diurna e alterações cardiorrespiratórias<sup>14</sup>. Além disso, Ip e cols.<sup>8</sup> indicaram que a elevação da pressão arterial ocorre no final de cada episódio de apneia obstrutiva.

Avaliando a PA com a MAPA, não observamos diferenças entre a PAS e PAD nos indivíduos com e sem SAHOS, durante o período de 24 horas, incluindo períodos de sono e vigília. Este achado difere do observado por Martinez Garcia e cols.<sup>9</sup>, que observaram maior PAS e PAD em pacientes com SAHOS, mas corrobora com Davies e cols.<sup>15</sup>, que não encontraram diferença na PAS de vigília e 24h entre os grupos com e sem SAHOS, e também com um estudo citado por Davies e cols.<sup>15</sup>, o qual, comparando a PAS e PAD nos mesmos grupos, não encontrou diferenças na PA durante o sono e a vigília.

Em nosso estudo, a redução da PA durante o período de sono foi semelhante entre os grupos com e sem SAHOS, e ambos os grupos mostraram uma atenuação da queda da pressão arterial, com valores < 10%. É importante ressaltar que ambos os grupos são hipertensos controlados em uso contínuo de medicações antihipertensivas, não havendo diferenças entre o número de medicamentos em ambos os grupos.

No entanto, o número pequeno de voluntários pode ter limitado o poder para detectar diferenças na PA entre os grupos.

O resultado da medição convencional da PA realizada às 19:00 h e 07:00 h pela ausculta por um pesquisador treinado correlacionou-se bem com a PA por MAPA 24 h. Isto sugere que, mediante a disponibilidade das habilidades necessárias, a ausculta pode ser utilizada na prática clínica quando MAPA não está prontamente disponível, ou, por vezes, quando é necessária a reavaliação periódica. No entanto, é importante notar que MAPA é o padrão ouro para avaliação de PA<sup>16</sup> e que a obtenção de dados desta forma permitiu o estudo ser conduzido durante o sono e a vigília.

Um ponto importante a ser observado neste estudo foi a diferença encontrada com relação à saturação de O<sub>2</sub> mínima e média durante o sono, onde o grupo com SAHOS, conforme já era esperado, apresentou hipoxemia significativa. Lima e cols.<sup>17</sup> observaram o mesmo efeito de hipóxia em pacientes com apneia do sono comparado a indivíduos saudáveis, e dados semelhantes foram obtidos por Peled e cols.<sup>12</sup>.

Ao avaliarmos os eventos respiratórios através da polissonografia, verificamos que em relação ao NDM, NAH e IAH, existiam diferenças significativas entre os grupos, o que concorda com trabalhos publicados, já que são dados relevantes na caracterização dos indivíduos. Estes achados estão de acordo com os relatados por Lima e cols.<sup>17</sup> e Ventura e cols.<sup>18</sup>

Está bem definida a importância clínica do NO sobre os efeitos da pressão arterial, uma vez que este poderoso vasodilatador influencia diretamente o tônus dos vasos sanguíneos periféricos e a sua inibição gera HAS<sup>7</sup>. Sabe-se que a atividade basal de NO é reduzida em pacientes hipertensos. Ip e cols.<sup>8</sup> afirmaram que NO endotelial também pode desempenhar um papel importante na regulação da pressão arterial em indivíduos com SAHOS<sup>19</sup>.

Porém, há relatos na literatura que a deficiência do NO em indivíduos portadores da HAS pode ser revertida através da administração de medicamentos antihipertensivos<sup>3,20</sup>. Um estudo realizado em camundongos hipertensos evidenciou que, após o uso de captopril, não ocorreu inibição da síntese do NO e, conseqüentemente, houve regulação da PA. Outro medicamento antihipertensivo que ocasionou atenuação da PA e melhora da vasodilatação mediada pelo NO, foi a espirolactona<sup>20</sup>

Em nosso estudo, conforme relatado anteriormente, os níveis basais do NO não diferiram entre os indivíduos hipertensos com e sem SAHOS. Um ponto a ser observado é que ambos os grupos são compostos por hipertensos controlados com medicamentos antihipertensivos, não havendo diferenças entre os grupos com relação aos níveis de PA. Baseado nestes dados pode-se supor que em casos de HAS controlada, a atividade do NO encontra-se equilibrada.

Estudos realizados em idosos têm demonstrado um aumento nos níveis plasmáticos de ET-1 em comparação com indivíduos jovens<sup>4</sup>. Zamarron Sanz e cols.<sup>21</sup> confirmaram um aumento significativo nos níveis de ET-1 em indivíduos com SAHOS, em comparação com indivíduos saudáveis. Jordan e cols.<sup>22</sup> encontraram uma elevação da concentração plasmática da Big ET-1 no grupo com SAHOS sem tratamento clínico ou cirúrgico. No presente estudo, os níveis mais elevados de Big ET-1 foram observados em indivíduos com SAHOS após o sono às 7:00 h.

De uma maneira geral, os níveis de ET-1 plasmática tendem a ser baixos, contudo não foi estabelecido um consenso a respeito de protocolos definitivos que permitam a determinação reprodutível dos níveis da ET-1 e Big ET-1 em diferentes fluidos biológicos. Há muitas variações em protocolos de extração sobre os valores basais, variando entre 0,5 e 50 pg/ml, tornando-os, muitas vezes, difíceis de comparar<sup>23</sup>. No presente estudo, as dosagens da Big ET-1 apresentaram grande variabilidade, mesmo utilizando técnicas de processamento e armazenamento idênticas.

Quando avaliamos as variáveis no grupo com SAHOS, encontramos correlações negativas entre a PAS e a média da saturação de O<sub>2</sub>, ou seja, à medida que diminuiu a oxigenação arterial ocorreu uma elevação da PAS.

Além disso, observamos que o aumento da concentração da Big ET-1 estava correlacionado à maior dessaturação e a PAS foi positivamente correlacionada com os níveis de Big ET-1; portanto, quanto maior a vasoconstrição causada pela Big ET-1, maior a PAS. Além disso, observou-se uma correlação positiva entre NAH, IAH, e os níveis plasmáticos de Big ET-1, sugerindo um possível aumento da vasoconstrição associada com episódios crescentes de NAH. Por menor que seja o número de despertares em indivíduos portadores da síndrome, ocorrerá um aumento do tônus simpático com grande elevação, não somente da PA, como também da frequência cardíaca. Dependendo da intensidade da apneia do sono, este processo pode ocorrer centenas de vezes durante a noite<sup>24</sup>.

Portanto, o NDM durante o sono contribui para a hiperatividade autonômica, sendo um dos mecanismos que explicam a HAS ocasionada a SAHOS<sup>25</sup>. No presente estudo, foi observada uma correlação positiva entre a NDM e PAD (durante o sono, vigília, e em 24 h da MAPA), com o aumento da PAD sendo relacionada com a maior fragmentação do sono, durante o tempo total de

sono. Não foi observada uma correlação significativa entre NDM e PAS ( $p > 0,05$ ). Martínez-García e cols.<sup>9</sup> encontraram uma correlação mais significativa entre NDM e PAD (durante o sono e a vigília). Em contrapartida, Logan e cols.<sup>26</sup> observaram uma maior correlação entre a fragmentação do sono e PAS.

Correlacionamos também o IMC vs NDM e observamos que maior índice de massa corpórea associou-se com o aumento do NDM, podendo-se supor que interfira na qualidade do sono dos indivíduos com apnéia do sono. De acordo com Ware, McBrayer e Scott<sup>27</sup> os eventos de apnéia são altamente sensíveis às mudanças do IMC, ou seja, quanto maior o peso, maior a probabilidade de aumentar a frequência de apnéia.

Conforme descrito anteriormente, a obesidade é um importante fator patogênico da SAHOS<sup>14</sup>.

Aproximadamente 70% dos indivíduos com diagnóstico de apnéia do sono são considerados obesos de acordo com IMC, sendo este o único fator de risco significativo que é reversível<sup>10</sup>.

No presente estudo, observamos no grupo sem SAHOS que o aumento no NAH estava correlacionado com a elevação da PA sistólica durante o sono. Grote e cols.<sup>28</sup> ao estudarem a influência do IAH na pressão arterial, observaram que a probabilidade de hipertensão não controlada aumenta em 2% a cada aumento unitário do IAH.

No idoso, ocorre um aumento progressivo no número de microdespertares durante o sono, sendo uma característica do envelhecimento devido uma redução na ação da musculatura das vias aéreas. Antczak e cols.<sup>29</sup> relataram que existem evidências de que a obesidade, mesmo na ausência de distúrbios respiratórios do sono, afeta negativamente a qualidade do sono, aumentando a sonolência diurna.

Além disso, estudos têm observado que pacientes obesos sem SAHOS apresentaram uma maior frequência de despertares durante o sono, comparados a pacientes de peso normal<sup>30,31</sup>. Neste contexto, acredita-se que, independentemente de um indivíduo ter SAHOS ou não, a obesidade é um fator extremamente importante para a qualidade do sono. No presente estudo, os grupos não diferiram em termos de prevalência de obesidade.

Além disso, observou-se que a obesidade influencia negativamente os níveis de saturação de  $O_2$ , com o aumento

do IMC causando maior dessaturação. Ao correlacionar NDM com níveis de saturação de  $O_2$ , observou-se um declínio na saturação com a maior fragmentação do sono.

Em conclusão, idosos hipertensos com SAHOS apresentaram níveis mais elevados de Big-ET-1 após o sono, independentemente da pressão arterial, uma vez que suas pressões arteriais eram controladas e semelhantes às PAS dos pacientes idosos hipertensos sem SAHOS. Em pacientes com SAHOS, foi observada uma correlação entre Big ET-1 e PAS; Big ET-1 e NAH, e a saturação de  $O_2$  e PAS. Em ambos os grupos, um IMC mais elevado foi correlacionado com maior dessaturação e NDM. Os níveis de ON não diferiram entre os pacientes hipertensos com ou sem SAHOS. Vale ressaltar que ambos os grupos consistiram em pacientes hipertensos controlados com medicamentos anti-hipertensivos.

### Contribuição dos autores

Concepção e desenho da pesquisa: Anunciato IF, Lima NKC; Obtenção de dados: Anunciato IF, Lobo RR, Verri Jr. WA, Eckeli AL, Évora PRB, Nobre F; Análise e interpretação dos dados: Anunciato IF, Lobo RR, Eckeli AL, Lima NKC; Análise estatística: Coelho EB, Lima NKC; Obtenção de financiamento: Lima NKC; Redação do manuscrito: Anunciato IF, Moriguti JC, Ferriolli E, Lima NKC; Revisão crítica do manuscrito quanto ao conteúdo intelectual: Anunciato IF, Coelho EB, Verri Jr. WA, Évora PRB, Nobre F, Moriguti JC, Ferriolli E, Lima NKC.

### Potencial Conflito de Interesses

Declaro não haver conflito de interesses pertinentes.

### Fontes de Financiamento

O presente estudo foi financiado pela FAEPA.

### Vinculação Acadêmica

Este artigo é parte de dissertação de Mestrado de Lara Felício Anunciato pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP.

## Referências

1. Stankevicius E, Kėvelaitis E, Vainorius E, Simonsen U. [Role of nitric oxide and other endothelium-derived factors]. *Medicina (Kaunas)*. 2003;39(4):333-41.
2. Lytsy P, Lind L, Sundström J. Endothelial function and risk of hypertension and blood pressure progression: the prospective investigation of the vasculature in Uppsala seniors. *J Hypertens*. 2013;31(5):936-9.
3. Virdis A, Ghiadoni L, Taddei S. Effects of antihypertensive treatment on endothelial function. *Curr Hypertens Rep*. 2011;13(4):276-81.
4. Thijssen DH, Rongen GA, van Dijk A, Smits P, Hopman MT. Enhanced endothelin-1-mediated leg vascular tone in healthy older subjects. *J Appl Physiol*. 2007;103(3):852-7.
5. Gratton JP, Rae GA, Bkaily G, D'Orléans-Juste P. ET(B) receptor blockade potentiates the pressor response to big endothelin-1 but not big endothelin-2 in the anesthetized rabbit. *Hypertension*. 2000;35(3):726-31.
6. Vessières E, Freidja ML, Loufrani L, Fassot C, Henrion D. Flow (shear stress)-mediated remodeling of resistance arteries in diabetes. *Vascul Pharmacol*. 2012;57(5-6):173-8.
7. Spiekler LE, Noll G, Ruschitzka FT, Maier W, Luscher TF. Working under pressure: the vascular endothelium in arterial hypertension. *J Hum Hypertens*. 2000;14(10-11):617-30.
8. Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang KW, Fung PC, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(6):2166-71.
9. Martínez-García MA, Gomes-Aldaravi R, Gil-Martinez T, Soler-Cataluna JJ, Bernacer-Alpera B, Roman-Sanches P. [Sleep-disordered breathing in patients with difficult-to-control hypertension]. *Arch Bronconeumol*. 2006;42(1):14-20.

10. Martins AB, Tufik S, Moura SM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol*. 2007;33(1):93-100.
11. Oztürk E, Dursunoğlu N, Dursunoğlu D, Ozkurt S, Rota S. [Evaluation of serum adiponectin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome]. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2012;40(6):505-12.
12. Peled N, Shitrit D, Bendayan D, Peled E, Kramer MR. Association of elevated levels of vascular endothelial growth factor in obstructive sleep apnea syndrome with patient age rather than with obstructive sleep apnea syndrome severity. *Respiration*. 2007;74(1):50-5.
13. Vijayan VK. Morbidities associated with obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. 2012;6(5):557-66.
14. Zhang W, Si LY. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci*. 2012;117:370-382.
15. Davies CW, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJ, Stradling JR. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax*. 2000;55(9):736-40.
16. Marui FR, Bombig MT, Francisco YA, Thalenberg JM, Fonseca AH, Souza Dd, et al. [Assessment of resistant hypertension with home blood pressure monitoring]. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95(4):536-40.
17. Lima AM, Franco CM, Castro CM, Bezerra Ade A, Ataíde LJ, Halpern A. [Obstructive sleep apnea contribution to oxidative stress in obesity]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2008;52(4):668-76.
18. Ventura C, Oliveira AS, Dias R, Teixeira J, Canhão C, Santos O, et al. The role of nocturnal oximetry in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome screening. *Rev Port Pneumol*. 2007;13(4):525-51.
19. Ruschitzka F, Quaschnig T, Noll G, deGottardi A, Rossier MF, Enseleit F, et al. Endothelin 1 type A receptor antagonism prevents vascular dysfunction and hypertension induced by 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibition: role of nitric oxide. *Circulation*. 2001;103(25):3129-35. Erratum in *Circulation*. 2001;104(10):1208.
20. Torok J. Participation of nitric oxide in different models of experimental hypertension. *Physiol Res*. 2008;57(6):813-25.
21. Zamarrón-Sanz C, Ricoy-Galbaldo J, Gude-Sampedro F, Riveiro-Riveiro A. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Arch Med Res*. 2006;37(4):552-5.
22. Jordan W, Reinbacher A, Cohrs S, Grunewald RW, Mayer G, Ruther E, et al. Obstructive sleep apnea: plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides*. 2005;26(9):1654-60.
23. Shaw SG, Schmid M, Casty A. Critical factors in the radioimmunoassay of endothelin-1, endothelin-3, and big endothelin-1 in human plasma. *Anal Biochem*. 2000;278(2):143-9.
24. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111. Erratum in: *Circulation*. 2009;119(12):e380.
25. Bursztyn M, Ben-Dov IZ. Diabetes mellitus and 24-hour ambulatory blood pressure monitoring: broadening horizons of risk assessment. *Hypertension*. 2009;53(2):110-1.
26. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19(12):2271-7.
27. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep*. 2000;23(2):165-70.
28. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens*. 2000;18(6):679-85.
29. Antczak J, Horn B, Richter A, Jernajczyk W, Bodenschatz R, W Schmidt EW. The influence of obesity on sleep quality in male sleep apnea patients before and during therapy. *J Physiol Pharmacol*. 2008;59 Suppl 6:123-34.
30. Resta O, Foschino Barbaro MP, Bonfitto P, Giliberti T, Depalo A, Pannacciulli N, et al. Low sleep quality and daytime sleepiness in obese patients without obstructive sleep apnoea syndrome. *J Intern Med*. 2003;253(5):536-43.
31. Vgontzas AN, Bixler EO, Tan TL, Kantner D, Martin LF, Kales A. Obesity without sleep apnea is associated with daytime sleepiness. *Arch Intern Med*. 1998;158(12):1333-7.