

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

**EFEITO DOS ACORDARES
NA
MONITORIZAÇÃO AMBULATORIAL DA PRESSÃO ARTERIAL.**

Dra. Maria Carmo Sfreddo Lenz
Prof. Orientador: Dr. Denis Martinez

Tese apresentada no curso de
Programa de Pós-graduação em Ciências Pneumológicas
da Universidade Federal do Rio Grande do Sul
para obtenção do grau de doutor

- Porto Alegre, 2006 -

Dedico à minha mãe, pelo seu exemplo de atitude positiva e ativa.

AGRADECIMENTO

Aos homens da minha vida: meu pai e meu marido.

Se o que falar não for mais
elevado que o silêncio, então
não diga nada.

É incrível o que se faz
quando não se sabe que algo
não pode ser feito.

Podem duvidar do que você diz, mas, não do que você faz.

Para o orientador:
Nada é difícil de mais quando
não somos nós que
temos de fazer.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas	IX
Lista de ilustrações	X
Lista de tabelas.....	XI
Resumo	IX
Abstract.....	XIII
INTRODUÇÃO.....	1
REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	2
Sono Normal.....	2
Vigília	4
Sono NREM.....	8
Sono REM	13
Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)	15
Método de monitorização ambulatorial da pressão arterial	16
Descenso noturno.....	17
Ascensão matinal	17
Avental branco e hipertensão mascarada	18
Indicações para o uso da MAPA.....	19
Vantagens do uso da MAPA.....	19
Limitações da MAPA.....	20
Pressão arterial e sono.....	20
Pressão arterial durante os estágios do sono em normais.....	20
Diferenças de pressão diurna-noturna.....	21
MAPA e polissonografia	23
Síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono	25
Definição.....	25
Quadro clínico.....	27
Polissonografia	29
Outros métodos de diagnóstico de SAHOS.....	30
Complicações da SAHOS.....	31
INTRODUÇÃO do trabalho a ser publicado	39
MÉTODOS.....	43
Medidas de Pressão Arterial.....	44
Protocolo de Instalação da MAPA	45
Análise do sono	46
Definição de despertar e acordar	47
Análise Estatística	49
RESULTADOS	51
DISCUSSÃO.....	57
Pesquisa futura.....	64
BIBLIOGRAFIA.....	67
ANEXOS	64
Aceitação para publicação	70
Trabalho em inglês	71

Lista de abreviaturas

%E-SONO: percentagem de leituras da MAPA durante as quais os pacientes estavam no estado de sono.

%REM: percentagem de sono em movimento rápido dos olhos

%SOL: percentagem de sono de ondas lentas

%VAIS: percentagem de estágio vigília após o início do sono

APOVL: área pré-óptica ventro lateral

AH: apnéias mais hipopnéias

DP: desvio padrão

e-vigília: estado de vigília

e-sono: estado de sono

ES: eficiência do sono

IAH: índice de apnéia e hipopnéia

IMC: índice de massa corporal

MAPA: monitorização ambulatorial de pressão arterial

NGL: núcleo geniculado lateral,

NTDL: núcleos tegumentares dorso-lateral

NTPP: núcleos tegumentares pedúnculo-pontino

N-Ss: diferença das médias da pressão arterial sistólica noturna e do e-sono

N-Sd: diferença das médias da pressão arterial diastólica noturna e do e-sono

PA: pressão arterial

PAS: pressão arterial sistólica

PAD: pressão arterial diastólica

PB: prosencéfalo basal

PGO: espículas pontino-geniculado-occipitais,

PSG: polissonografia

SAHOS: síndrome das apnéias e hipopnéias obstrutivas do sono

SaO₂min: saturação arterial mínima de oxigênio

TRS: transtorno respiratório do sono

Lista de ilustrações

Figura 1. Esquema das vias ascendentes que mantém vigília	5
Figura 2. Esquema da relação dos neurônios hipocretinérgicos com a vigília	6
Figura 3. Estágio vigília na polissonografia	7
Figura 4. Esquema da neurofisiologia do sono Não-REM	9
Figura 5. Estágio 1 na polissonografia	10
Figura 6. Complexo K	11
Figura 7. Fuso	11
Figura 8. Estágio 2 na polissonografia.....	12
Figura 9. Ondas delta	12
Figura 10. Estágio 4 na polissonografia.....	13
Figura 11. Estágio REM na polissonografia	15
Figura 12. Apnéia central	26
Figura 13. Apnéia obstrutiva	26
Figura 14. Apnéia mista	26
Figura 15. Apnéias do sono na polissonografia	29
Figura 16. Elevação cíclica da PA em função da atividade do sistema nervoso autônomo	35
Figura 17. Registro da MAPA na polissonografia	44
Figura 18. Registro polissonográfico de um despertar em REM	48
Figura 19. Registro polissonográfico de um acordar	48

Lista de tabelas

Tabela 1. Médias e desvios padrões dos dados antropométricos, clínicos e polissonográficos dos indivíduos estudados	39
Tabela 2. Médias e desvios padrões dos resultados da MAPA	40
Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla para diferença entre pressão arterial noturna e em sono.....	41

Resumo

Objetivo: Investigar o efeito de se distinguir a pressão arterial noturna da pressão arterial no sono pelo registro simultâneo da monitorização ambulatorial da pressão arterial e da polissonografia.

Métodos: Recrutaram-se 36 pacientes, 29 homens e 7 mulheres, com suspeita de síndrome das apnéias e hipopnéias obstrutivas do sono (SAHOS), encaminhados à clínica do sono para investigação diagnóstica e que concordaram usar o monitor ambulatorial de pressão arterial (MAPA) Spacelabs 90207 ABP durante a polissonografia (PSG). A média de idade dos indivíduos era 45 ± 11 anos; o índice de massa corporal (IMC), $30,8 \pm 5,4$ Kg/m²; o índice de apnéias e hipopnéias, 35 ± 29 AH/h. Um microfone acoplado ao monitor ambulatorial de PA registrou os sons característicos de sua atividade em um canal da polissonografia e permitiu determinar, de modo eletrográfico, se a PA foi medida em sono (e-sono) ou vigília (e-vigília).

Resultados: Os pacientes encontravam-se dormindo durante (média \pm DP) $61 \pm 24\%$ (variando de 0 a 100%), das 14 ± 1 medidas de pressão arterial durante a noite. Leituras de pressão sistólica e diastólica na MAPA foram significativamente maiores durante o e-vigília (121 ± 12 / 73 ± 9 mm Hg) que durante o total do período noturno (119 ± 11 / 70 ± 8 mmHg) e e-sono (116 ± 13 / 68 ± 9 mm Hg). Baseado nas medidas do período noturno, 22 pacientes (61%) tinham hipertensão noturna; baseado nas medidas do período de e-sono, 12 pacientes tinham hipertensão noturna (33%; qui-quadrado= 5,54; $p= 0,018$). Um modelo de regressão linear múltipla mostrou que a percentagem de medidas feitas durante o e-sono foi a única variável que explicou significativamente a diferença entre os valores de PA noturna e PA em e-sono, controlando para gênero, idade, IMC, IAH, e SaO₂ mínima.

Conclusão: Durante a MAPA as leituras de PA noturnas são mais altas que as leituras durante e-sono.

Palavras chave: Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial, sono, hipertensão noturna, descenso da pressão arterial noturna, apnéia do sono.

Abstract

Objective: Investigate the effect of distinguishing nighttime and sleep on nocturnal blood pressure results in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Methods: We recruited 36 patients, 28 male, with suspected OSAHS attending a sleep clinic for diagnostic polysomnography (PSG) and who agreed to wear a Spacelabs 90207 ABP monitor during PSG. Their mean age was 45 ± 11 years; body mass index (BMI), 30.8 ± 5.4 kg/m²; apnea-hypopnea index (AHI), 35 ± 29 AH/h; 13 had history of hypertension. A microphone attached to the ABP monitor recorded its sounds in the polygraph and allowed to classify each ABPM measurement as being made in electrographically-determined wake (e-wake) or sleep state (e-sleep).

Results: Patients were asleep during (mean \pm SD) $61\pm 24\%$ (range 0 to 100%) of the 14 ± 1 nighttime BP measurements. Systolic and diastolic ABPM readings were significantly higher during e-wake (121 ± 12 / 73 ± 9 mm Hg) than during total nighttime ($119\pm 11/70\pm 8$ m Hg) and e-sleep (116 ± 13 / 68 ± 9 mm Hg). Based on nighttime measurements 22 patients (61%) had nocturnal hypertension. Based on measurements made during e-sleep, nocturnal hypertension was diagnosed in 12 patients (33%; chi-square= 5.54; p= 0.018). A multiple linear regression model showed that the percentage of measurements made in e-sleep was the only variable that significantly explained the difference between nighttime and e-sleep BP figures, when controlling for gender, age, BMI, AHI, and lowest SaO₂.

Conclusion: During ABPM, nighttime BP readings are higher than during e-sleep and this changes dipping and nocturnal hypertension classification.

Keywords: Ambulatory blood pressure monitoring, sleep, nocturnal hypertension, nocturnal blood pressure dipping, sleep apnea.

INTRODUÇÃO

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

A presente tese de doutorado foi realizada para testar a hipótese de que o sono afeta as medidas realizadas na monitorização ambulatorial da pressão arterial. O sono não é um estado homogêneo. Registrando-se o sono eletrograficamente, percebe-se, de segundo em segundo, mudanças no padrão do registro. Isto pode, portanto, afetar as medidas de pressão arterial.

Sono Normal

O sono é um estado fisiológico caracterizado por abolição da consciência e aumento do limiar de resposta a estímulos do meio ambiente, ambos reversíveis. A função do sono poderia ser descrita como a de restaurar as condições que o cérebro apresentava no início da vigília precedente, provavelmente, pela reposição dos estoques de ATP intracelular¹, principalmente nos neurônios corticais e do prosencéfalo basal.²

Até 1935, o sono era considerado um estado homogêneo, mas este conceito mudou, a partir da descrição realizada por Loomis³ dos diferentes padrões do eletroencefalograma (EEG) durante o sono. O eletroencefalograma mostra uma sucessão ordenada e cíclica de ondas cerebrais de diferentes amplitudes e frequências que assinalam os estágios do sono. Até o presente, não se obtiveram compreensão total do significado fisiológico os estágios do sono.

Estudo recente, das propriedades taxonômicas dos estágios do sono concluiu que, do ponto de vista estatístico, as regras atuais de classificação de estágios do sono resultam em padrões de EEG heterogêneos, podendo-se identificar 3 ou 4 tipos de EEG para cada estágio.⁴ Os novos métodos de avaliação do sono, usando

computadores, permitiriam classificações mais sofisticadas⁵, mas as sociedades do sono mantêm o padrão de estagiamento visual, definido por Rechtschaffen e Kales, em 1969.⁶

Atualmente, avalia-se a qualidade do sono objetivamente através da polissonografia (PSG), método que combina eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma aos registros de respiração, saturação de oxigênio arterial e eletrocardiograma.

Em adultos, o sono noturno é formado por quatro a seis ciclos de períodos de sono REM (do inglês, "*rapid eye movement*"), alternado com períodos de sono não-REM (NREM). Cada ciclo dura de 90 a 110 minutos.

O número ideal de horas de sono por dia ainda é objeto de controvérsia. Estudos em grandes populações, no Japão⁷ e nos EUA⁸ observaram taxas menores de mortalidade em pessoas que dormem de 6,5 a oito horas por dia.⁹ Aparentemente, insônia ou sono insuficiente implicam em risco menor do que sonolência excessiva ou mais de 8 horas de sono.

O hipotálamo é o principal regulador do sono.¹⁰ Entre 1918-1926 ocorreu uma pandemia de encefalite letárgica. A maioria dos pacientes acometidos entrava em estado de sonolência profunda e prolongados. O barão Constantin Von Economo¹¹ identificou lesões no hipotálamo posterior que associou ao estado de sonolência. Este neurologista vienense, também observou que um subgrupo de indivíduos infectados nesta epidemia desenvolveu problema oposto, ou seja, apresentavam insônia. Nestes casos a lesão era observada na área anterior do hipotálamo. Baseado nesta observação, Von Economo concluiu que regiões do hipotálamo anterior, próximas ao quiasma óptico contêm neurônios que promovem o sono, enquanto que o hipotálamo posterior contém neurônios que promovem a vigília.

Nos anos subseqüentes, suas observações foram reproduzidas provocando-se lesões em cérebros de ratos, gatos e macacos. Entretanto, o circuito neuronal básico que determina vigília foi somente estabelecido no final da década de 1980 e início de

1990 e as vias responsáveis pela regulação hipotalâmica do sono começaram a ser identificadas somente nos últimos cinco anos. Revisão completa do papel do hipotálamo no controle do sono-vigília, encontra-se nas referências.^{10, 12}

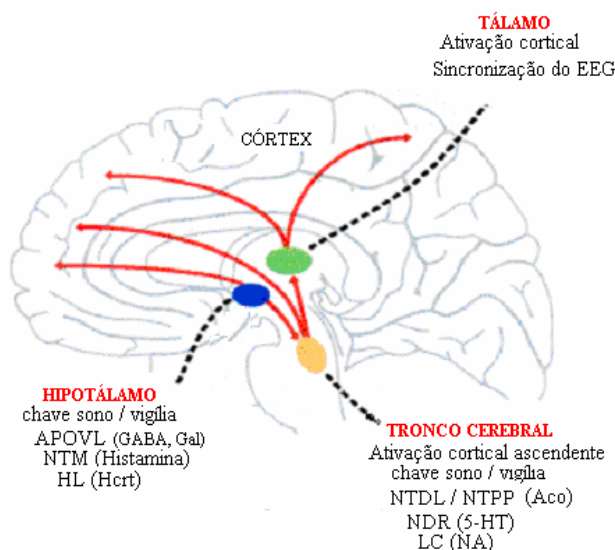
A ciclagem entre sono e vigília é regulada por um complexo mecanismo neurobiológico,¹² que pode ser entendido como a oscilação entre dois processos opostos, um promovendo o sono e o outro promovendo a vigília, como se revisa à seguir.

Vigília

A vigília é comandada por neurotransmissores ou neuromoduladores. Envolve os sistemas de monoaminas cerebrais: noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico e histaminérgico, além do sistema colinérgico. Mais recentemente, descobriu-se a participação da adenosina¹³ bem como do neuropeptídeo hipocretina (também chamado orexina) no processo de vigília.¹⁴

A vigília é orquestrada pelo sistema reticular ativador ascendente que se projeta do tronco cerebral para o tálamo e o hipotálamo, duas estruturas chaves na ativação cortical. São duas vias diferentes: uma inerva o tálamo e a outra o hipotálamo e o prosencéfalo basal (PB). Essas duas vias do sistema reticular ativador ascendente usam diferentes neurotransmissores. Os neurônios da via dorsal, que inerva o tálamo, usam principalmente o glutamato. Os neurônios da via ventral, que inervam o hipotálamo e o PB, usam a acetilcolina como principal neurotransmissor. O glutamato é o principal neurotransmissor excitatório do cérebro e tem papel fundamental na atividade neural da vigília. É liberado do córtex cerebral em grandes quantidades em associação com a ativação cortical espontânea da vigília ou pela estimulação da formação reticular ascendente da vigília.

A ativação, ou seja, a dessincronização dessas vias resulta na vigília enquanto a sincronização resulta na formação de fusos e sono de ondas lentas.



APOVL: área pré-óptica ventrolateral; **NTM:** núcleo tuberomamilar; **HL:** hipotálamo lateral; **Hcrt:** hipocretina; **NTDL/NTPP:** núcleos tegumentares dorsolateral e pedúnculo-pontino; **Aco:** acetilcolina; **NDR:** núcleo dorsal da rafe, **LC:** *locus ceruleus*; **NA:** noradrenalina

Figura 1. Esquema das vias ascendentes que mantêm vigília.

Neurônios hipocretinérgicos do hipotálamo lateral e histaminérgicos do núcleo tuberomamilar do hipotálamo posterior projetam-se também para o principal componente ascendente da vigília consolidando-a. Em adição, neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleos* projetam-se difusamente da ponte para o prosencéfalo basal e córtex ajudando a estimular e manter a vigília.

A hipocretina, neuropeptídeo descoberto em 1998 por dois grupos distintos de pesquisadores^{15,16} também recebeu o nome de orexina. A hipocretina/orexina está localizada no hipotálamo lateral e apresenta envolvimento no controle do apetite, funções neuroendócrinas, funções cardiovasculares, homeostasia da energia, e promoção da vigília. Estes neurônios hipocretinérgicos apresentam amplas projeções através do sistema nervoso central e interagem com sistema autonômico, neuroendócrino e neuroregulatório.

A promoção da vigília está relacionada com uma densa projeção excitatória destes neurônios hipocretinérgicos para centros monoaminérgicos tais como: os

noradrenérgicos do *locus ceruleus*, os histaminérgicos do núcleo tuberomamilar, os serotoninérgicos dos núcleos dorsais da rafe e os dopaminérgicos da área tegmental ventral e substância negra. Também apresentam projeções excitatórias para neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal e dos núcleos tegmentares dorso-lateral (NTDL) e pedúnculo-pontino (NTPP), contribuindo para a excitação cortical. Não apresentam efeito sobre os neurônios da área pré-óptica ventrolateral (APOVL). Ver Figura 2

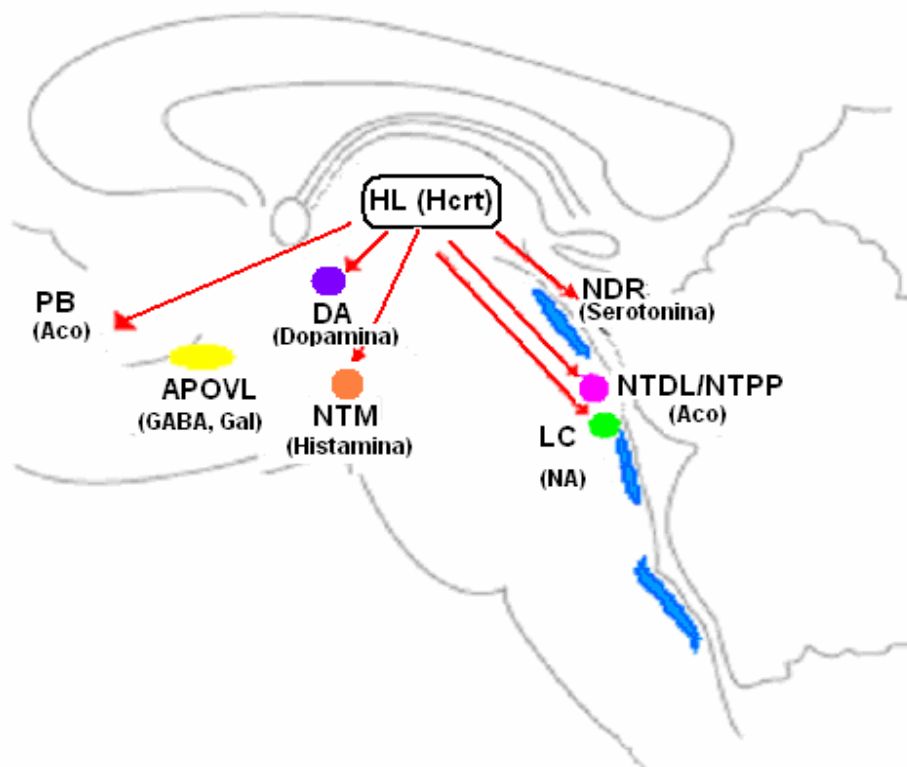


Figura 2. HL: hipotálamo lateral, Hcrt: hipocretina, PB: prosencéfalo basal, Aco: acetilcolina, DA dopamina, NTM: núcleo túberomamilar, LC: *locus ceruleus*, NTDL/NTPP: núcleos tegmentares dorso lateral e pedúnculo-pontinos, NDR: núcleos dorsais da rafe, APOVL: área pré-óptica ventrolateral.

Figura 2. Esquema da relação dos neurônios hipocretinérgicos com a vigília.

Na polissonografia, a vigília (Figura 3) faz parte da arquitetura do sono, sendo um estágio do hipnograma. Ritmos alfa e beta no EEG caracterizam a vigília do adulto. Quando a pessoa está em ambiente escuro, de olhos fechados e relaxado, ocorrem ondas alfa com frequência variável de 8 a 13Hz. Este ritmo é distribuído nas regiões parieto-occipitais bilateralmente. Ondas alfa começam ser visualizadas a partir dos 3

anos de vida, aos 12 anos já atingiram 10 μV e permanecem assim até a segunda ou terceira década. As ondas betas da vigília têm frequência acima de 13Hz, mas tipicamente variam de 18 a 25 Hz. Quanto maior a atividade cortical, menor a amplitude no EEG. Ondas betas, de vigília atenta podem surgir na polissonografia, em pessoas ansiosas ou sob efeito de estimulantes.

A vigília ocorre antes do início do sono e no despertar matinal, além de em breves períodos de acordar, cinco a quinze vezes por hora, em geral nas trocas de estágio e acompanhada de movimentos corpóreos mais ou menos sutis. O despertar é diferente do acordar. Um despertar é breve, com duração entre 3 e 15 segundos, correspondendo apenas ao aparecimento de ondas alfa no EEG. O acordar dura mais de 15 segundos e se acompanha de aumento de tono muscular, evidenciado por maior atividade no EMG.

Na polissonografia, a vigília após o início do sono, também denominada estágio vigília representa 1 a 13% do tempo de sono.

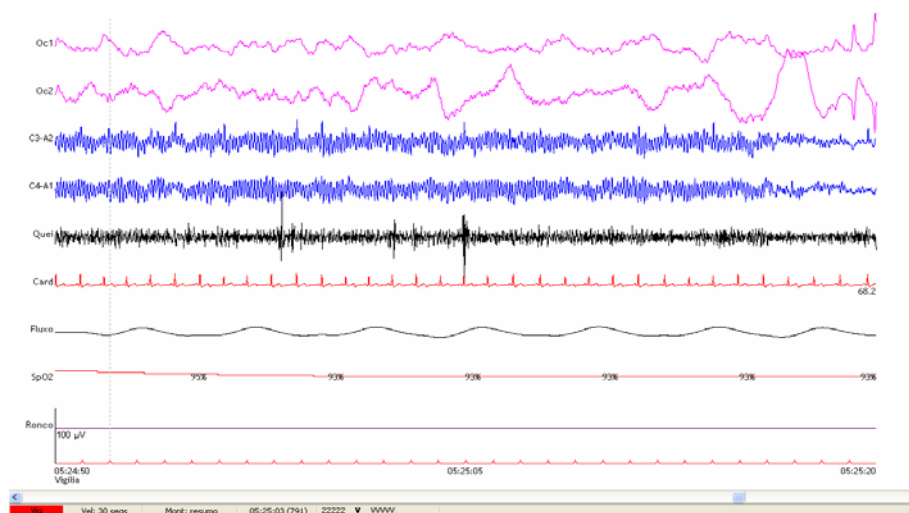


Figura 3. Estágio vigília na polissonografia

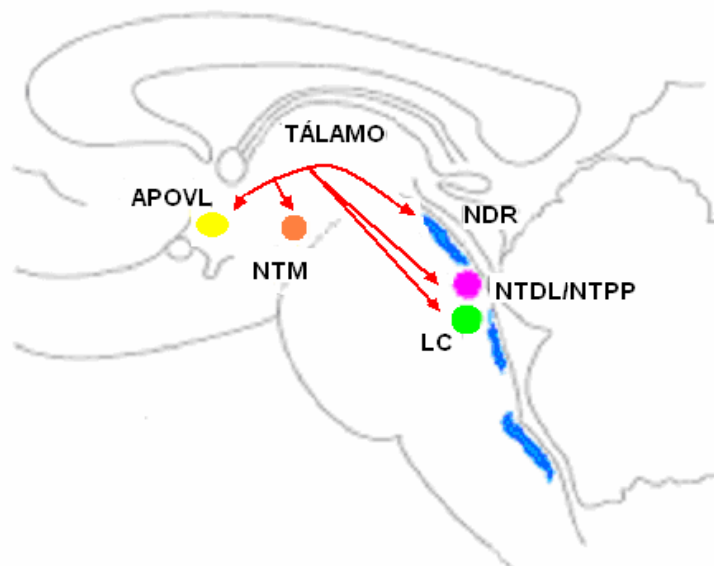
Sono NREM

O papel do hipotálamo anterior na geração de sono de ondas lentas é a inibição do sistema reticular de ativação da vigília se deve principalmente pela ativação de um grupo de células localizadas na área pré-óptica ventrolateral (APOVL) do hipotálamo anterior que contêm neurônios GABAérgicos e galaninérgicos. Estas células se projetam para todo sistema monoaminérgico, especialmente para células histaminérgicas do núcleo tuberomamilar, mas também para células serotoninérgicas dos núcleos dorsais da rafe e noradrenérgicas do *locus ceruleos*. Os axônios dos neurônios da APOVL também mantêm interneurônios inervando células colinérgicas dos núcleos tegumentar dorso-lateral e do núcleo tegumentar pedúnculo-pontino.

Figura 4.

A adenosina é um nucleosídeo que se acredita ter papel na geração do sono de ondas lentas. A adenosina é derivado da quebra da adenosina trifosfato (ATP), que é a principal reserva energética no tecido nervoso. Durante a vigília prolongada, a atividade cerebral leva ao consumo de ATP com conseqüente acúmulo de adenosina. A adenosina pode ter um papel protetor, acumula-se com a atividade contínua e age protegendo as células do dano que resultaria dessa atividade. A adenosina liga-se a receptores de neurônios colinérgicos do prosencéfalo basal, diminuindo a descarga destes neurônios, contribuindo assim para a redução do despertar cortical.¹

Em humanos, o sono NREM é convencionalmente dividido em quatro estágios, de acordo com o aparecimento em seqüência de ondas características no eletroencefalograma, que vão do mais superficial, o estágio 1, até o mais profundo com ondas delta, o estágio 4.



Projeções da área pré-óptica ventrolateral (**APOVL**) para os principais componentes do sistema ascendente da vigília. Os axônios da APOVL inervam diretamente neurônios dos grupos das monoaminas, como o **NTM**: núcleo tuberomamilar, o **NDR**: núcleos dorsais da rafe, os **NTDL/NTPP**: núcleos tegumentares dorso lateral e pedúnculo pontino. Os axônios da APOVL também inervam centros colinérgicos como o **LC**: *locus ceruleus*. Círculo amarelo = APOVL, área azul = NDR, círculo rosa = NTDL / NTTP, círculo verde = LC.

Figura 4. Esquema da neurofisiologia do sono Não-REM

Estágio 1

Caracterizado no EEG por ondas cerebrais de baixa voltagem, frequência mista, com variação de 2 a 7cps, as chamadas ondas teta que apresentam voltagem de 50-75 μ V. No EOG (eletrooculograma) é observado movimentos lentos e intermitentes principalmente quando segue a vigília. Não há movimentos rápidos dos olhos. O tono muscular fica menor do que durante a vigília. Em fase tardia deste estágio podem aparecer as ondas agudas no vértex (Sharp waves), com amplitude de até 200 μ V. (Figura 5)

O estágio 1 é a transição entre a vigília e o estágio 2 do sono, também é visto após despertares em outros estágios do sono e frequentemente precede e segue períodos de sono REM. Por ser transicional, ocupa uma percentagem relativamente

pequena da noite de sono, em geral menos de 5%. Durante o sono normal o estágio 1 tende a ser curto, variando de 1 a 7 minutos.

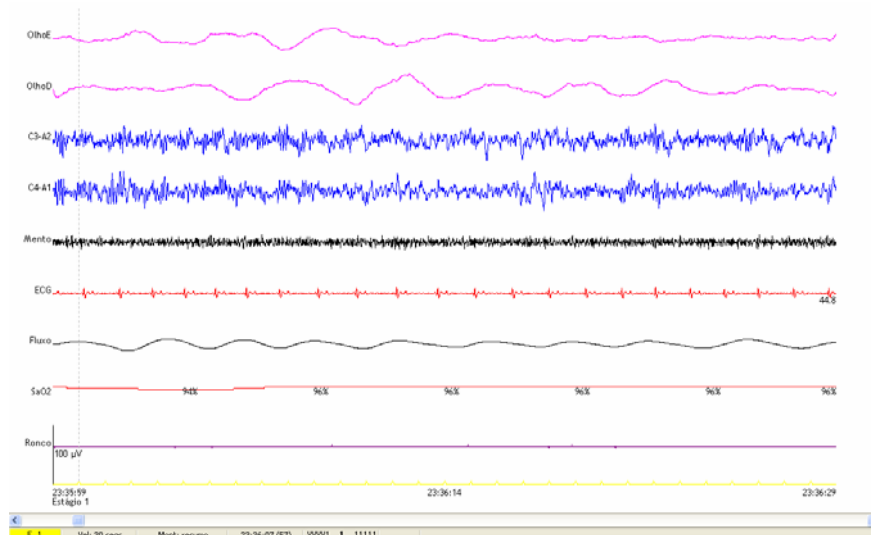


Figura 5. Estágio 1 na polissonografia

Estágio 2

É definido pela presença no EEG de ondas de baixa voltagem relativa e frequência mista e pela presença intermitente de fusos e complexo K, bem como pela presença de no máximo 20% de épocas de ondas lentas com amplitude superior a 75 µV, suficiente para não definir como estágio 3.

Complexos K (Figura 6) são definidos como ondas de formas bem definidas por um componente agudo negativo seguido de um componente lento positivo. A duração do complexo deve exceder a 0,5 segundos, com amplitude de pico a pico maior que 200 µV. Pode ocorrer em resposta a um rápido estímulo, mas frequentemente ocorre na ausência de qualquer estímulo detectável.



Figura 6. Complexo K

Os fusos (Figura 7) são uma seqüência de 5 a 7 ondas com 12 a 15 Hz em forma de “crescendo-decrescendo”.



Figura 7. Fuso

Ambos, complexos k e fusos são fugazes, têm duração de dois segundos e ocorrem em média três a cinco vezes por minuto. A partir do surgimento dos fusos é mais difícil acordar a pessoa e ela já admite que dormiu. Como o estágio 1 pode aparecer por alguns minutos e dar lugar à vigília novamente, sem que a pessoa perceba que adormeceu, considera-se o estágio 2 como o verdadeiro início do sono NREM. O estágio 2 (Figura 8) é o mais persistente, ocorre ao longo de toda a noite por períodos variáveis e corresponde de 45 a 55 por cento do tempo de sono.

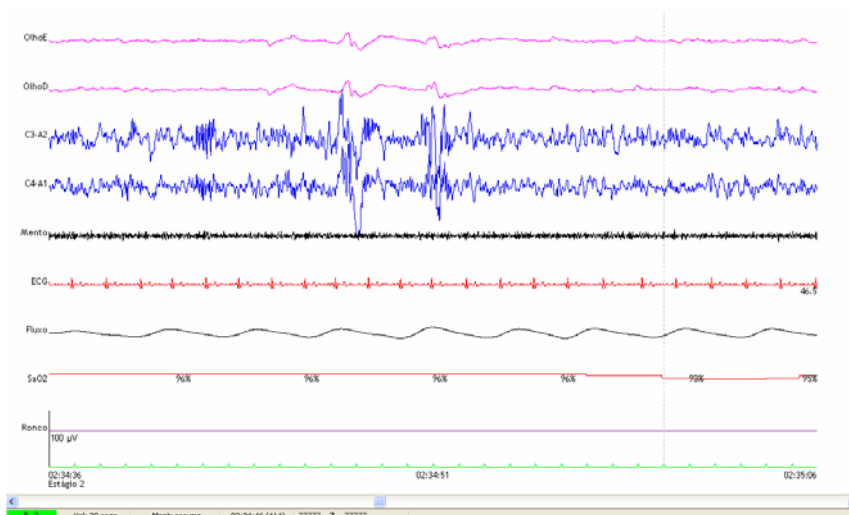


Figura 8. Estágio 2 na polissonografia

Estágio de Sono de Ondas Lentas: 3 e 4

Após quinze a vinte minutos de sono surgem no EEG ondas delta com atividade de frequência baixa, entre 0,3 e 2Hz e amplitude alta, $75\mu\text{V}$ ou mais (Figura 9). Essas ondas aparecem dispersas no estágio 2 e vão formando grupos cada vez mais compactos, quando passam a representar mais de 20% de uma época, marcam o estágio 3, início do sono profundo e quando o EEG mostrar mais de 50 % de ondas delta considera-se o sono em estágio 4. Ocupa de 10 a 20% do tempo de sono (Figura 10).

A quantidade de sono nos estágios três e quatro diminui acentuadamente com a idade, podendo não estar presente principalmente acima dos 60 anos.

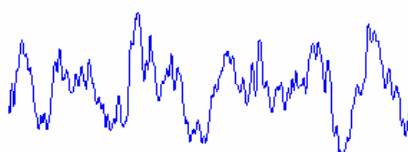


Figura 9. Ondas delta

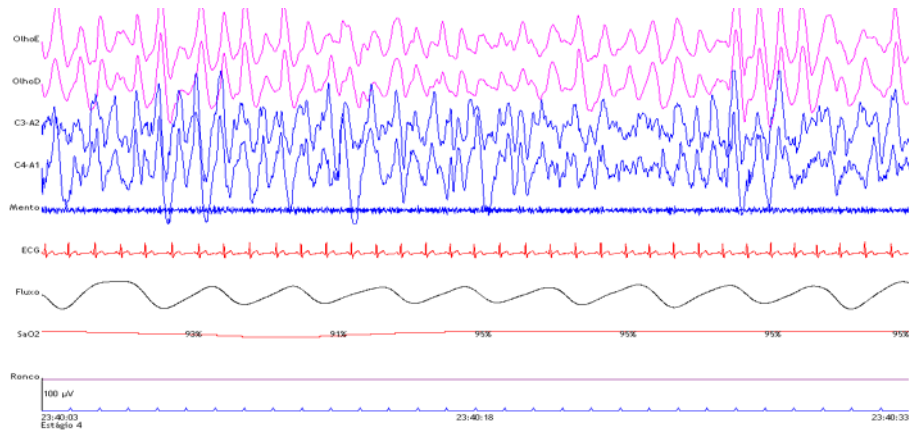


Figura 10. Estágio 4 na polissonografia

Sono REM

O sono REM é controlado pela interação de neurônios colinérgicos e neurônios aminérgicos do tronco encefálico. No sono REM uma população distinta de células colinérgicas próximas ao NTDL e NTPP são ativadas. Estes neurônios colinérgicos dos NTDL e NTPP liberam acetilcolina no tálamo durante o sono-REM, determinando sua ativação e produzindo a dessincronização cortical. As células do NTPP e NTDL passam a produzir as espículas pontino-geniculado-occipitais (PGO), que alcançam o núcleo geniculado lateral (NGL), e seguem para o nervo óculo-motor provocando movimento rápido dos olhos. Difundem-se, principalmente, para córtex occipital excitando-o. A ativação do córtex occipital parece ser responsável pela visualização de imagens dos sonhos.

Durante a vigília e o sono não REM as células colinérgicas ativadoras do REM são inibidas pelos neurônios noradrenérgicos do *locus ceruleus*, pelos neurônios serotoninérgicos dos núcleos dorsais da rafe, e pelos neurônios histaminérgicos do núcleo tuberomamilar.

A atonia muscular que ocorre durante o sono REM resulta da ativação de neurônios ventrais ao *locus ceruleus* que por intermédio do trato tegumento-reticular,

estimulam neurônios inibitórios do núcleo magnocelular reticular do bulbo, os quais por sua vez, via trato retículo-medular, inibem os neurônios motores pós sinápticos.

Na polissonografia, o sono REM (Figura 11) é definido pelo aparecimento concomitante das ondas de baixa voltagem, freqüência mista e episódios de movimento rápido dos olhos e a eletromiografia torna-se de baixa amplitude. A característica eletroencefálica do REM é a atividade de freqüência teta, com baixa voltagem semelhante ao estágio 1.

As ondas teta assumem em alguns momentos uma característica bífida, semelhante a dentes de serra, o que não chega a se constituir um critério de estágio, mas que pode ser útil para o reconhecimento do sono REM. Os fusos e o complexo K estão ausentes.

No sono REM, há redução acentuada a eletromiografia mentoniana atinge seu nível mínimo. Esta atonia muscular atinge toda a musculatura do corpo, exceto o diafragma e os músculos oculomotores.

Como característica, na polissonografia durante sono REM ocorrem surtos de movimentos oculares rápidos. Os movimentos oculares ocorrem em intervalos irregulares e ocupam de cinco a dez por cento de todo o período de sono REM. Os períodos em que estão ocorrendo movimentos oculares denominam-se de REM fásico, e os períodos sem movimentos, em que persiste apenas a atonia, denominam-se REM tônico. Também no sono REM são observados abalos musculares associados aos fenômenos fásicos.

O sono REM ocorre em ciclos de 90 minutos. A cada ciclo aumenta a duração do período REM, de forma que o estágio predomina no final da noite. Os sonhos ocorrem regularmente durante todo o período de sono REM.

Ao nascer, o ser humano apresenta sono REM durante 50% da noite. Após a infância, a percentagem de sono REM estabiliza entre 15 e 25% do tempo de sono, uma a duas horas do sono de um adulto, mantendo-se com o passar dos anos.

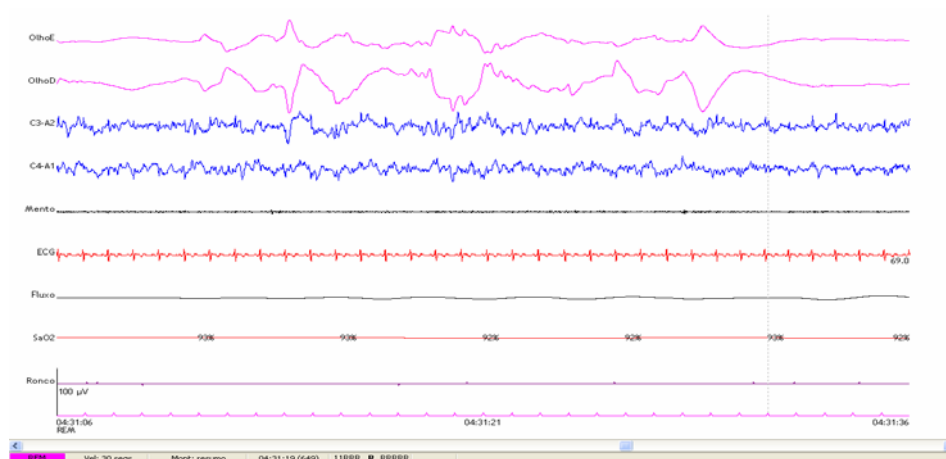


Figura 11. Estágio REM na polissonografia

Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA)

A medida da pressão arterial casual no consultório é o procedimento padrão para o diagnóstico de hipertensão e para o seguimento de pacientes hipertensos no Brasil¹⁷, nos EUA¹⁸, no Canadá¹⁹ e nas diretrizes sobre hipertensão arterial sistêmica de todos os países. Os valores de pressão arterial no consultório acima de 139/89 mm Hg são considerados como hipertensão arterial.

Apesar de a PA de consultório ser padrão, está sujeita a inúmeros fatores de erro, destacando-se a influência do observador e do ambiente onde a medida é realizada. Além disso, propicia um número reduzido de leituras que não apresentam boa reprodutibilidade.

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) é o método que permite o registro indireto e intermitente da pressão arterial durante 24 horas, enquanto o paciente realiza suas atividades habituais na vigília²⁰ e durante o sono. Usando-se a MAPA, se obtém maior precisão no diagnóstico do que com medidas casuais. Os valores de pressão arterial obtidos pela MAPA se correlacionam mais fortemente com lesões de órgãos-alvo, morbidade e mortalidade do que as medidas casuais da pressão arterial.¹⁸

Segundo a Diretriz Brasileira para uso da MAPA²¹, hipertensão se caracteriza por valores elevados de pressão arterial no consultório e leituras acima de 130/80 mm Hg na média das 24 horas. A pressão arterial observada pela MAPA diurna e noturna é considerada elevada quando as médias de pressão arterial estão acima de 135/85 mm Hg, na vigília, e 120/70 mm Hg, noturna.

Método de monitorização ambulatorial da pressão arterial

A Diretriz Brasileira para uso da MAPA recomenda aparelhos validados, digitais, compactos e com memória para armazenamento dos dados. Embora existam diferentes tecnologias de registro, os equipamentos atuais utilizam, em sua maioria, o método oscilométrico²² com manguito aplicado no braço que identifica por oscilometria o ponto de oscilação máxima que corresponde à pressão arterial média e determina, por meio de algoritmos, a pressão arterial sistólica e diastólica.²³

A recomendação da Diretriz é de que o aparelho seja programado para medir a pressão arterial no mínimo a cada 30 minutos, de forma que, ao final das 24 horas, obtenham-se, no mínimo, 16 medidas válidas no período da vigília e oito noturnas. Em função da possibilidade de perdas de medidas ou com o objetivo de avaliar sintomas, é recomendada a realização de um número maior de medidas. A instalação do monitor e a orientação do paciente podem ser realizadas por enfermeiro ou técnico treinado para esse fim.

A pressão arterial da MAPA, por ser registrada sem a influência do médico, fora do consultório, contribui para a compreensão do verdadeiro comportamento da pressão arterial. A MAPA permite que seja realizado grande número de medidas da pressão arterial, possibilitando traçar o perfil de variações da pressão arterial diurnas e noturnas.

Atualmente, existem evidências de que as variáveis obtidas pela MAPA prognosticam melhor eventos cardiovasculares, como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, quando comparadas às medidas casuais de consultório da pressão arterial.²⁴ Além disso, apresenta algumas vantagens potenciais em relação à medida casual de consultório, como atenuação do efeito do observador sobre a pressão arterial, eliminação do viés de registro, obtenção de valores que mais se aproximam aos da pressão habitual dos indivíduos, possibilidade de avaliação do efeito da pressão noturna e na ascensão matinal e avaliação da resposta terapêutica durante as 24 horas.

Descenso noturno

Ao anoitecer a PA se reduz gradativamente até atingir seu valor mínimo na madrugada, entre as 3 e 5 horas, no horário de menor temperatura corporal e de menores níveis de catecolaminas e cortisol. Este fenômeno é chamado de descenso noturno da PA (*dipping*). Por exemplo, se a média da PA diurna for de 130/80 mm Hg e a da PA noturna for 110/70 mm Hg, o descenso da PA sistólica será de 20 mm Hg, ou 15%, e o da diastólica de 10 mm Hg ou 13%. Considera-se normal descenso entre 10 e 20% da PA diurna para a noturna, como se revisará adiante.

Ascensão matinal

A ascensão matinal da PA (*morning surge*) é calculada pela diferença entre a média das pressões sistólicas nas primeiras 2 horas após o despertar e o nadir da pressão sistólica noturna, calculado pela média da pressão mais baixa e das pressões

imediatamente anterior e posterior à mais baixa. Esta medida tem mostrado implicações negativas sobre desfechos cardiovasculares.²⁵

O comportamento da ascensão matinal em pacientes com SAHOS ainda não foi estabelecido e está sob investigação por esta autora.

Avental branco e hipertensão mascarada

Com o uso da MAPA, além dos diagnósticos clássicos de normotensão e hipertensão, existem mais duas possibilidades diagnósticas: a hipertensão do avental branco²⁶ e a hipertensão mascarada. Independentemente do diagnóstico de normotensão ou hipertensão, pode ocorrer o “efeito do avental branco” quando a diferença entre a medida da pressão arterial no consultório e a da MAPA na vigília é superior a 20 mm Hg na sistólica e 10 mm Hg na diastólica.²⁷

Diagnostica-se hipertensão do avental branco quando os valores na medida da pressão arterial no consultório são acima de 139/89 mm Hg e os valores de pressão arterial observados pela MAPA no período de vigília são iguais ou abaixo de 135/85 mm Hg.

Alguns estudos apontam que a hipertensão do avental branco apresenta risco cardiovascular intermediário entre normotensão e hipertensão, porém mais próximo ao risco dos normotensos.^{28,29} Ainda que não existam evidências de benefícios de intervenções neste grupo, os pacientes devem ser considerados no contexto do risco cardiovascular global, necessitando permanecer em seguimento clínico.

A hipertensão mascarada³⁰ ou “normotensão do avental branco” ocorre quando há valores normais na medida da pressão arterial no consultório (abaixo de 140/90 mm Hg) e valores anormais de pressão arterial observados na MAPA, durante o período de vigília (acima de 135/85 mm Hg). Estudos sugerem que tais pacientes têm a mesma prevalência de lesões de órgãos-alvo do que indivíduos hipertensos.^{31,32}

A Diretriz Brasileira para uso da MAPA considera essencial a análise das médias de pressão dos períodos de 24 horas, diurna e noturna, pois são estas médias que apresentam maior correlação com diagnóstico, lesão em órgãos alvo e prognóstico cardiovascular, tendo sido o único parâmetro relacionado à mortalidade.³³

Indicações para o uso da MAPA

As principais Indicações para o uso da MAPA são suspeita de hipertensão do avental branco e avaliação da eficácia da terapêutica anti-hipertensiva nas 24 horas. A MAPA é útil nos casos de hipertensão refratária ao tratamento, pois auxilia estabelecer se a situação está relacionada apenas as medidas de consultório ou se efetivamente existe refratariedade. Está indicada também na avaliação de normotensos com lesão de órgãos-alvo ou para avaliação de sintomas de tontura e síncope que podem estar relacionados a queda abrupta da pressão arterial, comum em idosos e diabéticos com disfunção autonômica.

Vantagens do uso da MAPA

As principais vantagens do uso da MAPA são a obtenção de múltiplas medidas nas 24 horas, permitindo a avaliação da pressão arterial durante as atividades cotidianas, diurnas e noturnas. Com isso, detecta-se o padrão circadiano da pressão arterial e obtêm-se indicativos das cargas pressóricas e da variabilidade da pressão arterial.

As variáveis obtidas pela MAPA prognosticam melhor eventos cardiovasculares maiores, tais como infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, quando comparadas às medidas casuais de consultório da pressão arterial. Essa possibilidade de melhor estratificação de risco representa um dos grandes benefícios da MAPA.

Limitações da MAPA

As principais limitações técnicas para o uso da MAPA:

1. Tamanho do manguito pode causar erros nas medidas caso não seja adequado ao braço.
2. Casos com valores muito elevados de pressão arterial sistólica podem estar acima do limite de pressão que o monitor alcança.
3. Pulsos irregulares, como na fibrilação e flutter atriais.
4. Hiato auscultatório pode ser problemático, quando empregado método auscultatório.
5. Situações clínicas em que os pacientes apresentem distúrbios de movimento como o Parkinsonismo podem impedir a correta medida da PA.

O uso da MAPA também interfere com as atividades habituais do paciente podendo determinar amostras de medidas de PA que não refletem um dia normal do paciente.

Pressão arterial e sono

Pressão arterial durante os estágios do sono em normais

Apesar de as diretrizes usarem a terminologia vigília e sono para se referir à PA diurna e noturna, nesta tese, se empregará a definição estrita de sono e as pressões medidas à noite serão chamadas de noturnas.

Freis e cols. foram os primeiros a monitorizar a pressão arterial e os estágios do sono em voluntários normais³⁴ e em hipertensos.³⁵ Eles usaram cateter intra-arterial para avaliar a pressão e, na mesma ocasião, mediram o débito cardíaco e a pressão venosa central. Estes autores observaram que a pressão arterial atinge valores mais

baixos e diminui a sua variabilidade durante o sono. Nos estágios de sono profundo, ocorre diminuição do débito cardíaco, da frequência cardíaca e da pressão arterial média, em torno de 8 a 14%.

As alterações mais importantes ocorrem no sono REM. A pressão arterial apresenta ampla flutuação, aumentando, provavelmente, como reflexo das descargas PGO, as mesmas que causam movimentos oculares rápidos e abalos musculares. A pressão arterial média, em sono REM, excede a média do NREM, encontrando-se geralmente de 4 a 6% acima dos valores do sono de ondas lentas. A frequência cardíaca torna-se, também, variável durante o sono REM.

Sommers e cols.³⁶ verificaram através da neurografia do nervo fibular que durante o sono Não-REM há redução da atividade simpática para os vasos da musculatura esquelética acompanhada de discreta queda da pressão arterial e frequência cardíaca. No sono REM, entretanto, surge hiperatividade simpática com índices de atividade superiores aos da vigília. Os autores destacam o possível papel dos episódios do sono REM, mais freqüentes pela manhã, antes do acordar, como mecanismo-gatilho para deflagrar eventos cardíacos que aparecerão após o acordar.

O uso difundido da MAPA constata que em algumas entidades clínicas, como hipertensão arterial maligna, diabete, insuficiência cardíaca congestiva e síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono, não é observada a esperada queda noturna na pressão arterial. Provavelmente, a hiperatividade simpática e as alterações autonômicas sejam os mecanismos envolvidos nesse fenômeno.³⁷

Diferenças de pressão diurna-noturna

O comportamento fisiológico da pressão arterial nas 24 horas varia devido à interação de fatores neurohumorais, comportamentais e ambientais. A pressão arterial noturna normalmente cai quando comparada com a pressão arterial diurna. Esta

queda circadiana da pressão arterial tem sido chamada de descenso noturno. Indivíduos que apresentam descenso da pressão arterial noturna menor que 10% são chamados de sem-descenso.

A pressão arterial varia continuamente. Durante um ciclo cardíaco ela atinge o máximo durante o esvaziamento ventricular e o mínimo no final da diástole, antes de iniciar o ciclo seguinte. A variação é contínua da pressão arterial de batimento a batimento porque o volume de ejeção cardíaco e a resistência periférica modificam-se de acordo com as atividades do indivíduo. A pressão arterial é menor quando o indivíduo está em repouso físico e mental e maior com as variadas atividades físicas e mentais do indivíduo durante o dia.

Alta prevalência de indivíduos sem-descenso tem sido registrada em pacientes com hipertensão secundária, controle inadequado da pressão em pacientes tratados, falência renal crônica, apnéia do sono, disautonomia e uso de algumas drogas, como a ciclosporina.

Postula-se que a queda noturna da pressão arterial é um processo fisiológico restaurador e a ausência da variabilidade da pressão arterial representa importante fator de risco para hipertensão e dano em órgãos alvo.^{38,39,40,41} Foi observado, em hipertensos, que descenso noturno inferior a 10% relaciona-se a pior prognóstico cardiovascular.⁴² Em indivíduos normotensos, a ausência de descenso da pressão arterial noturna também representa risco confirmado. O descenso da pressão arterial no sono mostra correlação inversa com desfechos cardiovasculares. Assim, para cada 5% de incremento na relação noturno-vigília da pressão sistólica ou diastólica, observa-se aumento de 20% na mortalidade cardiovascular, mesmo naqueles indivíduos com valores de pressão média normais pela MAPA.⁴³

A variação da pressão vigília-noturno pode ser expressa em valores absolutos (média da pressão da vigília – média da pressão do sono), relação noturna-vigília (média da pressão noturna/média da pressão da vigília x 100) ou em valores

percentuais (média da pressão da vigília – média da pressão noturna/média da pressão da vigília x 100).

Os mecanismos que determinam se um indivíduo é com ou sem-descenso noturno não estão bem estabelecidos. Fatores comportamentais tais como fumar, ingerir álcool são componentes que alteram a diferença de pressão sono-vigília.⁴⁴ Defeito na modulação arterial simpática tem sido encontrada em pacientes sem-descenso tanto em homens como mulheres.⁴⁵ Hipertensos sem-descenso apresentam defeito no baroreflexo o que provavelmente contribui para falta de descenso noturno.

A diminuição da qualidade do sono também influencia negativamente no descenso noturno. Isso foi confirmado por dois estudos, de Kario e cols.⁴⁶ e de Leary e cols.⁴⁷, que mediram a qualidade do sono indiretamente através da actigrafia noturna em voluntários saudáveis.

Leary estudou 434 indivíduos heterogêneos para idade, sexo, e PA. Os anti-hipertensivos não foram descontinuados. Neste estudo foi observado que o aumento da atividade noturna estava associado com um menor descenso e o aumento da atividade no período diurno estava associado com maiores descensos.

Kario e cols estudaram 160 voluntários saudáveis. Os pacientes tomando anti-hipertensivos foram excluídos. Neste estudo também os indivíduos sem-descenso apresentavam maior atividade no sono que os com descenso.

MAPA e polissonografia

Pedulla e cols.⁴⁸ estudaram 19 pacientes hipertensos, 9 sem e 10 com descenso, por meio do Finapress, instrumento que mede a PA batimento a batimento e com registro de polissonografia. Eles demonstraram que os pacientes hipertensos sem-descenso apresentavam microdespertares mais freqüentes, sono mais leve e menos estágio 4 do que os com-descenso.

Frisina e cols.⁴⁹ avaliaram a qualidade do sono por polissonografia de 11 normotensos filhos de hipertensos sem-descenso. Usando a mesma metodologia de Pedulla e cols. eles observaram que os descendentes também apresentam mais microdespertares e sono mais leve que os controles. No artigo de Schilacci e cols.⁵⁰, os indivíduos que relataram maior tempo dormindo também tiveram maior descenso noturno.

Noda e cols.⁵¹, estudando pacientes com SAHOS, relataram que o número de despertares breves, fenômeno altamente correlacionado com o número de apnéias e hipopnéias, correlaciona-se com pressão arterial mais alta de dia e de noite.

Síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono

Definição

Doença respiratória crônica, caracterizada por repetidos episódios de completa ou parcial obstrução da via aérea superior durante o sono.

Por definição a cessação do fluxo aéreo deve ser mais de cinco segundos na criança e mais de dez segundos no adulto. Frequentemente determinam dessaturações de oxigênio que são finalizadas por um breve despertar.⁵²

Um pequeno número de apnéias pode ocorrer em indivíduos normais, geralmente com frequência menor que cinco apnéias por hora, ou 30 apnéias por noite. Quando ocorre com maior frequência, são consideradas anormais.

Na Classificação Internacional dos Transtornos do Sono de 2005 os eventos respiratórios relacionados à resistência das vias aéreas superiores que não alteram a linha de base da saturação de oxigênio, mas provocam breves despertares são classificados como síndrome dos despertares esforço respiratório relacionado. Como esses despertares são fatores de risco para sono não reparador, sonolência diurna e fadiga e também por ser presumido que a fisiopatologia seja a mesma das apnéias e hipopnéias eles devem ser incluídos como fazendo parte da apnéia obstrutiva do sono e não como uma entidade separada.

As apnéias podem ser de três tipos: centrais, obstrutivas e mistas.

- **Centrais:** nas apnéias centrais, a ventilação cessa por ausências de impulsos dos centros respiratórios e conseqüente imobilidade do fole torácico.

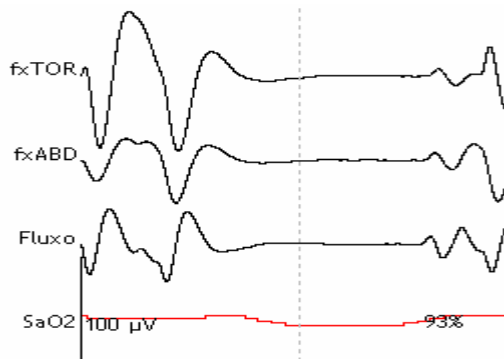


Figura 12. Apnéia central

- **Obstrutivas:** nas apnéias obstrutivas, o fluxo aéreo cessa por obstrução das vias aéreas superiores, a despeito de os movimentos respiratórios persistirem.

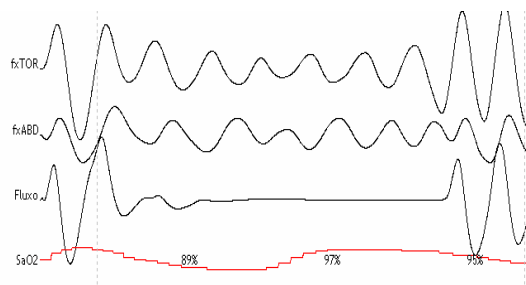


Figura 13. Apnéia obstrutiva

- **Mistas:** é quando uma apnéia inicialmente central torna-se obstrutiva. Isto ocorre quando os movimentos respiratórios reiniciam contra uma via aérea ocluída.

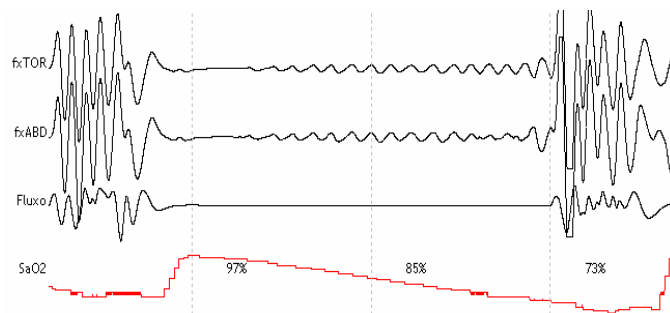


Figura 14. Apnéia mista

Em um mesmo paciente, geralmente, ocorrem mais de um tipo de apnéia, e a classificação do tipo da síndrome é realizada conforme o tipo de apnéia predominante. O tipo obstrutivo representa mais de 90% dos casos de síndrome das apnéias do sono.^{53, 54}

A SAHOS pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas seu pico de incidência situa-se entre os 50 e 60 anos de idade.⁵⁵ A taxa de apnéia obstrutiva do sono nos homens comparado com as mulheres é em torno de dois para um, provavelmente por razões anatômicas e funcionais, principalmente relacionadas à distribuição da gordura corporal.⁵⁶

A prevalência varia dependendo de como são definidos os pontos de corte. É estimada em torno de 4% nos homens e 2% nas mulheres, quando definida como índice de apnéias e hipopnéias (IAH) maior que 5 AH por hora de sono, acompanhado de queixa de sonolência excessiva. Considerando somente o transtorno respiratório do sono causado por IAH maior que 5 AH por hora, a prevalência de indivíduos afetados chega a 24% nos homens e 9% nas mulheres.⁵⁷

Quadro clínico

As principais manifestações da doença são de dois tipos: aquelas que ocorrem durante o sono e aquelas que ocorrem durante a vigília.⁵⁸ Durante o sono as principais manifestações são o ronco, as apnéias e os despertares repetidos.

O ronco, geralmente a primeira manifestação clínica da síndrome das apnéias obstrutivas do sono, é referido em 96% dos casos.⁵⁹ Com o passar dos anos, torna-se mais ruidoso, indicando um crescente estreitamento das estruturas das vias aéreas superiores até culminar com a oclusão total da via aérea superior e o surgimento da apnéia. Na maioria das vezes é o parceiro de cama quem observa as sucessivas

pausas respiratórias durante o sono do paciente, pois, apesar dos despertares, as apnéias raramente são conscientizadas por ele.

Durante a vigília, o principal sintoma é a sonolência, aparece após algum tempo do início da doença, com intensidade habitualmente proporcional à gravidade da síndrome das apnéias obstrutivas do sono. Os pacientes queixam-se que adormecem lendo, assistindo à televisão, viajando, em aulas ou palestras, no trabalho, conversando, escrevendo, durante as refeições e dirigindo. Quando grave a sonolência, o paciente chega a vivenciar episódios embaraçosos como adormecer em festas, missas, reuniões de trabalho e conferências. Tais situações determinam sérias conseqüências psicossociais, propiciando problemas conjugais, familiares e profissionais. Também é comum o paciente não se dar conta desta sonolência, negando-a em um primeiro momento. Isto ocorre porque os pacientes ao longo dos anos adaptam-se à situação de sonolência, evitam as atividades monótonas ou praticam a "*auto-medicação*", isto é, mantêm-se em constante atividade, aumentam consumo de café, fumam o tempo todo, viajam somente acompanhados ou fazem cochilos preventivos de tempos em tempos.

A queda do alerta causa um aumento significativo no risco de acidentes. Findley evidenciou que os pacientes com SAHOS são sete a oito vezes mais suscetíveis a acidentes de trânsito que a população geral.⁶⁰

A sonolência é avaliada de forma mais objetiva através de questionários validados como a escala de sonolência de Epworth⁶¹ que mostra relação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado. A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

Outras conseqüências da fragmentação do sono são: deterioração intelectual, alteração da personalidade, alterações do humor como irritabilidade e agressividade, distúrbios sexuais como diminuição da libido e impotência.⁶²

A depressão também é um sintoma freqüente da SAHOS. Kales¹² em seus estudos observou que 56% dos pacientes apresentavam depressão; Reynolds⁶³ observou depressão em 40% dos pacientes.

A obesidade está freqüentemente associada com SAHOS. A porcentagem de pacientes obesos com síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono varia, na literatura, entre 60 e 80%.⁶⁴

Polissonografia

A polissonografia é o padrão áureo para o diagnóstico (Figura 15). Exame realizado no horário usual de sono dos pacientes, em geral, das 23 horas às 7 horas no Laboratório do sono. É realizado o estagiamento do sono através do eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiografia (EMG). São registrados também os dados de eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo e movimentos torácicos e abdominais, que, juntamente com a saturação de oxigênio, registram o desempenho respiratório e quantificam o número de apnéias e hipopnéias durante o sono.

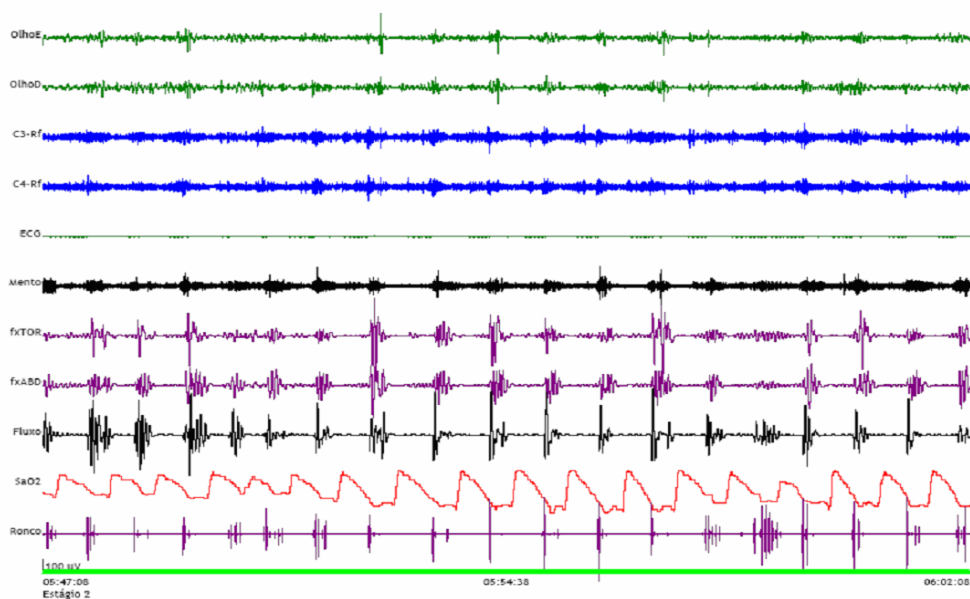


Figura 15. Apnéias do sono na polissonografia

Outros métodos de diagnóstico de SAHOS

Em centros onde a PSG não é facilmente disponível, a utilização de monitores portáteis para a identificação de pacientes com SAHOS pode ser útil e tornar mais precoce o diagnóstico. O simples registro da oximetria por toda a noite já apresenta acuidade suficiente para permitir a identificação de apnéias.⁶⁵

Monitores portáteis podem ser utilizados em hospital, laboratório do sono e domicílio. Os diferentes tipos de monitores portáteis variam basicamente pelo número de variáveis registradas: movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, roncar, frequência cardíaca, oximetria de pulso e posição do paciente. O emprego de monitores que avaliam pelo menos quatro variáveis simultaneamente se torna freqüente para triagem, mas ainda não substitui a polissonografia.⁶⁶

Complicações da SAHOS

He e cols., em 1988, publicaram o primeiro relato relacionando a mortalidade da SAHOS com índice de apnéias acima de 20 por hora.⁶⁷ No mesmo ano, Partinen e cols. confirmaram este achado.⁶⁸ Curiosamente, não se publicaram novos estudos desde então.

Em 2001, foi publicado o Sleep Heart Health Study, patrocinado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute, que acompanhou mais de seis mil pessoas desde 1995 e concluiu que desfechos cardiovasculares estão associados a apnéias do sono.⁶⁹

A síndrome das apnéias-hipopnéias obstrutivas do sono é fator de risco potencial para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares^{70,71,72} tais como hipertensão arterial sistêmica^{73,74}, pulmonar^{75,76}, insuficiência cardíaca⁷⁷, arritmias^{78,79}, infarto agudo do miocárdio⁸⁰ e acidente vascular cerebral.^{81,82}

É consenso que o estresse oxidativo e o processo inflamatório representam papel preponderante no início e progressão da aterosclerose.⁸³ O mecanismo pelo qual a SAHOS implica em aumento do risco de doenças cardiovasculares é desconhecido, mas estudos atuais observam que a hipóxia intermitente e episódios de hipóxia-reoxigenação que acompanham as apnéias exacerbam o estresse oxidativo e o processo inflamatório. Após um período de hipoxemia, o retorno do oxigênio leva a liberação de radicais livres, favorecendo a formação de ateroma e aumento do risco de doenças cardiovasculares nos pacientes com SAHOS.⁸⁴

Apnéias e Cardiopatia isquêmica

Na análise transversal da coorte do Sleep Heart Health Study, observa-se ligeiro aumento do risco (27% maior) para coronariopatia nos indivíduos do quartil mais alto de IAH, com IAH maior que 11 AH/hora. A maioria dos pacientes com angina noturna apresentam apnéias do sono.⁸⁵ Na mesma linha, observou-se isquemia

silenciosa, na forma de infradesnivelamento do segmento ST, durante apnéias obstrutivas em indivíduos com coronariopatia⁸⁶, mas também em alguns sem doença isquêmica.⁸⁷

Modelos em animais mostraram que apnéias provocam isquemia miocárdica, mesmo sem que ocorra hipoxemia, mas apenas se as coronárias forem previamente estreitadas.⁸⁸ Considera-se, portanto, que as apnéias causam isquemia por aumentar a demanda de oxigênio do miocárdio além do limite que as coronárias suprem e não pela hipoxemia.

Apnéias e Insuficiência cardíaca congestiva

Revisões recentes tem demonstrado que as apnéias do sono podem agravar o quadro de ICC em função do aumento do tono simpático, necrose e apoptose de miócitos, dessensibilização dos receptores beta-adrenérgicos, arritmogênese e aumento de mortalidade.⁸⁹

O modelo canino de apnéias obstrutivas do sono desenvolvido pelo grupo de Eliot Phillipson⁹⁰, na Universidade de Toronto, foi empregado para testar o efeito das apnéias sobre o desempenho da função do ventrículo esquerdo. Após três meses de exposição a apnéias, os cães mostraram queda na fração de ejeção de 58% para 51%.⁹¹

Apnéias e Arritmias

Bradycardia e pausas sinusais são comuns durante o sono, principalmente em jovens.⁹² As apnéias, porém, podem alterar a perspectiva de benignidade. Análise dos atestados de óbitos de 112 pacientes com SAHOS mostraram 46% das mortes súbitas cardíacas no horário entre meia-noite e seis horas da manhã, contra 21% das mortes

das pessoas sem SAHOS. O risco de morte súbita cardíaca para o paciente com SAHOS aumenta proporcionalmente com o aumento do IAH.⁹³

Em pacientes de alto risco, com desfibrilador implantável e com fração de ejeção reduzida, avaliados através de PSG e Holter simultâneos, o grupo com apnéias apresentou quatro vezes mais arritmias ventriculares durante o tempo que duram as apnéias do que fora dos períodos de apnéia.⁹⁴

Ainda não se documentaram claramente os casos em que arritmias graves desencadeadas por apnéias durante o sono tenham levado a morte. O vínculo entre morte súbita e apnéias ainda é inferido indiretamente. As arritmias associadas com a SAHOS são relativamente benignas⁹⁵ e talvez seu principal valor seja alertar o médico que analisa o ECG de 24 horas para a existência de SAHOS.⁹⁶

Apnéias e Hipertensão Arterial Sistêmica

A prevalência de SAHOS na população geral é em torno de 2% nas mulheres e de 4% nos homens, mas estudos em pacientes hipertensos demonstraram prevalências de SAHOS de até 50%.⁹⁷ Esses números, em hipertensos resistentes, chegam até 88%.^{98, 99, 100}

Em 2003, o sétimo relatório do Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC-7) listou as apnéias do sono em primeiro lugar entre as nove causas identificáveis de hipertensão arterial sistêmica (HAS).¹⁸

A participação da SAHOS como fator determinante de HAS não está completamente elucidada, mas hipóteses são formuladas e testadas em modelos experimentais e clínicos. Inicialmente a associação entre HAS e SAHOS foi difícil de ser estabelecida em função dos inúmeros fatores comuns a essas duas entidades tais

como: Idade, obesidade e consumo de álcool, portanto, confundindo a eventual relação de causa-efeito.¹⁰¹

Os modelos em animais, sem os fatores de confusão habituais em humanos colaboraram para comprovar que as apnéias do sono podem causar HAS. O estudo que melhor reproduz o que ocorre durante a apnéia do sono foi desenvolvido por Eliot Phillipson¹⁰², em Toronto. Nesse experimento, cães traqueostomizados são monitorados constantemente por telemetria através de sensores de eletroencefalografia e eletromiografia. Cada vez que o sistema computadorizado detecta que o animal adormeceu, uma válvula fecha a traqueostomia, simulando o que ocorre com os pacientes de SAHOS pelo fechamento da faringe. Quando a hipóxia se instala, os animais acordam e, imediatamente, o computador abre a válvula, como no paciente que desperta para encerrar a apnéia. Submetidos ao ensaio constantemente, ao longo de três meses, os cães desenvolvem HAS diurna e noturna. Para confirmar que o efeito se deve as apnéias e não aos despertares repetidos, seis meses depois, o grupo de cães sofria despertares provocados por ruído intenso; nesse experimento, os animais desenvolveram HAS apenas noturna.¹⁰³ Diversos outros modelos em animais comprovaram estes achados.

Os primeiros estudos em humanos de SAHOS e HAS datam da década de 80. Lavie e cols., estudaram 50 hipertensos de ambos os sexos, com idades entre 30 e 60 anos, encontraram SAHOS em 26%.¹⁰⁴ Fletcher e cols., comparando 46 hipertensos com 34 controles, encontraram IAH maior que 10 AH/hora em 30% dos hipertensos contra 7% dos controles.¹⁰⁵

Na década de 90, surgiram os primeiros estudos populacionais nos quais se controlaram fatores como sexo, idade e índice de massa corporal (IMC). Estudo realizado em 147 servidores públicos do estado de Wisconsin diagnosticou SAHOS em 53 indivíduos. No grupo com SAHOS, 36% eram hipertensos comparados com 13% no grupo dos roncadores sem SAHOS e 7% no grupo dos não-roncadores sem

SAHOS. A maior prevalência de HAS em pacientes com SAHOS era independente de idade, obesidade e sexo.¹⁰⁶

Resultados mais recentes da coorte de Wisconsin³⁴ referem-se ao seguimento, por pelo menos quatro anos, de 709 indivíduos com estudo polissonográfico e MAPA.⁵⁴ Os autores identificaram associação tipo dose-resposta, entre o IAH e a presença de HAS, independente de fatores como idade, sexo, diferentes indicadores de obesidade, tabagismo e consumo de álcool. O risco torna-se evidente mesmo em indivíduos com IAH considerado normal, entre 0,1 a 4,9 AH/hora, que têm risco 42% maior para a presença de HAS no seguimento do que aqueles que apresentaram IAH igual a zero na avaliação inicial

Outro estudo transversal com 2677 pacientes demonstrou associação significativa entre SAHOS e HAS. Por regressão logística, ajustada para fatores de confusão conhecidos, identificou-se que o risco de HAS aumenta 11% para cada aumento de 10 pontos no IAH.¹⁰⁷

O maior estudo transversal sobre este assunto realizado até o momento utilizou dados da avaliação basal do Sleep Heart Health Study, com 6132 pessoas acima de 40 anos. Na amostra, se observou prevalência de HAS diretamente proporcional ao índice de apnéias-hipopnéias, controlada para potenciais fatores de confusão como idade, sexo, fumo, álcool e obesidade.¹⁰⁸ A análise conjunta de todos esses estudos demonstra a associação direta e independente entre SAHOS e HAS.

O aumento da pressão arterial ocorre de forma aguda em cada evento obstrutivo e com o passar do tempo o paciente apresentará hipertensão crônica sustentada.

A elevação cíclica da PA em cada episódio de apnéia se deve a hipóxia aguda e a pressão negativa gerada pelo esforço inspiratório contra a via aérea ocluída que desencadeia ativação dos quimiorreceptores e aumento da ativação simpática periférica, renal e adrenal. Esta ativação simpática pode ser comprovada pelos níveis aumentados de norepinefrina no sangue, órgãos, corporal total e pelos registros

eletroneurográficos da atividade do simpático no nervo fibular, medida direta do tônus do nervo simpático (Figura 17). As maiores elevações da pressão arterial são observadas no momento do despertar, ao término da apnéia.

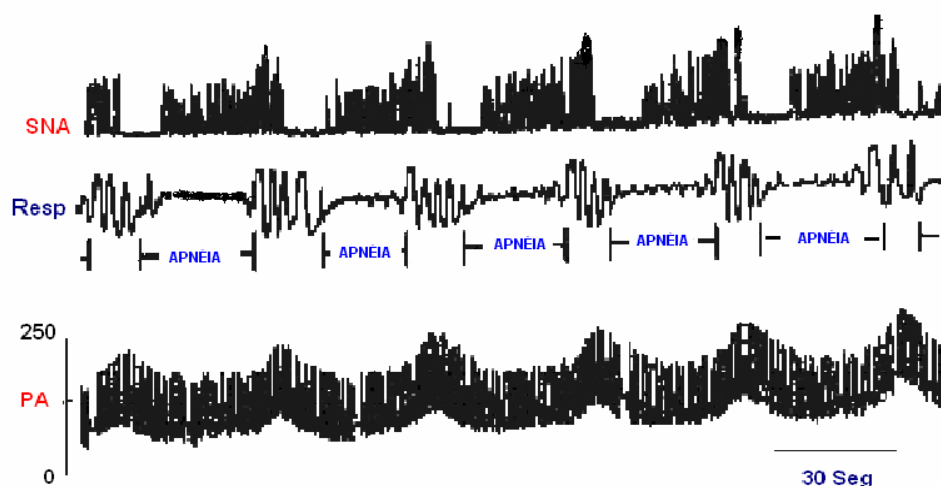


Figura 16 Elevação cíclica da PA em função da atividade do sistema nervoso autônomo desencadeado pela apnéia.

O mecanismo da hipertensão crônica sustentada nos pacientes com SAHOS, muito provavelmente, é multifatorial. Carlson e cols¹⁰⁹ apontam a diminuição da sensibilidade do barorreflexo como possível causa do desenvolvimento de HAS em pacientes com SAHOS. Os barorreceptores carotídeos podem se dessensibilizar ao serem estimulados pelas variações curtas e repetidas de pressão arterial durante as apnéias, por meses ou anos.

Entre os fatores que contribuem para o surgimento da hipertensão arterial crônica sustentada se alinha a disfunção endotelial. O endotélio parece estar implicado na gênese da HAS da SAHOS. Seu produto principal, a endotelina-1 é o mais potente vasoconstritor existente. Zamarron-Sanz et cols. encontraram aumentos em marcadores de função endotelial. A endotelina-1 tem valor significativamente maior em pacientes com SAHOS do que em controles (0.34 ± 0.32 vs. 0.27 ± 0.15 ; $p = 0.002$).¹¹⁰

Basicamente, a disfunção endotelial representa um estado em que a disponibilidade de óxido nítrico, o mais importante vasodilatador endógeno, está reduzida, resultando em vasoconstrição. O óxido nítrico é produzido nas células endoteliais pela ativação da enzima óxido nítrico sintase. O óxido nítrico também media muitas das funções protetoras do endotélio, tais como: limitação do recrutamento e a adesão de leucócitos, diminuição da proliferação de células da musculatura lisa dos vasos, e diminuição da agregação e adesão plaquetária. Pacientes com SAHOS apresentam níveis reduzidos de óxido nítrico, o que os expõe a maior risco de doença cardiovascular.¹¹¹

A apnéia do sono tem sido considerada como um fator que contribui para a resistência ao tratamento da hipertensão. Lavie e cols¹¹² avaliaram 393 pacientes utilizando anti-hipertensivos dentre 1485 pacientes com SAHOS diagnosticada pela polissonografia. Os autores observaram que a SAHOS era mais grave nos pacientes sem controle adequado da pressão arterial do que nos hipertensos controlados. Pressupõe-se que a SAHOS possa contribuir para o aparecimento de HAS resistente através do aumento na produção de aldosterona.

Calhoun¹¹³ estudou pacientes com HAS resistente por meio de dosagens de renina e aldosterona plasmáticas e do questionário de Berlim, usado para estimar a chance de serem portadores de SAHOS. Valores de aldosterona compatíveis com diagnóstico de hiperaldosteronismo foram encontrados em 36% daqueles com alta probabilidade de SAHOS e em 19% dos com baixa probabilidade ($p < 0,05$). O aumento na produção de aldosterona pode ser mais um mecanismo para o aparecimento de HAS resistente na SAHOS.

INTRODUÇÃO DO TRABALHO A SER PUBLICADO

INTRODUÇÃO

O diagnóstico de hipertensão é baseado em valores de pressão arterial (PA) medidos durante o dia. Hipertensão noturna¹¹⁴ ou diminuição do descenso noturno estão melhor relacionados com as conseqüências e prognósticos da doença hipertensiva do que as medidas diurnas.^{115,116}

Indivíduos considerados sem descenso, ou seja, com menos de 10% de redução da medida da PA diurna para a noturna, têm aumento de risco cardiovascular mesmo quando não apresentam hipertensão arterial.¹¹⁷

Na Mapa a reprodutibilidade do descenso noturno é controversa devido a problemas na definição do que é sono. Na MAPA de 24 horas o período das 22 horas às 7 horas é considerado “sono” independente se as medidas de PA forem registradas com o paciente dormindo ou em vigília. Dimsdale and Heeren, em 1999, relataram que a MAPA realizada em casa e no hospital resulta em graus diferentes de descenso, sem correlação significativa.¹¹⁸ Os autores, entretanto não mencionam o sono em seus resultados e o papel de distintas qualidades do sono em casa e no hospital não pode ser inferido no seu relato.

Um ponto controverso em determinar o descenso é a escolha do ponto de corte de 10%. O mesmo valor absoluto de descenso, por exemplo, 15 mm Hg, pode alcançar o limiar de 10% se a pressão sistólica na MAPA do dia for de 130 mm Hg, mas não se ela for de 160 mm Hg. Chaves et col.¹¹⁹ acharam adequada a reprodutibilidade do descenso. Eles, entretanto, consideram que o fenômeno pode ser melhor descrito usando a percentagem de descenso do que pela a classificação de com ou sem-descenso pela seleção de um ponto de corte arbitrário.

O despertar durante o sono aumenta a ventilação, a freqüência cardíaca e a pressão arterial.^{120,121} Estudos sobre a aceitabilidade da MAPA mostraram que o principal aspecto negativo do método é a perturbação do sono.^{122,123} A padronização

da MAPA considera os registros de PA entre as 22 e 7 horas¹²⁴ como no sono. Isso pode ser fisiologicamente incorreto se: 1) a pessoa não estiver dormindo no horário da medida, ou 2) despertar durante a medida. Adaptando-se a programação do aparelho ao verdadeiro horário de sono do paciente, melhora-se a acurácia diagnóstica.^{125,126} Permanece, porém, o problema de se identificar com precisão se uma determinada medida, foi feita durante o sono ou durante um período de vigília induzido pelo inflar do manguito ou apenas pelo acaso.

Transtorno respiratório do sono (TRS) é definido como mais de 5 apnéias e hipopnéias por hora de sono. A síndrome das apnéias e hipopnéias obstrutivas do sono (SAHOS) é a combinação de TRS com um sintoma relacionado ao sono perturbado, usualmente sonolência.¹²⁷ Um episódio de TRS é geralmente seguido por um despertar para restaurar a respiração numa frequência que pode exceder um despertar por minuto.

Apnéia do sono é um fator de risco reconhecido para hipertensão¹²⁸ e pacientes com SAHOS são sem-descenso mais frequentemente do que os controles.¹²⁹ É, entretanto, possível que o relato de ausência de descenso em paciente com apnéias represente apenas o efeito dos despertares respiratórios, no momento em que a PA é medida. Se o despertar respiratório se prolongar por mais de 15 segundos de vigília, pelo estímulo da MAPA, deveria ser classificado como um acordar. A medida deveria, portanto, ser considerada como “PA em vigília” por não configurar, estritamente, verdadeira “PA no sono”. A falta de descenso na SAHOS pode estar superestimada.

Considerando-se os repetidos despertares respiratórios observados nos pacientes com SAHOS, esses indivíduos constituem em um modelo experimental interessante para se investigar o efeito do acordar na MAPA e na sua acurácia diagnóstica para descenso e hipertensão noturna. Já foram descritos em estudos prévios dados sobre MAPA e polissonografia (PSG) simultâneas^{130,131}, mas não há

informação suficiente sobre a importância de se determinar a PA noturna baseada somente no período noturno ou baseada nas medidas eletrograficamente determinadas em e-vigília ou e-sono.

A principal finalidade do presente trabalho é demonstrar que os termos noturno e sono não são sinônimos, não são intercambiáveis e não devem ser empregados indiferentemente.

Para avançar a questão da relevância de “corrigir” as medidas da MAPA noturna para o verdadeiro e-sono nós desenvolvemos um sistema que permite determinar o momento preciso da medida da PA durante o período noturno, elucidando se o indivíduo realmente se encontrava em período de sono. Nesse sistema desenvolvido a atividade do monitor da MAPA era registrada através de um canal da PSG, o que possibilitou através do estagiamento do sono identificar em que estado o indivíduo se encontrava.

Para testar a hipótese que a PA noturna é mais elevada que a PA no sono eletrograficamente determinado, estudou-se o resultado da MAPA em 36 pacientes com suspeita de SAHOS, durante a realização simultânea da PSG e da MAPA, com instrumentação que possibilitou o registro do momento exato da medida de PA.

MÉTODOS

MÉTODOS

Recrutaram-se 36 pacientes consecutivos, todos com suspeita de SAHOS (Tabela 1), que consultaram na clínica do sono para polissonografia diagnóstica e que concordaram em participar do estudo, usando monitor ambulatorial de PA durante o exame do sono.

Instruíram-se os pacientes a manter seus hábitos e atividades usuais durante a polissonografia e a MAPA, incluindo hábitos tabágicos. Dezesesseis indivíduos eram não-fumantes, 15 ex-fumantes e 5 fumantes. Vinte quatro voluntários (67%) apresentavam sonolência excessiva diurna, indicada por escore maior que 10 na escala de sonolência de Epworth. Treze (36%) relatavam história de hipertensão e 5 usavam medicamentos anti-hipertensivos (2 pacientes, diurético; 1 paciente, inibidor da ECA; 1 paciente, diurético e betabloqueador; 1 paciente, diurético e inibidor da ECA) que foram suspensos três dias antes da PSG. Dezoito indivíduos (50%) apresentavam PAS > 139 mm Hg ou PAD > 89 mm Hg na clínica do sono, durante a última consulta médica antes da PSG, levando em conta a menor de duas medidas.

Indivíduos não eram incluídos se apresentassem doenças crônicas como: neoplasia, insuficiência cardíaca, episódio recente de acidente vascular coronário ou encefálico, transtorno psiquiátrico ou abuso de álcool ou drogas, ou se estivessem usando medicamentos que afetassem o sono ou a pressão arterial.

O protocolo de pesquisa e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pelo comitê de ética na pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. O estudo foi conduzido conforme as leis e regulamentos brasileiros e de acordo com os princípios da declaração de Helsinki.

Medidas de Pressão Arterial

Definiu-se hipertensão de consultório como PA > 139/89 mm Hg, hipertensão diurna como MAPA > 135/85 mm Hg e hipertensão noturna como MAPA > 120/70 mm Hg.

A PA de consultório foi medida no braço direito, após, no mínimo, 10 minutos de repouso, em ambiente tranquilo e climatizado, com o indivíduo sentado, utilizando-se manômetro de mercúrio.

Para instalar e iniciar a MAPA, se solicitava aos pacientes que comparecessem ao laboratório do sono pela manhã, em torno das 9 horas, no dia da PSG. O monitor era retirado na manhã seguinte à polissonografia, após 24 horas de registro.

A MAPA foi realizada com monitor Spacelabs 90207 (Redmond, WA, USA).¹³²

Um microfone foi acoplado ao monitor da MAPA antes de apagar as luzes para registrar em um canal do polígrafo os sons da atividade do monitor quando infla e esvazia o manguito, produzindo ruídos característicos (Figura 17).

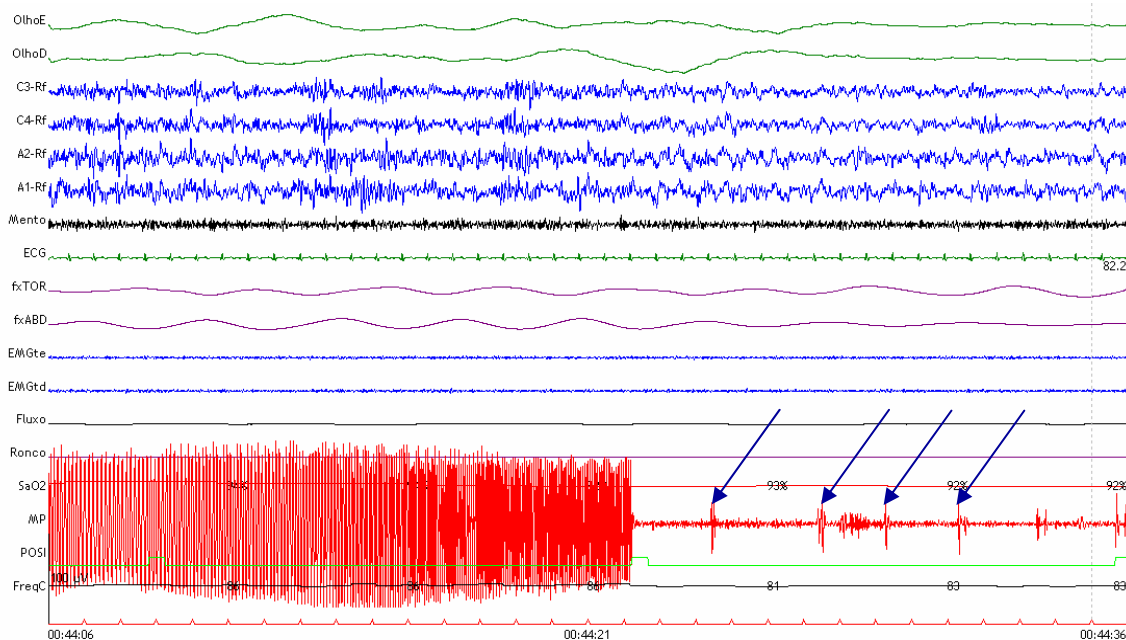


Figura 17. Registro do microfone na polissonografia, no canal MP, mostrando o momento em que o monitor infla o manguito e se iniciam os estalidos que assinalam a desinflação do manguito (setas).

Após 24 horas de MAPA, o monitor era devolvido e cada medida do relatório da MAPA classificada em PA diurna e PA noturna, sendo, após o estagiamento do sono na polissonografia, a classificação noturna dividida em duas categorias adicionais: e-vigília e e-sono. Leituras da PA em e-sono foram ainda classificadas como: em sono REM e sono não-REM. Leituras da MAPA em cada estado, vigília ou sono REM e não-REM, foram somadas e a média resultante empregada para representar a PA de cada indivíduo, específica de cada estado.

Definiu-se descenso noturno como usualmente é definido, ou seja, a redução percentual das medidas diurnas para as noturnas da PA sistólica e da PA diastólica.

Definiu-se descenso do sono como a redução percentual da PA sistólica e diastólica diurna para a de e-sono. Considerou-se com-descenso aqueles voluntários cuja PAS ou PAD caiu 10% ou mais da diurna para a noturna ou diurna para e-sono.

O desfecho principal na análise do presente estudo foi a diferença entre as leituras da MAPA noturna e as leituras obtidas durante e-sono. Calculou-se a diferença entre a média da PAS noturna e a média da PAS durante o e-sono (N-Ss) e a diferença da média da PAD noturna e a média da PAD durante o e-sono (N-Sd). O valor noturno é o padrão da MAPA, obtido da média de todas as medidas feitas entre 23 e 7 horas. Vale notar que a diferença noturno-sono não é a mesma que a diferença vigília-sono.

Protocolo de Instalação da MAPA

1. O paciente foi esclarecido sobre o exame e orientado a manter as suas atividades habituais durante o exame.
2. Retirada de anti-hipertensivo três dias antes da MAPA. Mantida a orientação médica quanto ao uso das demais medicações.

3. O perímetro do braço foi medido com fita métrica e o tamanho do manguito selecionado de acordo com essa medida.
4. Instalado o manguito no braço não-dominante.
5. O manguito foi posicionado 2 a 3 cm acima da fossa ulnar.
6. Programado o monitor para fazer medidas a cada 20 minutos das 7 às 23 horas e a cada 30 minutos das 23 às 7 horas.
7. Após a colocação do equipamento, a medida obtida pelo monitor de MAPA foi comparada com a medida obtida previamente com esfigmomanômetro.
8. Feitas, pelo menos, duas medidas de teste antes de liberar o paciente.

Análise do sono

A polissonografia foi registrada das 23 às 7h em polígrafo (BrainNet, EMSA, Rio de Janeiro, Brasil), com registro de eletroencefalograma (EEG; C3-A2 e C4-A1) eletrooculograma (EOG) direito e esquerdo eletromiografia (EMG) submentoniana e dos músculos tibial anterior direito e esquerdo, e eletrocardiograma (ECG). Os parâmetros respiratórios foram avaliados pela pletismografia de indutância (Respirace, AMI, NY) através de sensores torácicos e abdominais, calibrados usando manobras de isovolume, e medidas de fluxo nasal semiquantitativas com transdutor de pressão conectado a cânula nasal. O oxímetro de pulso colocado no indicador mediu constantemente a saturação arterial de oxigênio (BCI, Smiths Medical PM, WI). A posição do corpo e os movimentos foram registrados por sensores de posição e pela monitorização através do vídeo. Todos os registros foram armazenados no computador e o escore foi realizado em épocas de 30 segundos, por técnicos treinados com regras padronizadas.¹³³

A eficiência do sono (ES) foi calculada como tempo total dormido dividido pelo tempo total de procedimento (ou tempo total no leito) em percentagem (%ES). Calculou-se percentagem do tempo de sono em sono REM (%REM), percentagem de

sono de ondas lentas (%SOL) e a percentagem de vigília após o início do sono (%VAIS)

Definição de despertar e acordar

Para o objetivo desta tese, é fundamental se diferenciar despertar de acordar. Despertares (Figura 18) são caracterizados pela presença de atividade alfa transitória no EEG por 3 segundos ou mais, precedida de no mínimo 10 segundos de sono. Em sono REM, o despertar deve ser acompanhado de aumento da atividade do EMG submentoniano.¹³⁴

Acordares (Figura 19) eram definidos pelo aparecimento de ondas alfa e aumento da atividade na EMG por 15 segundos ou mais, precedido de no mínimo 10 segundos de sono. Se os acordares ocorrerem em épocas compreendidas entre o início e o fim da atividade da MAPA (tipicamente 30 a 60 segundos), a medida de PA foi classificada como e-vigília. Se somente o despertar foi visto, as leituras eram classificadas como em e-sono.

Calculou-se a percentagem de leituras da MAPA durante as quais os pacientes estavam em e-sono (%E-SONO) para padronizar o efeito do estado sono-vigília, em função do número de leituras da MAPA variarem entre os indivíduos.

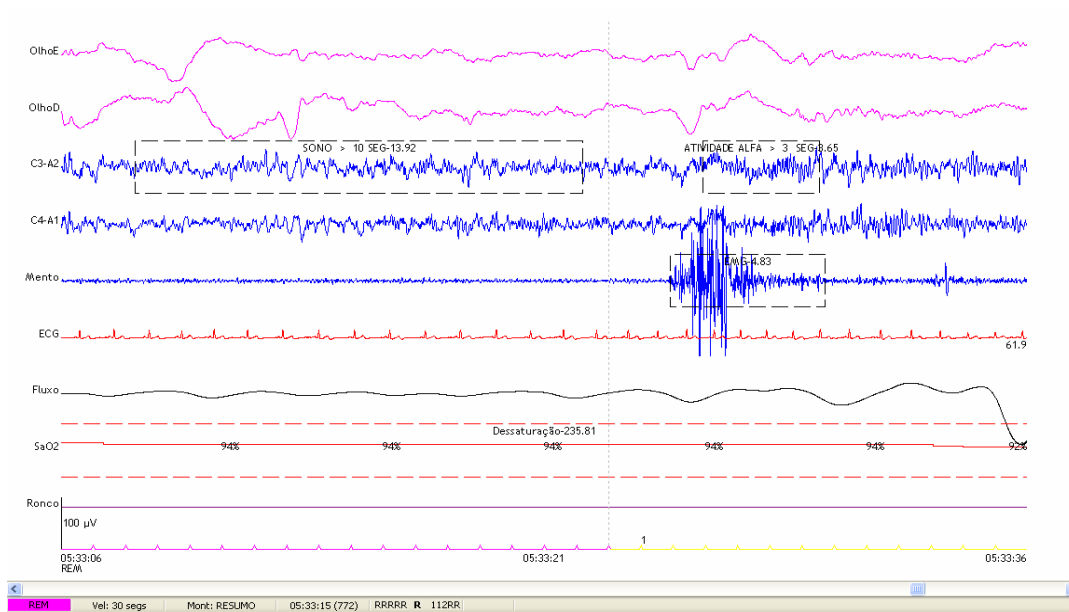


Figura 18. Registro polissonográfico de um despertar em REM: atividade alfa transitória no EEG maior que 3 segundos, precedida por mais de 10 segundos de sono e acompanhada de aumento da atividade do EMG submentoniano.

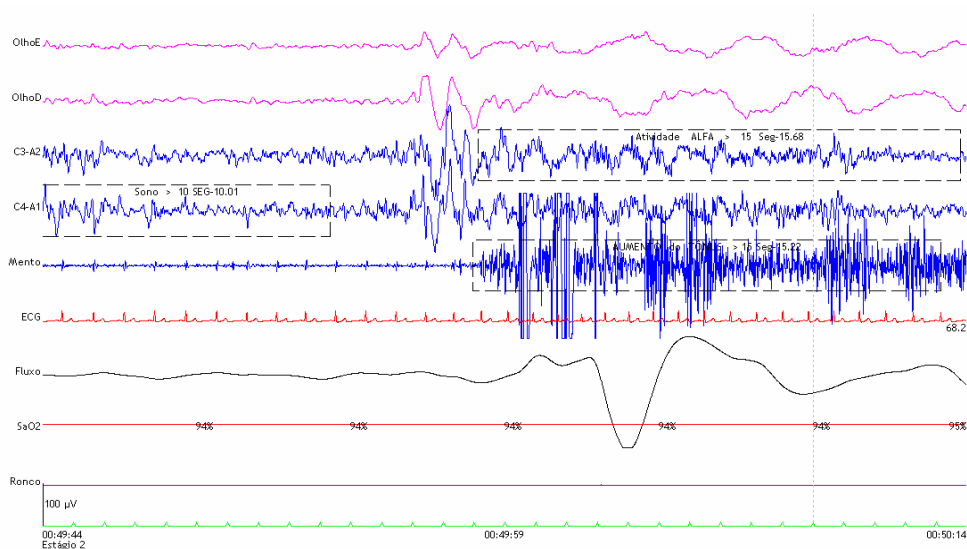


Figura 19. Registro polissonográfico de um acordar: ondas alfa e aumento da atividade na EMG por mais de 15 segundos, precedida por mais de 10 segundos de sono.

Análise Estatística

Os dados foram expressos com média \pm desvio padrão (DP). Calculou-se a diferença entre a média da pressão sistólica noturna e a média da pressão sistólica no e-sono (N-Ss), bem como a diferença entre a média da pressão diastólica noturna e a média da pressão diastólica no e-sono (N-Sd). Essas diferenças foram comparadas usando teste t de Student para amostras emparelhadas.

Para comparar a pressão arterial sistólica e diastólica diurna, noturna em e-sono e noturna em e-vigília (nessas comparações nenhuma das medidas se sobrepõem), utilizou-se a ANOVA para medidas repetidas, com correção de Bonferroni. Para cálculo de correlação, empregou-se o r de Pearson (ou o r de Spearman quando se observaram *outliers* nos gráficos de dispersão). Empregou-se o teste de qui-quadrado para comparar proporções.

Para modelar o impacto dos fatores antropométricos, da qualidade do sono e dos eventos respiratórios na N-Ss e N-Sd, utilizou-se a análise de regressão linear múltipla tendo como variáveis independentes: gênero, idade, IMC, SaO₂ min, e percentagem durante a noite de medidas da MAPA no sono (%E-SONO).

As análises foram realizadas usando o SPSS para Windows, versão 13 (SPSS, Chicago, IL.) Em todas as análises, a probabilidade de erro alfa menor que 5% foi considerada significativa.

RESULTADOS

RESULTADOS

As médias das características antropométricas, clínicas e polissonográficas dos indivíduos estudados estão na Tabela 1 e os dados individuais no Anexo I. Todos os pacientes completaram com sucesso a PSG com pelo menos seis horas de registro simultâneo de MAPA e dormiram, no mínimo, 50% do tempo de procedimento.

Tabela 1. Médias e desvios padrões dos dados antropométricos, clínicos e polissonográficos dos indivíduos estudados.

	Média ± DP	Variação
Sexo (M/F)	(29 / 7)	
Idade (anos)	45 ± 11	26 - 70
Índice de massa corporal (kg/m ²)	31 ± 5	22 - 44
Escala de sonolência Epworth	12 ± 6	0 - 20
Índice de apnéia e hipopnéia (AH/h)	35 ± 29	1 - 104
Tempo em apnéia e hipopnéia (%)	28 ± 26	1 - 79
SaO ₂ mínima (%)	73 ± 13	41 - 90
Duração da polissonografia (min)	471 ± 28	367 - 517
Tempo total dormido (min)	380 ± 58	241 - 475
Latência ao estágio 2 (min)	23 ± 21	3 - 98
Eficiência ao sono (%)	81 ± 11	50 - 96
Despertares breves	221 ± 200	41 - 704
Estágios 3-4 do sono NREM (%)	11 ± 8	0 - 24
Sono REM (%)	14 ± 5	1-22

DP- Desvio padrão; AH- apnéias e hipopnéias

Obtiveram-se 14 ± 1 medidas noturnas de MAPA, variando de 10 a 17. Durante as leituras da MAPA observou-se 6 ± 4 medidas com acordar. Pacientes dormiam durante $61\% \pm 24\%$ das medidas noturnas da MAPA. A %E-SONO variou de 0 a 100%. As médias resultados da MAPA estão na (tabela 2) e os resultados individuais estão no anexo 2.

Tabela 2. Médias e desvios padrões dos resultados da MAPA

	Pressão arterial ambulatorial						
	Diurna	24-horas	Noturna - durante a polissonografia				
			Total	Acordado	Dormindo	NREM	REM
Pacientes (n)	36	36	36	35	35	35	31
Leituras da MAPA (n)	45 ± 2	59 ± 2	14 ± 1	6 ± 4	8 ± 3	7 ± 3	1 ± 1
PAS (mm Hg)	131 ± 12^a	128 ± 12	119 ± 11	121 ± 12^b	116 ± 13^c	116 ± 13	116 ± 15
PAD (mm Hg)	84 ± 8^a	80 ± 8	70 ± 8	73 ± 9^b	69 ± 10^c	68 ± 9	68 ± 11

PA: pressão arterial; REM: sono em movimento rápido dos olhos, NREM: sono Não REM.

^{a, b, c} Letras diferentes representam diferenças estatisticamente significantes entre as médias; testadas por ANOVA de medidas repetidas ($p = 0.000$; ver métodos)

Valores da MAPA durante o sono REM e não-REM são quase idênticos. A MAPA em REM baseia-se em apenas $1,4 \pm 1,1$ leituras, variando de 0 a 4.

Correlações

Quando se calcularam coeficientes de correlação das medidas da MAPA com as variáveis do sono e antropométricas, o único par de variáveis que se correlacionou significativamente foi o IMC e a PA sistólica em e-sono. (r de Pearson = 0,463; $p < 0,01$). O IAH correlacionou-se apenas com N-Sd ($r = 0,441$; $p < 0,01$).

A %E-SONO não se correlacionou com o IAH e nem com a SaO_2 min. Pacientes sonolentos pela escala de Epworth tenderam a ter menos episódios de acordar ($r = -0,546$; $p = 0,016$).

Análise Multivariada

Um paciente teve todas as medidas sem acordar e outro paciente acordou em todas as medidas. Nestes dois casos não se pôde calcular a diferença entre MAPA noturna e em e-sono. Conseqüentemente só se pode analisar N-Ss e N-Sd para 34 pacientes. A regressão linear múltipla mostrou que a percentagem de medidas de PA em e-sono (%E-SONO) é a única variável significativamente relacionada com N-Ss e N-Sd (Tabela 3).

Tabela 3. Modelo de regressão linear múltipla para diferença entre pressão arterial noturna e em e-sono (n= 34)

	Diferença na PA sistólica (N-Ss)				Diferença na PA diastólica (N-Sd)			
	Coeficiente Não-Padronizado		Coeficiente Padronizado	Sig.	Coeficiente Não-Padronizado		Coeficiente Padronizado	Sig.
	B	Erro Padrão	Beta		B	Erro Padrão	Beta	
Gênero, masc	.754	1.869	.095	.690	.355	1.655	.047	.832
Idade. 1 yr	-.109	.054	-.354	.055	-.055	.048	-.188	.260
IMC. 1 kg/m ²	-.039	.141	-.066	.784	-.134	.125	-.236	.294
IAH. 1 AH/h	.040	.062	.336	.528	.020	.055	.179	.716
SaO ₂ min. 1%	.006	.081	.022	.943	.038	.072	.149	.604
%E-SONO. 1%	-.054	.026	-.373	.044	-.053	.023	-.377	.029

IMC: índice de massa corporal; IAH: índice de apnéia e hipopnéia; SaO₂min – SaO₂ mínima; %E-SONO – percentagens de medidas de PA eletrograficamente realizadas durante o sono.

Na análise bivariada, IAH se correlacionou com N-Sd, mas, na análise multivariada, mostrou uma das menores correlações, indicando que a correlação é explicada por %E-SONO.

O coeficiente angular B (Tabela 3) representa o efeito de cada variável independente em prever a variável dependente, N-Ss ou N-Sd. Considerando-se a variável %E-SONO, o coeficiente B de -0,054 para a diferença de PAS e de -0,053 para a diferença de PAD significa que, para cada 20% a mais de %E-SONO (três períodos de acordar em 15 medidas de MAPA noturna), a diferença entre PA noturna e PA e-sono é 1 mm Hg menor, na média. Portanto, nesta amostra, se 100% das medidas forem em e-sono a diferença entre PA noturna e PA e-sono será zero. O coeficiente B obtido permite calcular que, no caso de 100% das medidas serem em vigília, 5 mm Hg devem ser subtraídos da MAPA noturna para se estimar qual a PA se o indivíduo estivesse em e-sono 100% das medidas.

Hipertensão diurna

Cinco (28%) dos 18 casos de hipertensão de consultório tinham MAPA diurna normal ou “hipertensão do avental branco”. Seis (33%) dos 18 casos com PA de consultório normal tinham MAPA diurna > 135 mm Hg ou “hipertensão mascarada”.

Hipertensão noturna

Baseado nas medidas noturnas 22 pacientes (61%) apresentavam MAPA noturna > 120/70 mm Hg ou hipertensão noturna; baseado em medidas feitas durante e-sono 12 indivíduos (33%; qui-quadrado = 5,54; p= 0,018) seriam diagnosticados como hipertensão noturna.

Descenso

Comparando-se o descenso da PA da MAPA diurna para a PA da MAPA noturna usual e da PA da MAPA diurna para a PA da MAPA corrigida para e-sono, esse descenso foi significativamente maior que o primeiro para a PAS ($9\pm 6\%$ versus $11\pm 8\%$; teste t emparelhado, $p= 0,000$) e PAD ($16\pm 9\%$ versus $18\pm 10\%$; teste t emparelhado, $p= 0,000$).

Calculando descenso diurno para MAPA noturna, classificou-se 19 casos como sem-descenso sistólico (40%, $p=0,28$) e 9 como sem-descenso diastólico (53% e 25%, respectivamente).

Calculando o descenso da PA da MAPA diurna para a PA da MAPA no e-sono o número de sem-descenso se reduz para 14 sem-descenso sistólico e cinco sem-descenso diastólico (14%; $p= 0,26$).

Comparou-se os com e sem-descenso, sistólico e diastólico, noturno e no e-sono e não se encontrou diferença nas médias das medidas que refletem a qualidade do sono globalmente na noite inteira, tais como %ES, %REM %SOL e %VAIS e o número total de despertares bem como as variáveis refletindo a gravidade da SAHOS como o IAH e a % do tempo em apnéia (%TA). A SaO_2 min, entretanto, é diferente entre os 21 casos que eram com-descenso sistólico para e-sono e os 14 casos que eram sem-descenso sistólico para o e-sono. ($78 = 10\%$ versus $68\pm 13\%$; $t= 2,33$; $p= 0,026$).

DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

Assumir que as medidas noturnas são medidas no sono consiste na rotina das medidas de MAPA, mas não controla o fator de confusão que são os acordares. Este estudo controlou este fator e comprovou que os acordares podem causar diferenças significantes, de até 5 mm Hg, nas leituras da MAPA.

No presente experimento encontrou-se diferença significativa da MAPA noturna quando se usou duas estratégias diferentes de classificação. Detectar o sono eletrográfico no exato momento da inflação do manguito por meio do registro de um microfone na PSG permite observar diferença na PA noturna e muda a classificação de descenso e hipertensão noturna. Os resultados mostram que a percentagem das medidas feitas em e-sono, ou %E-SONO, correlaciona-se com a diferença entre os valores na MAPA noturna e os valores na MAPA no e-sono em pacientes com SAHOS. Essa correlação resiste a análise multivariada, controlando para gênero, idade, IMC, IAH e SaO₂min. Isto representa um passo inicial, indicando que registrar a inflação do manguito na PSG poderá melhorar a compreensão do comportamento da PA noturna. Pesquisas adicionais incluindo números maiores de indivíduos outras populações e comparações com grupos controles serão necessárias antes que uma conclusão possa ser alcançada.

Um aspecto de extrema importância neste estudo é a distinção entre despertar e acordar. Estes dois termos são usados indiferentemente em português, mas representam fenômenos diferentes. Despertar, em inglês, arousal, é um fenômeno transitório de excitação e ativação, que dura entre 3 e 15 segundos sem conscientização. Se o despertar se prolonga, se chama de acordar, awakening, em inglês. No acordar a probabilidade de que um indivíduo recobre a consciência e tenha memória do evento é maior. A duração de 15 segundos, entretanto, é arbitrária. Vem do fato de que para o estagiamento se utilizam épocas de 30 segundos. Se o acordar

durar mais de 15 segundos, toda a época será definida com em vigília, segundo a estratégia de estagiamento proposto Rechtschaffen e Kales, 1968.

Este estudo mostrou que a capacidade diagnóstica da MAPA pode ser prejudicada por acordares de mais de 15 segundos. Entretanto, o entendimento mais refinado sobre os efeitos do sono no controle da PA e na MAPA é necessário antes que se alcance um consenso sobre um significado clínico e epidemiológico de se corrigir o resultado da MAPA noturna para o acordar. Os presentes resultados são geradores de hipóteses e não podem ser generalizados;

No presente estudo a MAPA noturna mostrou uma queda de 12 mm Hg do dia para noite que é dependente do aspecto circadiano e independente do sono. Esse descenso pode ser suficiente para fins epidemiológicos. Quando indivíduos estão envolvidos, porém, a diferença de 5 mm Hg que se encontrou aqui entre a MAPA noturna em e-vigília e noturna em e-sono pode mudar tanto o diagnóstico como o prognóstico.

Estavam erradas as premissas que levaram a recrutarem-se pacientes com SAHOS no presente estudo para obter mais períodos de acordar com a MAPA. Nesta amostra, os indivíduos mais sonolentos tinham significativamente menos períodos de acordar, refletido por um coeficiente de correlação de 0,49 ($p= 0,04$). A hipótese de que pacientes com SAHOS, devido aos despertares respiratórios, pudessem ter PA noturna alta porque as maiorias das medidas seriam feitas em vigília não levou em conta que os pacientes com SAHOS são mais sonolentos. Retrospectivamente especulou-se que o efeito da inflação do manguito pudesse ser mais notado nos pacientes com insônia. Entretanto os sete casos com sintomas de insônia tiveram menos períodos de acordar durante as medidas do que os restantes dos indivíduos sem insônia (31% versus 41%; $p= 0,35$) embora eles tivessem dormido menos como demonstra a eficiência do sono significativamente menor (72% versus 83%; $p= 0,0014$). Os presentes resultados não apóiam a proposta que a ausência de descenso seja relatada com maior frequência com SAHOS devido aos despertares respiratórios.

Elevações transitórias da PA em pacientes com TRS têm pelo menos três mecanismos possíveis: despertar, hipoxemia e pressões inspiratórias mais negativas.

Despertares estão relacionados ao aumento súbito do tono simpático e da PA.^{135,136,137}

A hipóxia leva a vasoconstrição periférica¹³⁸, mas não explica inteiramente esse fenômeno já que aumentos de PA são vistos durante uma apnéia mesmo quando a hipóxia é impedida por administração de oxigênio.¹³⁹ Grandes oscilações da pressão intratorácica devido a oclusão da via aérea podem afetar o retorno venoso e a fração de ejeção, levando a mudança de pressão arterial.¹⁴⁰ Esse conjunto de informações e o resultado do presente estudo apóiam o conceito de que o acordar causa aumento agudo e transitório da PA, que é mensurável quando o estado de sono vigília do indivíduo durante a medida da MAPA é identificada.

A despeito do significado funcional e do impacto circulatório do despertar respiratório, o IAH e a SaO₂min não se correlacionam com a diferença entre a MAPA noturna e em e-sono, para N-Ss e N-Sd. O IAH e a SaO₂min, dois fatores de confusão em potencial foram controlados no modelo de regressão linear sem prejudicar sua significância.

O efeito, entretanto, da SaO₂ ocorrendo durante uma apnéia poderia ter sido mensurado durante cada medida da MAPA para quantificar a resposta de PA a hipóxia se ela tivesse ocorrendo durante a leitura da MAPA. Os com e sem-descenso tiveram SaO₂min amplamente diferentes (78% e 68%) e as dessaturações mais profundas dos sem descensos sistólicos podem explicar o seu status de sem-descenso sistólico. Dificuldades de desenvolver um método confiável para estimar uma resposta às variações da SaO₂ durante as medidas da MAPA são diversas:

- 1) como estabelecer o atraso circulatório para limitar o período no qual fazer as medidas de SaO₂;
- 2) como determinar a magnitude do estímulo hipóxico para o quimiorreceptor periférico;¹⁴¹

3) como calcular a co-influência do estímulo hipercápnico durante a apnéia. A administração de oxigênio constituir-se-ia em um modo interessante de controlar para os efeitos.

Como estes problemas estão além do escopo do presente estudo optou-se por não controlar este fator de confusão.

Considerando-se os presentes resultados podem-se interpretar os dados relatados de Dimsdale e Heeren¹¹⁸ da diferença de descenso e a falta de correlação entre descenso em casa e no hospital como reflexo de diferenças no número de acordares MAPA-relacionados em cada ocasião. Entretanto, Loredó e cols¹⁴² não encontraram diferenças nas variáveis que refletem a qualidade do sono da noite inteira em indivíduos com e sem descenso e nossos resultados concordam com os deles. Tendo em mente que as diferenças sono-vigília nos resultados de medidas individuais da MAPA, como se obteve no presente estudo, pode-se raciocinar que não é a qualidade do sono como um todo avaliada por percentagem de estágios do sono na noite inteira que vão influenciar o descenso mas sim o estado de sono vigília no momento em que o manguito é inflado. Portanto, a inexistência de dados sobre o estado de sono vigília em cada medida individual da MAPA é uma limitação dos achados de Loredó e cols de que não há correlação entre qualidade do sono e descenso da PA. A %E-SONO medida no presente estudo pode ser mais apropriado do que a %REM, %SOL, %VAIS, %ES, ou quando se procura por indicadores da qualidade do sono que expliquem a variabilidade dos resultados da MAPA.

Uma vez que a %E-SONO neste estudo não se correlaciona com o IAH, o conceito de usar pacientes com SAHOS para obter mais acordares estava incorreto a despeito de originalmente, os despertares respiratórios parecerem uma possível fonte de acordar. Isto poderia ser previsto a partir dos dados de um trabalho de Dimsdale e cols.¹⁴¹ que não achou diferença no número de despertares entre pacientes com e sem apnéias. Seu estudo observou o efeito da inflação do manguito, usando PSG para avaliar o sono no momento da leitura da MAPA. Embora esses autores não relatem

valores de PA eles chegaram a uma conclusão que foi ampliada no presente estudo, a de que “pode não ser um pouco acurado se afirmar que esses monitores medem PA durante o sono”. É interessante notar que esses autores classificaram os despertares como associados à inflação do manguito quando eles ocorriam no minuto seguinte à medida da MAPA. Neste estudo, entretanto, tendo uma referência mais consistente, não foi possível, na maioria das ocasiões julgar se o acordar estava acontecendo devido a uma apnéia, ao inflar do manguito ou por acaso e decidiu-se não analisar a causa do acordar.

Embora o tamanho de amostra tenha sido calculado para obter poder de 90% para detectar diferenças de 4 e 2 mm Hg entre PA noturna e em e-sono, sistólica e diastólica respectivamente, o grupo estudado não tem magnitude para estabelecer a significância de diferenças de proporções de casos diagnosticados como com e sem-descenso e de hipertensão noturna por uma ou outra metodologia. Era difícil dimensionar a população uma vez que essas diferenças eram desconhecidas. Os dados obtidos permitem que se estime um tamanho de amostra de 300 indivíduos para mostrar diferenças entre a proporção de descenso do dia para noite e do dia para o e-sono. Não obstante, levando-se o e-sono em conta ocorre uma redução significativa na prevalência de hipertensão noturna e um aumento significativo na percentagem de descenso da PA. Embora as diferenças não alcancem significância estatística neste pequeno grupo, as proporções de sem-descenso relatadas na literatura podem estar ligeiramente superestimadas.

CONCLUSÃO:

O presente estudo foi o primeiro trabalho na literatura a identificar o momento exato da coleta da medida da MAPA na noite: e-vigília ou e-sono.

Conclui-se que a documentação precisa do acordar muda a classificação da MAPA noturna. Esta conclusão pode não estar confinada a pacientes com SAHOS haja vista que o IAH e outras medidas de sono perturbado não se correlacionam com a proporção de acordares durante as medidas da MAPA.

PESQUISA FUTURA

Pesquisa futura

Se há um possível erro na medida da MAPA noturna, causado por acordares no momento da medida, se deveria introduzir um fator de correção. Considerando-se o pequeno número de indivíduos estudados e as características peculiares do sono dos pacientes com SAHOS, calcular-se um fator de correção a partir dos dados aqui apresentados é injustificável. Ainda mais, a necessidade de um fator de correção é suposta, mas não está estabelecida. Entretanto, esses resultados indicam um possível cenário para futuras pesquisas.

Uma possível implicação clínica destes achados está sob investigação por esta autora. Por meio de questionário, coleta-se a impressão do paciente sobre quantas vezes acordou durante a noite. Dimsdale e cols.¹⁴³ mostraram que os indivíduos percebem 58% da vezes que o manguito é inflado. Possivelmente, no futuro, a partir do número de despertares relatados pelo paciente em seu registro de sono na MAPA, o especialista que analisar os dados poderá calcular o fator de correção para as medidas noturnas, semelhante ao obtido aqui com polissonografia.

Outro futuro objeto para pesquisa é o desenvolvimento de metodologia para julgar se o acordar acontece devido a uma apnéia, ao inflar do manguito ou ao acaso. No presente estudo, por se medir a PA a cada 30 minutos, resultaram relativamente poucas medidas e não foi possível se observar padrão definido. Atualmente, estamos registrando PA de 10 em 10 minutos, para investigar a possibilidade de determinar a causa do acordar.

A MAPA, por necessidade metodológica, poderia ter criado fator de confusão ao medir pressão arterial a cada 30 minutos durante a noite. Temia-se que o sono, nestas condições, não fosse representativo do sono habitual dos pacientes. Esta pesquisa pretendeu ajudar a esclarecer até que ponto o uso e a atividade do monitor

são fator de confusão, mas os dados colhidos são insuficientes para se alcançar conclusão sobre este tópico que fugia ao escopo desta tese. A observação sugere que a MAPA em si é bem tolerada. Persiste, entretanto, para ser esclarecida, por pesquisa já em andamento, a dimensão do erro introduzido na MAPA pelos despertares não-respiratórios.

Como a MAPA não faz parte da rotina de avaliação polissonográfica, se pode definir este estudo como experimental e não observacional, já que existe uma intervenção médica. Há, literalmente, intervenção médica, de natureza diagnóstica. O delineamento, entretanto, é observacional, ou seja, não se trata de experimento terapêutico com randomização, o que caracterizaria o estudo como experimental. A MAPA é somente a medida empregada para aferir o fenômeno do efeito do despertar que pode ou não ser induzido pela medida. Neste estudo se observou que o sono parece ser extremamente robusto e resiste, 60% das vezes, aos ruídos e à compressão da insuflação do manguito. Deverá ser objeto de pesquisa futura a quantificação da proporção dos despertares que são devidos as apnéias. A impressão obtida é de que, sem as apnéias, o número de despertares possa ser bem inferior, talvez metade do que foi observado aqui. Para isso serão estudados indivíduos sem SAHOS.

Por fugir do escopo desse estudo, não se investigou se o simples despertar breve altera a PA. É objeto de pesquisa em nosso laboratório, determinar o efeito da duração do despertar sobre a PA, testando a hipótese de que cada segundo de despertar aumenta a PA até o nível do acordar. Por exemplo, está se testando se o despertar de 8 segundos causa metade do aumento da PA que causa o acordar de 16 segundos.

BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

-
- ¹ Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D. Adenosine and sleep. *Sleep Med Rev.* 2002;6(4):321-32.
- ² Kalinchuk AV, Urrila AS, Alanko L, Heiskanen S, Wigren HK, Suomela M, Stenberg D, Porkka-Heiskanen T. Local energy depletion in the basal forebrain increases sleep. *Eur J Neurosci.* 2003;17(4):863-9.
- ³ Loomis AL, Harvey EN, Hobart G. Further observations on potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 1935;82:198-200.
- ⁴ Muller B, Gabelein WD, Schulz H. A taxonomic analysis of sleep stages. *Sleep.* 2006;29(7):967-74.
- ⁵ Penzel T, Conradt R. Computer based sleep recording and analysis. *Sleep Med Rev.* 2000;4(2):131-148.
- ⁶ Rechtschaffen A, Kales AA. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects.* Washington, DC: Public Health Service, 1968.
- ⁷ Tamakoshi A, Ohno Y; JACC Study Group. Self-reported sleep duration as a predictor of all-cause mortality: results from the JACC study, Japan. *Sleep.* 2004;27(1):51-4.
- ⁸ Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002;59(2):131-6.
- ⁹ Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev.* 2004;8(3):159-74.
- ¹⁰ Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001; 24: 726-731
- ¹¹ Van Economo, C. Sleep as a problem of localization. *J. Nerv. Mental Disease* 1031; 71:249-269.
- ¹² Pace-Schott EF, Hobson JA, The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Neurosciense Rev* 2002; 3:591-605.
- ¹³ Porkka-Heiskanen. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997; 276: 1265–1268.
- ¹⁴ Mignot E. Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexina). *Sleep Medicine* 2004;5(1) 82-88.
- ¹⁵ Sakurai T, Amemita A, Ishii M, Orexins and orexins receptors: a family of hypothalamic neuropeptides and G protein-coupled receptors that regulate feeding behavior. *Cell* 1998;92:573-585.

-
- ¹⁶ De Lecea L, Kilduff TS, Peyron C. The hypocretins: hypothalamus-specific peptides with neuroexcitatory activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:322-327.
- ¹⁷ IV Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2004; 82 (Supl IV): 2-22.
- ¹⁸ Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003; 289: 2560- 2572.
- ¹⁹ Myers MG, Haynes RB, Rabkin SW. Canadian Society for Ambulatory Blood Pressure Monitoring. *Am J Hypertens* 1999; 12: 1149-57.
- ²⁰ Clark LA, Denby L, Pregibon D, et al. Effects of activity on diurnal variations of blood pressure. *J Chron Dis*. 1987; 40:671-81.
- ²¹ IV Diretriz para uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial, II diretriz para uso da monitorização residencial da pressão arterial IV MAPA / II MRPA Mogi das Cruzes, São Paulo Arquivos Brasileiros de Cardiologia - vol 85, suplemento II, julho 2005.
- ²² Mauck GB, Smith CR, Geddes LR, et al. The meaning of the point of maximum oscillations in cuff pressure in the indirect measurement of blood pressure II. *J Biomech Eng* 1980; 102: 28-33.
- ²³ O'Brien, Pickering T, Asmar R, 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* 2002; 7: 3-17.
- ²⁴ Verdecchia P. Prognostic value of ambulatory blood pressure. Current evidence and clinical implications. *Hypertens* 2000; 35: 844-51.
- ²⁵ Kario K, Pickering TG, Umeda Yuji, Hoshide S, Hoshide Y, Morinari M, Murata M, Kuroda T, Schwartz JE, Shimada K. Mornig surge in blood pressure as a predictor of silent and clinical cerebrovascular disease in elderly hypertensives. A prospective study. *Circulation*. 2003; 107:1401-1406.
- ²⁶ Pickering TG, James GD, Boddie C, Harshfield GA, Blank S, Laragh JH. How common is white coat hypertension? *JAMA* 1988; 259: 225–8.
- ²⁷ Verdecchia P, Schillaci G, Borgioni C, et al. White coat hypertension and white coat effect: similarities and differences. *Am J Hypertens* 1995; 8: 790–798.
- ²⁸ Segá R, Trocino G, Lanzarotti A, et. al. Alterations in cardiac structures in patients with isolated office ambulatory or home hypertension. Data from the PAMELA study. *Circulation* 2001; 104: 1385-92.

-
- ²⁹Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, et al. Short and long term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertens* 2005; 45: 203-8.
- ³⁰Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertens* 2002; 40: 795-6.
- ³¹Bombelli M, Sega R, Facchetti R, et al. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure ('reversed white coat' condition) in a general population *J Hypertens* 23:513-520 13.
- ⁴²Tomiyaama M, Horio T, Yoshii M, Takiuchi S, Kamide K, Nakamura S, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, Kawano Y. Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2006;19(9):880-6.
- ³³Perloff D, Sokolov M, Cowan R. The prognostic value of ambulatory blood pressure. *JAMA* 1983; 248: 2792-8.
- ³⁴Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep. *J Appl Physiol*. 1967;22(5):867-73.
- ³⁵Khatri IM, Freis ED. Hemodynamic changes during sleep in hypertensive patients. *Circulation*. 1969; 39(6):785-90.
- ³⁶Sommers VK, Dyken ME, Mark A, Abboud F. Sympathetic nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl Med* 1993;328:303-307
- ³⁷Loredo JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale Sleep Quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens American* 887-892.
- ³⁸Staessen JA, Bytobyer G, Buntinix F, Celis H, O'Brien ET, Fagards R. Antihypertensive treatment based on conventional or ambulatory blood pressure measurements: a randomized controlled trial. *JAMA* 1997; 278: 1067-92.
- ³⁹O'Brien E, Sheridan J, O'Malley K: Dippers and non-dippers (letter). *Lancet* 1988;11:387
- ⁴⁰Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81:528-536.
- ⁴¹Bianchi S, Bigazzi R, Baldari G, Sgherri G, Campese VM: Diurnal variations of blood pressure and microalbuminuria in essential hypertension. *Am J Hypertens* 1994;7:23-29.
- ⁴²Staessen J, Thijs L, Fagard R, et al for the Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. *JAMA* 1999; 282: 539-46.

-
- ⁴³ Ohkubo T, Imai Y, Tsuji I, et al. Reference values for 24 hour for ambulatory blood pressure monitoring based on prognostic criterion: the Ohasama study. *Hypertens* 1998; 32: 255-9.
- ⁴⁴ James GD, Toledano T, Datz G, Pickering TG: Factors influencing the awake-sleep difference in ambulatory blood pressure: main effects and sex differences. *J Hum Hypertens* 1995;9:821– 826.
- ⁴⁵ Ragot S, Herpin D, Siche JP, Ingrand P, Mallion JM: Autonomic nervous system activity in dipper and non-dipper essential hypertensive patients. What about sex differences? *J Hypertens* 1999;17:1805-1811.
- ⁴⁶ Kario K, Schwartz JE, Pickering TG: Ambulatory physical activity as a determinant of diurnal blood pressure variation. *Hypertension* 1999;34:685-691.
- ⁴⁷ Leary AC, Donnan PT, MacDonald TM, Murphy MB: Physical activity level is an independent predictor of the diurnal variation in blood pressure *J Hypertens* 2000;18:405-410.
- ⁴⁸ Pedulla M, Silvestri R, Lasco A, Mento G, Lanuzza B, Sofia L, Frisina N: Sleep structure in essential hypertensive patients: differences between dippers and non-dippers. *Blood press* 1995;4:232-237.
- ⁴⁹ Frisina N, Pedulla M, Mento G, Morano E, Buemi M: Normotensive offspring with non-dippers hypertensive parents have abnormal sleep pattern. *Blood Press* 1998;7:76-80.
- ⁵⁰ Schillaci G, Verdecchia P, Borgioni C, Ciucci A, Gattobigio R, Sacchi N, Benemio G, Porcellari C: Predictors of diurnal blood pressure changes in 2042 subjects with essential hypertension. *J. Hypertens* 1996;14:1167-1173.
- ⁵¹ Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M: Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2000;18:539 –544.
- ⁵² Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes; in Guilleminault C, Dement WC (eds): *Sleep Apnea Syndromes*. New York, Liss, 1978; pp1-12.
- ⁵⁴ Guilleminault C. Treatments in Obstructive Sleep Apnea. In: Guilleminault C, Partinen M. *Obstructive Sleep Apnea Syndrome Clinical Research and Treatment*. 1988;99-118.
- ⁵⁵ Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-8.
- ⁵⁶ Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax* 1999;54:323-8.
- ⁵⁷ Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.

-
- ⁵⁸ Sullivan CE, Issa FG. Obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1985; 6:633-650.
- ⁵⁹ Knorst MM. Quadro clínico e polissonográfico da síndrome das apnéias do sono. Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Tese de Mestrado, 1990.
- ⁶⁰ Findley LJ, Fabrizio M, Knight H, Norcross B, LaForte A, Surrat P. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:529-530.
- ⁶¹ Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002;78:21-4.
- ⁶² Kales A, Caldwell AB, Cadieux RJ, Vela-Bueno A, Ruch L, Mayes S. Severe obstructive sleep apnea II: associated psychopathology and psychosocial consequences. *J Chronic Dis* 1985; 38(5):427-434.
- ⁶³ Reynolds CF, Kupfer DJ, Mc Eachron AB, Taska LS, Sewitch DE, Coble PA. Depressive psychopathology in male sleep apneics. *J Clin Psychiatry* 1984; 45(7) 278-290.
- ⁶⁴ Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC: The sleep apnea syndrome. *Ann Rev Med* 1976; 27:465-484.
- ⁶⁵ Series F, Kimoff RJ, Morrison D, Leblanc MH, Smilovitch M, Howlett J, Logan AG, Floras JS, Bradley TD. Prospective evaluation of nocturnal oximetry for detection of sleep-related breathing disturbances in patients with chronic heart failure. *Chest* 2005;127:1507-14.
- ⁶⁶ Stoohs R, Guilleminault C - MESAM 4: An Ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1992;101:1221-27.
- ⁶⁷ He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth t. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea, experience in 384 patients. *Chest* 1988; 14:94-99.
- ⁶⁸ Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients: mortality. *Chest* 1988; 94:1200-1204.
- ⁶⁹ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM.. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163: 19–25.
- ⁷⁰ Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004; 109:951–957.

-
- ⁷¹ Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-years follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97:27-32.
- ⁷² Plante GE. Sleep and vascular disorders. *Metabolism*. 2006;55 Suppl 2:S45-9.
- ⁷³ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
- ⁷⁴ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
- ⁷⁵ Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes; in Guilleminault C, Dement WC (eds): *Sleep Apnea Syndromes*. New York, Liss, 1978; pp1-12.
- ⁷⁶ Krieger J, Apprill M, Lampert E, Weitzenblum E, Ratomaharo. Pulmonary hypertension, hypoxemia, and hypercapnia in obstructive sleep apnea. *Chest* 1989; 96:729-737.
- ⁷⁷ Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
- ⁷⁸ Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52:490-494.
- ⁷⁹ Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. *Am J Med* 1982; 73:317-321.
- ⁸⁰ Saito T, Yoshikawa T, Sakamoto Y, Tanaka K, Inoue T, Ogawa R. Sleep apnea in patients with acute myocardial infarction. *Crit Care Med*. 1991;19(7):938-41.
- ⁸¹ Brown DL. Sleep disorders and stroke. *Semin Neurol*. 2006;26(1):117-22.
- ⁸² Shepard JW. Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 1990; 65:1250-59.
- ⁸³ Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7:35-51.
- ⁸⁴ Barceló A, Barbé F. Oxidative stress and sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arch Bronconeumol*. 2005;41(7):393-9
- ⁸⁵ Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnoea and nocturnal angina. *Lancet* 1995; 345: 1085-1087.

-
- ⁸⁶ Peled N, Abinader EG, Pillar G, Sharif D, Lavie P. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1744-1749.
- ⁸⁷ Hanly P, Sasson Z, Zuberi N, Lunn K. ST-segment depression during sleep in obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1993; 71: 1341-1345.
- ⁸⁸ Scharf SM, Graver LM, Balaban K. Cardiovascular effects of periodic occlusions of the upper airways in dogs. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 321-329.
- ⁸⁹ Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
- ⁹⁰ Kimoff RJ, Makino H, Horner RL, Kozar LF, Lue F, Slutsky AS, Phillipson EA. Canine model of obstructive sleep apnea: model description and preliminary application. *J Appl Physiol* 1994;76:1810-7.
- ⁹¹ Parker JD, Brooks D, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Horner RL, Bradley TD, Phillipson EA. Acute and chronic effects of airway obstruction on canine left ventricular performance. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1888-96.
- ⁹² Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977;39:390-5.
- ⁹³ Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005;352:1206-14.
- ⁹⁴ Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2002;122:558-61.
- ⁹⁵ Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-52.
- ⁹⁶ Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1998;2:45-60.
- ⁹⁷ Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
- ⁹⁸ Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-5.

-
- ⁹⁹ Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19:2271-7.
- ¹⁰⁰ Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Resp J* 2003;21:241-7.
- ¹⁰¹ Pepperell JC, Davies RJ, Stradling JR. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2002 Jun;6(3):157-73.
- ¹⁰² Kimoff RJ, Makino H, Horner RL, Kozar LF, Lue F, Slutsky AS, Phillipson EA. Canine model of obstructive sleep apnea: model description and preliminary application. *J Appl Physiol* 1994;76:1810-7.
- ¹⁰³ Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-9.
- ¹⁰⁴ Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984;108:373-76.
- ¹⁰⁵ Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB - Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *An Intern Med* 1985;103:190-95.
- ¹⁰⁶ Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep Apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-88.
- ¹⁰⁷ Quan SF, Bersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future. Report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung Blood Institute. *Circulation* 2004; 109:951–957.
- ¹⁰⁸ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-36.
- ¹⁰⁹ Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG - Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1490-96
- ¹¹⁰ Zamarron-Sanz C, Ricoy-Galbaldon J, Gude-Sampedro F, Riveiro-Riveiro A. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Arch Med Res.* 2006 May;37(4):552-5.
- ¹¹¹ Ip MS, Tse HF, Lam B, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169(3):348-53
- ¹¹² Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant hypertension. *Sleep* 2001;24:721-5.

¹¹³ Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, et al. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004;125:112-7.

¹¹⁴ White WB, Larocca GM. Improving the utility of the nocturnal hypertension definition by using absolute sleep blood pressure rather than the "dipping" proportion. *Am J Cardiol* 2003;92:1439-41.

¹¹⁵ Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539–546.

¹¹⁶ Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, et al; Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit.* 2001;6:355-70.

¹¹⁷ Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens.* 2002;20(11):2183-9.

¹¹⁸ Dimsdale JE, Heeren MM. How reliable is nighttime blood pressure dipping? *Am J Hypertens.* 1998;11(5):606-9.

¹¹⁹ Chaves H, Campello de Souza FM, Krieger EM. The reproducibility of dipping status: beyond the cutoff points. *Blood Press Monit* 2005;10:201-5.

¹²⁰ Phillipson EA, Bowes G. Control of breathing during sleep. In: Cherniack NJ, Widdicombe JG, eds. *Handbook of Physiology*, section 3, The respiratory system, vol 2, Control of Breathing. Bethesda: American Physiological Society, 1986:649-89.

¹²¹ Morgan BJ, Crabtree DC, Puleo DS, Badr MS, Toiber F, Skatrud JB. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol.* 1996;80:1627-36.

¹²² Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Schmidt S, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Convenience of ambulatory blood pressure monitoring: comparison of different devices. *Blood Press Monit* 2005;10:239-42.

¹²³ Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of acceptability of and preferences for different methods of measuring blood pressure in primary care. *BMJ* 2002;325(7358):258-9.

¹²⁴ The Scientific Committee. Consensus document on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1990; 8:S135–S140.

¹²⁵ May O, Arildsen H. and Damsgaard E.M., The diurnal variation in blood pressure should be calculated from individually defined day and night times. *Blood Pressure* 1998; :7103–108.

-
- ¹²⁶ Taylor RS, Gamble G, McCowan L, North RA. Sleep effects on ambulatory blood pressure measurements in pregnant women. *Am J Hypertens* 2001;14:38-43.
- ¹²⁷ American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22(5):667-89.
- ¹²⁸ Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- ¹²⁹ Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T, Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996;19:382-387.
- ¹³⁰ Dimsdale JE, von Kanel R, Profant J, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Ziegler M. Reliability of nocturnal blood pressure dipping. *Blood Press Monit.* 2000;5(4):217-21.
- ¹³¹ Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens.* 2000;18(5):539-44.
- ¹³² Pickering TG, Kaplan NM, Krakoff L, Prisant LM, Sheps SG, Weber MA, et al. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens* 1996; 9:1-11.
- ¹³³ Rechtschaffen A, Kales AA. A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects. Washington, DC: Public Health Service, 1968.
- ¹³⁴ The Atlas Task Force. EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep.* 1992;15(2):173-84.
- ¹³⁵ Smith RP, Veale D, Pepin JL, Levy PA. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Med Rev.* 1998:69-92.
- ¹³⁶ Davies RJO, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993;74:1123-1130.
- ¹³⁷ Rees K, Spence DPS, Earis EJ, Calverley PMA. Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1016-1021.
- ¹³⁸ O'Driscoll DM, Morrell MJ. The interaction between respiratory and autonomic function during sleep-related changes in pharyngeal airway patency. *Auton Neurosci* 2005;120(1-2):18-25.

¹³⁹ Ali NJ, Davies RJO, Fleetham JA, Stradling JR. The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:1526–1532.

¹⁴⁰ Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994:786-805.

¹⁴¹ Loreda JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep* 2004;27(6):1097-103.

¹⁴² Bombelli M, Sega R, Facchetti R, et al. Prevalence and clinical significance of a greater ambulatory versus office blood pressure ('reversed white coat' condition) in a general population *J Hypertens* 23:513–520 13.

¹⁴³ Dimsdale JE, Coy TV, Ancoli-Israel S, Clausen J, Berry CC. The effect of blood pressure cuff inflation on sleep. A polysomnographic examination. *Am J Hypertens* 1993;6(10):888-91.



ANEXOS

Anexo 1. Dados antropométricos dos participantes do estudo.

	SEXO	IDADE	PESO	ALTURA	IMC
1	F	43	65	156	26,7
2	M	35	114	175	37,2
3	F	49	90	163	33,9
4	M	48	99	196	25,8
5	M	59	83	173	27,7
6	M	46	98	185	28,6
7	M	56	88	174	29,1
8	M	45	84	167	30,1
9	M	50	65	158	26
10	M	50	107	184	31,6
11	F	52	103	156	42,3
12	M	31	84	176	27,1
13	M	67	135	178	42,6
14	F	41	91	162	34,7
15	F	70	65	160	25,4
16	M	42	89	179	27,8
17	M	36	103	178	32,5
18	M	50	97	177	31
19	F	57	83	164	30,9
20	M	49	68	175	22,2
21	M	37	82	167	29,4
22	M	26	79	175	25,8
23	F	52	104	154	43,9
24	M	42	75	170	26
25	M	31	102	169	35,7
26	M	37	100	188	28,3
27	M	42	80	175	26,1
28	M	48	74	173	24,7
29	M	49	83	177	26,5
30	M	39	115	171	39,3
31	M	52	100	169	35
32	M	34	96	176	31
33	M	32	103	176	33,3
34	M	27	87	168	30,8
35	M	33	82	182	24,8
36	M	58	93	173	31,1

Anexo 2. Medidas de pressão arterial no consultório e na MAPA

	PRESSÃO ARTERIAL								SONO NA MAPA
	CONSULTÓRIO		DIA		NOITE		SONO		%E-SONO
	SIST	DIAS	SIST	DIAS	SIST	DIAS	SIST	DIAS	
1	115	90	88	136	120	75			0%
2	135	85	86	143	138	81	136	77	21%
3	120	80	79	122	120	77	108	64	33%
4	140	90	94	132	108	70	102	65	33%
5	141	85	95	141	123	63	115	63	33%
6	110	85	96	144	126	79	120	79	36%
7	135	95	97	138	127	77	132	77	36%
8	140	80	73	115	121	65	125	68	38%
9	140	90	86	125	115	73	109	69	38%
10	125	75	73	126	118	58	114	55	40%
11	140	80	83	137	115	65	113	62	47%
12	140	90	86	133	122	68	116	61	50%
13	140	95	96	137	119	79	112	72	50%
14	135	85	83	122	112	72	110	67	54%
15	127	85	80	117	111	70	108	67	54%
16	130	80	87	168	141	70	137	71	55%
17	150	80	95	145	142	87	143	85	60%
18	132	85	78	120	106	74	106	66	60%
19	120	80	81	126	113	70	111	69	64%
20	140	80	71	119	120	66	119	65	67%
21	110	70	63	111	90	49	84	44	69%
22	134	83	80	136	115	58	112	53	69%
23	155	100	85	149	122	55	120	52	73%
24	160	100	90	135	125	83	121	80	79%
25	100	70	77	110	95	65	95	65	79%
26	120	80	84	144	144	73	143	72	80%
27	130	90	87	129	108	74	107	73	80%
28	120	80	84	124	111	63	109	65	80%
29	140	100	79	118	122	84	119	82	81%
30	130	85	93	143	115	70	109	64	85%
31	150	100	84	135	113	70	111	68	92%
32	120	85	80	119	112	70	113	70	92%
33	160	75	88	136	131	81	129	80	93%
34	120	75	85	130	122	70	120	67	93%
35	140	90	71	116	113	71	110	69	93%
36	120	85	78	126	114	62	114	62	100%

Pressão arterial sistólica (SIST) e diastólica (DIAS) no consultório, Pressão arterial observada na MAPA durante o dia, a noite, e no sono dos 36 indivíduos. %E-SONO: percentagem de medidas da MAPA observadas durante o sono.

Anexo 3. Medidas de pressão arterial noturna, individualizando a PA do sono e o cálculo da diferença entre as duas medidas, ordenadas pela percentagem de medidas em e-sono.

PA NOTURNA PA SONO DIFERENÇA N-S %E-SONO

	SIST	DIAST	SIST	DIAST	N-Ss	N-Sd	
1	120	75					0%
2	138	81	136	77	2	4	21%
3	120	77	108	64	12	13	33%
4	108	70	102	65	5,6	4,8	33%
5	123	63	115	63	8,4	0,4	33%
6	126	79	120	79	6,4	-0,2	36%
7	127	77	132	77	-5	0,4	36%
8	121	65	125	68	-3,5	-3	38%
9	115	73	109	69	6	4,2	38%
10	118	58	114	55	4	3	40%
11	115	65	113	62	2,4	3	47%
12	122	68	116	61	5,9	6,6	50%
13	119	79	112	72	6,6	6,7	50%
14	112	72	110	67	2,4	5	54%
15	111	70	108	67	3	3	54%
16	141	70	137	71	4,3	-0,8	55%
17	142	87	143	85	-1	1,8	60%
18	106	74	106	66	-0,1	8	60%
19	113	70	111	69	1,7	0,7	64%
20	120	66	119	65	0,6	0,7	67%
21	90	49	84	44	6	5	69%
22	115	58	112	53	2,7	4,7	69%
23	122	55	120	52	2,4	3,3	73%
24	125	83	121	80	3,5	3,4	79%
25	95	65	95	65	0,3	0,1	79%
26	144	73	143	72	0,8	1,5	80%
27	108	74	107	73	1,3	1,3	80%
28	111	63	109	65	2,5	-2,3	80%
29	122	84	119	82	2,8	2,2	81%
30	115	70	109	64	6	5,5	85%
31	113	70	111	68	2	2,3	92%
32	112	70	113	70	-0,6	0,2	92%
33	131	81	129	80	2,4	1,2	93%
34	122	70	120	67	1,9	3	93%
35	113	71	110	69	3,1	1,6	93%
36	114	62	114	62			100%

PA noite: sistólica e diastólica, PA sono: sistólica e diastólica Diferença S-N (diferença da PA sono e PA noite): S-Ns: diferença da PA sistólica da noite e do sono S-Nd: diferença da PA diastólica da noite e do sono.

Anexo 4. Variáveis da polissonografia estudadas nos 36 indivíduos

	TTL (min)	TTD (min)	ES (%)	LAT E2 (min)	DESP B (n)	SOL (%)	REM (%)
1	477	437	92	7	41	10	14
2	465	391	84	16	294	21	6
3	487	434	89	20	84	24	15
4	483	365	76	26	104	17	17
5	474	369	78	35	131	18	22

6	337	244	72	16	56	19	4
7	460	395	85	11	476	3	15
8	476	420	88	28	146	9	19
9	469	379	81	17	198	21	15
10	465	298	64	98	177	14	12
11	480	241	50	65	14	14	11
12	488	394	81	38	160	21	20
13	517	475	92	12	666	0	5
14	481	371	77	9	35	16	11
15	460	352	77	21	40	18	14
16	435	346	80	35	344	0	19
17	487	284	58	30	28	7	1
18	486	313	64	10	289	3	13
19	464	422	91	3	130	14	16
20	482	414	86	12	141	7	15
21	466	444	95	8	78	14	22
22	467	411	88	20	184	18	18
23	442	319	72	68	386	14	8
24	489	380	78	43	95	6	15
25	458	439	96	9	440	0	13
26	492	446	91	9	410	7	13
27	473	409	87	12	140	16	20
28	484	314	65	10	34	23	5
29	471	380	81	14	56	3	17
30	481	441	92	8	191	16	19
31	481	422	88	5	438	0	16
32	424	389	92	9	632	0	10
33	488	425	87	5	704	0	14
34	482	396	.	12	548	.	11
35	486	306	63	64	36	16	14
36	482	414	86	10	65	12	17
MÉDIA	471	380	81	23	222	11	14
DP	28	58	11	21	200	8	5

TTL (min): tempo total no leito; TTD: tempo total dormido; ES(%) :eficiência do sono;
LAT E2: latência ao estágio 2; DESP B: despertares breves; SOL(%): porcentagem
de estágio de ondas lentas; REM (%) porcentagem de sono com movimentos rápido dos olhos.

Anexo 6.

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (aprovado CEP HCPA nº 05-358)

Monitorização ambulatorial da pressão arterial e polissonografia em pacientes com síndrome das apnéias obstrutivas do sono.

INFORMAÇÃO: O estudo tem como objetivo analisar a influência dos despertares que são comuns durante a Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) e também na Síndrome das Apnéias Obstrutivas do Sono (SAOS) sobre a pressão arterial. Cada vez que uma pessoa desperta, o coração acelera e a pressão sobe. Isso pode estar causando erro nos milhares de exames de MAPA que são feitos diariamente no mundo inteiro. Nosso projeto pretende medir o possível erro causado pelos despertares na hora que o aparelho mede a pressão. Serão utilizados os dados da polissonografia que o(a) senhor(a) fará a pedido do seu clínico e, se o(a) senhor(a) for voluntário(a), se acrescentará o exame de MAPA, exame esse que não é realizado rotineiramente na avaliação da SAOS no laboratório do sono e que consiste em usar no braço direito o manguito do aparelho de pressão, durante 24 horas.

RISCOS E DESCONFORTOS: A MAPA não acarreta riscos adicionais na avaliação e no tratamento habitual da SAOS. Existirá apenas pequeno desconforto adicional, relacionado ao uso do manguito do aparelho de pressão no braço durante 24 horas para a realização da MAPA. Durante o dia, o manguito comprime o braço a cada 20 minutos para a medida da pressão arterial e a cada 30 minutos durante a noite. A qualquer momento o voluntário poderá encerrar o teste retirando o manguito e devolvendo o aparelho ao laboratório do sono. O voluntário corre também o risco de ter que repetir a polissonografia, se a MAPA interferir no seu sono de modo a prejudicar seu diagnóstico.

BENEFÍCIOS: Conhecer melhor as possíveis relações entre o sono e a hipertensão resultará em melhores critérios para o diagnóstico da hipertensão arterial sistêmica. A hipertensão é condição extremamente comum. Com a sua colaboração, não só os hipertensos a serem examinados no futuro, mas também os voluntários que participarem do estudo e seus familiares poderão ser beneficiados com as descobertas.

CONFIDENCIALIDADE: Os pesquisadores comprometem-se a zelar pelo sigilo e anonimato das informações contidas em prontuários e bancos de dados pesquisados e também a zelar pela fidedignidade dos resultados obtidos das análises.

CONTATO: Quaisquer dúvidas ou descontentamentos com relação à participação no estudo podem ser resolvidos diretamente com Dr. Denis Martinez na Clínica do Sono (Rua Eudoro Berlink 80 Porto Alegre RS ou pelo telefone nº 8402-7273).

VOLUNTARIEDADE E POSSIBILIDADE DE ABANDONO: A participação no estudo ocorre de forma voluntária, não havendo qualquer imposição à inclusão no mesmo. Aos pacientes que não desejarem participar do estudo fica assegurado um atendimento sem quaisquer restrições. Além disso, todo o participante pode em qualquer fase da pesquisa abandonar o estudo e vetar a utilização de seus dados.

CUSTOS ADICIONAIS: A participação no estudo não acarreta ônus adicionais ao voluntário ou ao seu plano de saúde. Se, por causa da interferência da MAPA no seu diagnóstico, for necessário repetir o exame, os custos correrão por conta do laboratório do sono.

NOVAS INFORMAÇÕES: Fica assegurado aos participantes o fornecimento das novas informações geradas ao longo do estudo.

ACEITACÃO:

() **CONCORDO** em participar do estudo "Monitorização ambulatorial da pressão arterial e polissonografia em pacientes com síndrome das apnéias obstrutivas do sono".

Nome: _____ Data: / /

Assinatura: _____

Sep 29, 2006

RE: BPMJ-2006-36R1, entitled "Awakenings change results of nighttime ambulatory blood pressure monitoring."

Dear Dr. Martinez,

I am pleased to inform you that your work has now been accepted for publication in Blood Pressure Monitoring. All manuscript materials will be forwarded immediately to the production staff for placement in an upcoming issue.

Thank you for submitting your interesting and important work to the journal.

With Kind Regards,

Dr William B. White
Editor
Blood Pressure Monitoring

Awakenings change results of nighttime ambulatory blood pressure monitoring.

Maria C. S. Lenz, MD, MSc
Denis Martinez, MD, PhD

Sleep Clinic and Cardiology Unit
Hospital de Clínicas, UFRGS, Porto Alegre, Brazil

Running title: Effect of awakenings on nighttime ABPM.

Dr. Lenz was recipient of a student grant from the Brazilian government agency CAPES.
Project partly supported by a research grant from FIPE - Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

ABSTRACT

Objective: Investigate the effect of distinguishing nighttime and sleep on nocturnal blood pressure results in ambulatory blood pressure monitoring (ABPM).

Methods: We recruited 36 patients, 29 male, with suspected OSAHS attending a sleep clinic for diagnostic polysomnography (PSG) and who agreed to wear a Spacelabs 90207 ABP monitor during PSG. Their mean age was 45 ± 11 years; body mass index (BMI), 30.8 ± 5.4 kg/m²; apnea-hypopnea index (AHI), 35 ± 29 AH/h; 13 had history of hypertension. A microphone attached to

the ABP monitor recorded its sounds in the polygraph and allowed to classify each ABPM measurement as being made in electrographically-determined wake (e-wake) or sleep state (e-sleep).

Results: Patients were asleep during (mean±SD) 61±24% (range 0 to 100%) of the 14±1 nighttime BP measurements. Systolic and diastolic ABPM readings were significantly higher during e-wake (121±12 / 73±9 mmHg) than during total nighttime (119±11/70±8 mmHg) and e-sleep (116±13 / 68±9 mmHg). Based on nighttime measurements 22 patients (61%) had nocturnal hypertension. Based on measurements made during e-sleep, nocturnal hypertension was diagnosed in 12 patients (33%; chi-square= 5.54; p= 0.018). A multiple linear regression model showed that the percentage of measurements made in e-sleep was the only variable that significantly explained the difference between nighttime and e-sleep BP figures, when controlling for gender, age, BMI, AHI, and lowest SaO₂.

Conclusion: During ABPM, nighttime BP readings are higher than during e-sleep and this changes dipping and nocturnal hypertension classification.

Keywords: Ambulatory blood pressure monitoring, sleep, nocturnal hypertension, nocturnal blood pressure dipping, sleep apnea.

INTRODUCTION

Diagnosis of hypertension is based on arterial blood pressure (BP) values measured during daytime hours. Nocturnal hypertension [1] or a decreased dipping in blood pressure measured at night are better related to consequences and prognosis of hypertensive disease than daytime measurements.[2, 3] Individuals considered non-dippers (<10% reduction from daytime BP level) show increase in cardiovascular risk even if they do not have hypertension.[4]

There is considerable controversy on the reproducibility of nocturnal dipping attributed to problems in the definition of sleep. Dimsdale and Heeren, in 1999, reported that ABPM (ambulatory blood pressure monitoring) performed at home and in-hospital provide different degrees of dipping, without significant correlation.[5] The authors, however, do not mention sleep in their results and the role of distinct sleep qualities either at home or in-hospital cannot be recognized from their report.

One controversial point in determining dipping is the choice of a cutoff point of 10%. The same absolute dip, for instance, 15 mmHg, can reach the 10% threshold if daytime ABPM is 130 mmHg, but not if it is 160 mmHg. Chaves et al. found adequate reproducibility of

dipping. [6] They, however, consider that the phenomenon can be better explained by dipping percentage than by dipper and non-dipper classification through selection of an arbitrary cutoff point.

Arousal from sleep increases ventilation, heart rate, and blood pressure.[7, 8] Studies on the acceptability of ABPM found that the method's main negative aspect is sleep disturbance.[9, 10] ABPM standardization considers BP records from 10 PM to 7 AM as in sleep. [11] This can be physiologically incorrect if the person awakens during the measurement. Adapting the data collection program to the patient's actual sleep schedule improves diagnostic accuracy.[12, 13] The problem remains, however, in identifying the imprecision of a given measurement, since it can be taken either during sleep or during a period of wakefulness induced by cuff inflation or by chance alone.

Sleep disordered breathing (SDB) is defined as more than 5 apneas/hypopneas per hour of sleep. Obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome (OSAHS) is the combination of SDB and a symptom of disturbed sleep, usually sleepiness.[14] An episode of SDB is usually followed by an arousal from sleep to restore breathing in a frequency that can exceed one arousal per minute.

Sleep apnea is a recognized risk factor for hypertension [15] and patients with OSAHS are non-dippers more often than controls.[16] It is, however, possible that what is being reported as non-dipping in SDB patients may represent the effect of a respiratory arousal from sleep coinciding with the moment the cuff is inflated. If a respiratory arousal is prolonged by stimuli originating from the ABPM measurement, continuing for more than 15 seconds of wakefulness, it will be classified as an awakening and the measurement should not be considered as true "sleep BP".

Considering the repetitive respiratory arousals observed in patients with OSAHS, these individuals constitute an interesting model to scrutinize the effect of awakenings on ABPM and on diagnostic accuracy for nocturnal dipping and nocturnal hypertension. Data on simultaneous ABPM and polysomnography (PSG) have been described in previous studies [17, 18], but there is insufficient information on the importance of determining BP based on nighttime hours alone or based on electrographically-determined sleep (e-sleep) and wakefulness (e-wake).

To advance the question of the relevance of "correcting" nighttime ABPM measurements for actual e-sleep we devised a system to determine precisely the moment of ABPM activity on PSG to allow such correction.

To test the hypothesis that nighttime blood pressure is higher than electrographically-determined sleep blood pressure we studied the results from ABPM in 36 patients with OSAHS during simultaneous PSG, with record of the exact moment of BP measurement.

METHODS

Patients

We recruited 36 consecutive patients, all with suspected OSAHS (Table 1), attending an university-affiliated sleep clinic for diagnostic PSG, and agreeing to participate in the study by wearing an ABP monitor during the PSG. Patients were instructed to maintain their usual activities and habits before and during PSG and ABPM, including smoking habits. Sixteen were non-smokers, 15 ex-smokers, and 5 smokers. Twenty-four individuals had excessive daytime sleepiness as indicated by a score > 10 in the Epworth sleepiness scale. Thirteen patients (36%) had a history of hypertension, five were taking medication for hypertension (2 patients, diuretic only; 1 patient, ACE inhibitor only; 1 patient, diuretic plus beta-blocker; 1 patient, diuretic plus ACE inhibitor) that was tapered off three days before PSG. A longer washout period was judged unjustifiable by the ethics committee. Eighteen subjects (50%) had systolic BP > 139 mmHg or

diastolic BP > 89 mmHg at the sleep clinic, during the last medical consultation before the PSG, taking into account the lowest of two measurements.

Subjects were excluded if they presented another chronic ailment (cancer, heart failure, recent episode of coronary or cerebral vascular disease, psychiatric disorders, and abuse of alcohol or drugs) or were taking medications that affected sleep or blood pressure.

The research protocol and the informed consent form were approved regarding ethical and methodological aspects by the Ethics Committee in Research Procedures of Hospital de Clinicas de Porto Alegre, accredited by the Brazilian National Research Committee, and registered at the Office for Human Research Protection (OHRP-USDHHS) as an Institutional Reviewing Bureau (IRB 00000921). The study was conducted according to the principles declaration of Helsinki and local laws and regulations.

Blood pressure measurements

ABPM was done with a Spacelabs 90207 monitor (Redmond, WA, USA) programmed to take measurements each 20 minutes from 7 AM to 11 PM and each 30 minutes from 11 PM to 7 AM. Arm perimeter was measured with a metric tape and the cuff size selected accordingly.[19]

A microphone was attached to the ABP monitor, before lights out, to record the characteristic sounds of its activity in one channel of the polygraph.

After 24 hours of ABPM, the monitor was returned and each BP measurement from the ABPM report classified in daytime and nocturnal BP, being the latter divided into two categories: e-wake or e-sleep, following PSG data interpretation. E-sleep BP readings were further classified as in rapid eye movement sleep (REM) and Non-REM sleep. ABPM readings during each state were added and the resulting means employed to represent each individual's state specific BP.

We defined nighttime dipping as percent decrease from daytime to nighttime systolic and diastolic ABPM and sleep dipping as the percent decrease from daytime to e-sleep systolic and diastolic ABPM. We considered dippers the ones whose systolic or diastolic ABPM dropped 10% or more from daytime to nighttime or from daytime to e-sleep. We defined office hypertension as BP > 139/89 mmHg, daytime hypertension as ABPM > 135/85 mmHg, and nighttime hypertension as ABPM > 120/70 mmHg.

The most important variable for the analyses in the present study was the difference between ABPM readings obtained during nighttime and ABPM values measured during e-sleep. Nighttime value is the clinical practice standard taken from the mean of all measurements made between 11PM and 7AM. We calculated the difference, nighttime minus e-sleep, for systolic (N-Ss) and diastolic BP (N-Sd). It is worth noting that nighttime-sleep difference is not the same as sleep-wake difference.

Sleep analysis

Polysomnography was recorded from 11 PM to 7 AM in a polygraph (BrainNet, EMSA, Rio de Janeiro, Brazil) consisting of electroencephalogram (EEG; C3-A2 and C4-A1), right and left electrooculogram, electromyogram (EMG) of submental and right and left anterior tibialis muscles, and electrocardiogram. Sleep efficiency was calculated as total sleep time divided by total procedure time (or total time in bed) in percentage (%SE). In addition, we calculated percentages of REM sleep (%REM), slow wave sleep (%SWS), and wakefulness after sleep onset (%WASO). Respiratory parameters were assessed by inductance plethysmography (Respirace, AMI, NY) with thoracic and abdominal sensors, calibrated using isovolume maneuver, and by semi-quantitative nasal airflow measured with a pressure transducer connected to a nasal cannula. A pulse oximeter with a finger probe was used to continuously measure arterial oxyhemoglobin saturation (BCI, Smiths Medical PM, WI). Body position and

movements were detected by position sensor and by video monitoring. All recordings were stored on a computer system and scored in 30-second epochs, by trained technicians, following standard rules.[14, 20]

Arousal and awakening definitions

Arousal was defined as a transient alpha EEG activity lasting 3 seconds or longer, preceded by at least 10 seconds of sleep. In REM sleep, an arousal had to be accompanied by increase in submental EMG activity. An awakening was defined as appearance of alpha waves and increase in EMG for 15 seconds or longer, preceded by at least 10 seconds of sleep. If an awakening occurred in the epoch elapsing from the beginning to the end of the ABP monitor recordable activity (typically, 30 to 60 seconds), the ABPM reading was classified as in e-wake; if only an arousal was seen, the reading was classified as in e-sleep. We calculated the percentage of ABPM readings during which the patient was in e-sleep (%E-SLEEP) to standardize the effect of sleep-wake state, since the number of ABPM readings varied among individuals.

Statistical analysis

We expressed data as mean±standard deviation (SD). The difference between the average obtained during nighttime and e-sleep, for systolic (N-Ss) and diastolic BP (N-Sd), was compared using Student's paired t-test.

To compare systolic and diastolic blood pressure in daytime, nighttime sleep, and nighttime wake (in this comparison none of the measurements overlap), we utilized ANOVA for repeated measurements with Bonferroni correction. Pearson's r or Spearman's rho were employed to assess correlations. Chi-square test was used to compare proportions.

To model the impact of anthropometric factors, sleep quality, and respiratory events on N-Ss and N-Sd, multiple linear regression analysis was used with independent variables: gender, age, BMI, AHI, lowest SaO₂, and percent of nighttime ABPM measurements in e-sleep (%E-SLEEP).

Analyses were conducted using SPSS for Windows (SPSS, Chicago, IL). In all analyses, a probability of alpha error of less than 5% was considered significant.

RESULTS

All patients completed successfully the PSG with at least 6 hours of recording simultaneously with ABPM and slept at least 50% of the procedure time (Table 1). We obtained 14±1 nighttime ABPM measurements (range 10 to 17). During ABPM readings, we observed 6±4 awakenings during measurements. Patients were asleep during 61%±24% of the nighttime ABPM measurements; %E-SLEEP ranged from 0 to 100%.

Results of the ABPM are displayed in Table 2. ABPM values during REM and Non-REM sleep are almost identical. REM sleep ABPM is based in only 1.4±1.1 (range 0 to 4) readings.

Correlations

When we calculated correlation coefficients of ABPM values related to anthropometric and sleep variables, the only pair of variables that correlated significantly was BMI and systolic BP in e-sleep ($r= 0.463$; $p< 0.01$). AHI correlated only with N-Sd ($r= -0.441$; $p< 0.01$). %E-SLEEP correlated neither with AHI nor with SaO₂min. Sleepier patients, as evaluated by the Epworth Sleepiness Scale, tended to have less awakenings (Pearson's $r= -0.546$; $p= 0.016$).

Multivariate analysis

One patient had all BP measurements without awakening and one patient awakened in every measurement. These two cases could not have a difference between nighttime and e-sleep calculated. Consequently, we could only analyze N-Ss and N-Sd for 34 patients. Multiple linear regression showed that percentage of BP measurements in e-sleep (%E-SLEEP) is the only variable significantly correlated with N-Ss and N-Sd (Table 3). In the bivariate analysis, AHI correlated with N-Sd, but in multivariate analysis showed one of the lowest correlations, indicating that %E-SLEEP fully explains the relation. Angular coefficient B represents the effect of each independent variable on the dependent variable. The model intercept is 5 mmHg. Considering %E-SLEEP, a B of -0.05 for difference in systolic and diastolic BP means that, for every 20% reduction in %E-SLEEP (3 awakenings in a typical 15 ABMP measurements night), 1 mmHg should be subtracted from the intercept. When 100% of the nighttime readings are in e-sleep, the difference between nighttime and e-sleep, obviously, is zero. When 100% of the readings are in e-wake, or 0% in e-sleep, the difference is 5 mmHg, the intercept.

Daytime hypertension

Five (28%) of the 18 cases with office hypertension had normal daytime ABPM, or “white-coat hypertension”. Six (33%) of the 18 cases with normal office BP had daytime ABPM > 135/85 mmHg, or “masked hypertension”.

Nocturnal hypertension

Based on nighttime measurements 22 patients (61%) had nighttime ABPM > 120/70 mmHg or nocturnal hypertension; based on measurements made during e-sleep, nocturnal hypertension was diagnosed in 12 patients (33%; chi-square= 5.54; p= 0.018).

Dipping

Comparing dipping from daytime ABPM to the usual uncorrected nighttime ABPM and from daytime ABPM to the e-sleep corrected ABPM, the latter was significantly larger than the former for systolic ($9\pm 6\%$ versus $11\pm 8\%$; paired t-test, $p= 0.000$) and diastolic ABPM ($16\pm 9\%$ versus $18\pm 10\%$; paired t-test, $p= 0.000$). Calculating dipping from daytime ABPM to nighttime ABPM values, we classified 19 cases as systolic non-dippers and 9 as diastolic non-dippers (53% and 25%, respectively). Calculating dipping from daytime to e-sleep ABPM values, the number of non-dippers was reduced to 14 systolic non-dippers (40%; $p=0.28$) and five diastolic non-dippers (14%; $p= 0.26$).

We compared systolic and diastolic, nighttime and e-sleep dippers with non-dippers and found no difference in the means of all-night sleep quality measures such as %SE, %REM, %SWS, %WASO and total number of arousals as well as in the variables reflecting OSAHS severity as AHI and percentage of time in apnea. Lowest SaO₂, however, is different between the 21 cases that were systolic dippers to e-sleep and the 14 cases of systolic non-dippers to e-sleep ($78\pm 10\%$ versus $68\pm 13\%$; $t= 2.33$; $p= 0.026$).

DISCUSSION

The present experiment found significant difference in nighttime ABPM results when using two different classification strategies. Detecting electrographically-determined sleep at the exact moment of cuff inflation by a microphone record in the polysomnography changes nighttime ABPM and the classification of dipping and nocturnal hypertension. The results have shown that the percentage of BP measurements in e-sleep, or %E-SLEEP, correlates with the difference between nighttime ABPM readings and e-sleep ABPM values in patients with OSAHS. This correlation resists multivariate analysis, controlling for gender, age, BMI, AHI, and lowest SaO₂. It represents an initial step, indicating that to record cuff inflation in the PSG

may improve the understanding of nighttime BP physiology. Further research, including larger number of subjects, other populations, and comparisons with control groups, will be necessary before a conclusion is reached.

We showed that the diagnostic ability of the ABPM may be impaired by awakenings. However, a more refined understanding about the effects of sleep on BP control and ABPM is necessary before a settlement can be reached on the epidemiologic and clinical meaning of correcting nocturnal blood pressure monitoring for awakenings. The present results are hypothesis-generating and cannot be generalized.

In the present study, nighttime ABPM showed a 12 mm Hg circadian-dependent and sleep-state-independent fall in systolic BP from daytime values. This fall may be sufficient for epidemiological purposes. When individuals are involved, however, the 5 mm Hg difference we found from fully e-wake to fully e-sleep ABPM could change both diagnosis and treatment.

One possible clinical implication of our findings is currently under investigation in our laboratory. A questionnaire collects the patient's estimate of the number of measurements perceived as in wake state during the night. Dimsdale et al. [21] have shown that subjects recall as much as 58% of the ABPM readings. Hopefully, in the future, from the number of perceived awakenings in the patient's sleep report, the specialist interpreting the ABPM may be able to calculate a correction factor for nighttime BP figures.

The premises that lead us to recruit OSAHS patients in the present study to obtain more awakenings due to ABPM were proven false. In our sample, sleepier subjects had significantly less awakenings as reflected by a correlation coefficient of 0.49 ($p=0.04$). Our hypothesis that patients with OSAHS, due to respiratory arousals, could have falsely high nighttime BP because of most measurements being in wake state did not take into account that OSAHS patients are sleepier. Retrospectively, we speculated if the effect of cuff inflation causing awakenings could be more noticeable in patients with insomnia. Nevertheless, the seven cases with symptoms of insomnia had less awakenings during the measurements than the remaining non-insomniacs (31% vs. 41%; $p=0.35$) even though they have slept less, showed by a significantly lower sleep efficiency (72% vs. 83%; $p=0.014$). Our data do not support the proposition that non-dipping is reported in higher frequency in OSAHS due to the respiratory arousals.

Transitory BP elevations in patients with sleep-disordered breathing have at least three possible mechanisms: arousal, hypoxemia, and more negative inspiratory pressure. Arousals from sleep are associated with sudden increases in sympathetic tone and in systemic blood pressure [22-24]. Hypoxemia leads to peripheral vasoconstriction [25] but does not account entirely for this phenomenon since increases in blood pressure are seen during an apnea even when hypoxemia is prevented by oxygen administration [26]. Large intrathoracic pressure swings due to airway occlusion may affect venous return and stroke volume, inducing blood pressure changes [27]. This set of information and the results of the present study support the concept that awakenings cause acute transient increases in blood pressure, which are measurable when sleep-wake state of individual ABPM readings are identified.

Despite the functional meaning and circulatory impact of respiratory arousals, AHI and lowest SaO₂ did not bear correlation with the difference between nighttime and e-sleep ABPM, for N-Ss and N-Sd. AHI and lowest SaO₂, two potential confounders, were controlled in the linear regression without impairing model significance. The effect, however, of SaO₂ during an apnea occurring during each individual ABPM measurement could have been measured in order to quantify the BP response to hypoxia if it were occurring during an ABPM reading. Systolic e-sleep dippers and non-dippers had largely different lowest SaO₂ (78% and 68%) and the more profound desaturations of the systolic non-dippers could explain their non-dipping status. Difficulties to develop a reliable method for estimating the response to SaO₂ variation during the ABPM measurement are several: 1) how to establish the circulatory delay to limit the period in which to make SaO₂ measurements; 2) how to determine the magnitude of the hypoxic stimulus to the peripheral chemoreceptor [28]; 3) how to calculate the co-influence of hypercapnic stimulus during an apnea. Administration of oxygen would constitute an interesting way of controlling for the effects of hypoxia. Because these problems were beyond the scope of the present study, we were unable to control this confounder.

Considering the present results, one could interpret the data reported by Dimsdale and Heeren [5] of difference in dipping and lack of correlation in dipping when at home and in-hospital as reflecting differences in number of ABPM-related awakenings in each occasion. However, Loredó et al. [29] have not found difference in all-night sleep quality variables between dippers and non-dippers and our results agree with theirs. Bearing in mind the sleep-wake differences in results of individual ABPM readings, as we obtained in the present study, one can reason that it is not the overall sleep quality assessed by all-night sleep stage percentages that will change the dipping status but the sleep-wake state at the moment of cuff inflation. Therefore, the inexistence of data on sleep-wake state at each individual ABPM measurement is a limitation of Loredó et al.'s finding of no relation between sleep quality and BP dipping. The %E-SLEEP measured in the present study may be more appropriate than %REM, %SWS, %WASO or %SE when looking for sleep quality surrogates that explain the variability of ABPM results.

Since %E-SLEEP in this study does not correlate with the AHI, the concept of using patients with OSAHS as a model to obtain more awakenings was demonstrated to be wrong, in spite of respiratory arousal seeing originally as a possible source of awakenings. This could have been predicted from the data of a paper by Dimsdale et al. [21] that did not find difference in the number of arousals during ABPM between patients with and without apneas. Their study observed the effect of cuff inflation, using polysomnography to assess sleep at the time of ABPM readings. Although the authors did not report BP values, they reached a conclusion that we broadened in this study, that "it may not be at all accurate to state that these monitors measure BP during sleep." Interestingly, the authors classified arousals as associated to cuff inflation when they occurred in the minute following ABPM measurement. We, however, having a more consistent reference, were unable, in most occasions, to judge if the awakening was happening due to an apnea, due to cuff inflation, or by chance alone and decided not to analyze the possible source of awakening. This may be the object of future research.

Although our sample size was calculated to obtain 90% power to detect 4 and 2 mm Hg differences between nighttime and e-sleep systolic and diastolic blood pressure, the study group was not sized to establish the difference between percentages of cases diagnosed as non-dippers or nocturnal hypertension by one or another methodology since these differences were unknown. The data we obtained in the present study allowed us to estimate a sample size of 300 to show difference in the proportion of dipping from daytime to nighttime and to e-sleep. Nevertheless, taking e-sleep into account significantly reduces the prevalence of nocturnal hypertension and significantly increases the percentage of BP dipping. Even though the difference did not reach statistical significance in this small group, non-dipping proportions may be slightly overestimated in the literature.

Considering the small number of subjects studied and the peculiar sleep characteristics of OSAHS population, calculation of a correction factor from the data here presented is unjustifiable. Furthermore, the need for such correction is not yet established. Nevertheless, our results indicate a possible new setting for future research.

In the present study, we found that the precise documentation of awakenings changes the diagnostic classification of nighttime ambulatory blood pressure monitoring. This conclusion might not be confined to patients with sleep apnea since the apnea-hypopnea index and other measures of disturbed sleep did not correlate with the proportion of awakenings during ABPM measurements.

Table 1. Anthropometric, clinical and polysomnographic characteristics of the study subjects

	Mean±SD	Range
Gender (M/F)	(29/7)	
Age (years)	45±11	26-70
Body mass index (kg/m ²)	31±5	22-44
Epworth sleepiness scale	12±6	0-20
Apnea-hypopnea index (AH/h)	35±29	1-104
Time in apnea-hypopnea (%)	28±26	1-79
Lowest SaO ₂ (%)	73±13	41-90
Duration of polysomnography (min)	471±28	367-517

Total time asleep (min)	380±58	241-475
Latency to stage 2 (min)	23±21	3-98
Sleep efficiency (%)	81±11	50-96
Movement arousals	221±200	41-704
Stages 3-4 NREM sleep (%)	11±8	0-24
REM sleep (%)	14±5	1-22

Table 2. Mean and standard deviation of ambulatory blood pressure results

	Ambulatory blood pressure monitoring						
	Daytime	24-hour	Nighttime during polysomnography				
			Total	Awake	Asleep	NREM	REM
Patients (n)	36	36	36	35	35	35	31
ABPM readings (n)	45±2	59±2	14±1	6±4	8±3	7±3	1±1
Systolic BP (mmHg)	131±12 ^a	128±12	119±11	121±12 ^b	116±13 ^c	116±13	116±15
Diastolic BP (mmHg)	84±8 ^a	80±8	70±8	73±9 ^b	69±10 ^c	68±9	68±11

BP- blood pressure; REM rapid eye movement sleep, NREM- Non-REM sleep.
^{a, b, c} Different letters represent statistically significant difference between the means; tested by repeated measures ANOVA (p= 0.000; see methods)

Table3. Multiple linear regression to model the difference between nighttime and e-sleep blood pressure (n= 34)

	Difference in Systolic BP (N-Ss)				Difference in Diastolic BP (N-Sd)			
	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	Sig.	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	Sig.
	B	Std. Error	Beta		B	Std. Error	Beta	
Gender, male	.754	1.869	.095	.690	.355	1.655	.047	.832
Age. 1 yr	-.109	.054	-.354	.055	-.055	.048	-.188	.260
BMI. 1 kg/m ²	-.039	.141	-.066	.784	-.134	.125	-.236	.294
AHI. 1 AH/h	.04	.062	.336	.528	.02	.055	.179	.716

SaO2min. 1%	.006	.081	.022	.943	.038	.072	.149	.604
%E-SLEEP. 1%	-.05	.026	-.373	.044	-.05	.023	-.377	.029

BMI – body mass index; AHI – apnea-hypopnea index; SaO2min – lowest SaO2;
 %E-SLEEP – percentage of BP measurements made during electrographically-determined sleep.

REFERENCES

1. White WB, Larocca GM. Improving the utility of the nocturnal hypertension definition by using absolute sleep blood pressure rather than the "dipping" proportion. *Am J Cardiol* 2003;92:1439-41.
2. Staessen JA, Thijs L, Fagard R, O'Brien ET, Clement D, de Leeuw PW, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA* 1999; 282:539–546.
3. Staessen JA, Asmar R, De Buyzere M, Imai Y, Parati G, Shimada K, et al. Participants of the 2001 Consensus Conference on Ambulatory Blood Pressure Monitoring. Task Force II: blood pressure measurement and cardiovascular outcome. *Blood Press Monit.* 2001;6:355-70.
4. Ohkubo T, Hozawa A, Yamaguchi J, Kikuya M, Ohmori K, Michimata M, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with

-
- and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *J Hypertens*. 2002;20(11):2183-9.
5. Dimsdale JE, Heeren MM. How reliable is nighttime blood pressure dipping? *Am J Hypertens*. 1998;11(5):606-9.
 6. Chaves H, Campello de Souza FM, Krieger EM. The reproducibility of dipping status: beyond the cutoff points. *Blood Press Monit* 2005;10:201-5.
 7. Phillipson EA, Bowes G. Control of breathing during sleep. In: Cherniack NJ, Widdicombe JG, eds. *Handbook of Physiology*, section 3, The respiratory system, vol 2, Control of Breathing. Bethesda: American Physiological Society, 1986:649-89.
 8. Morgan BJ, Crabtree DC, Puleo DS, Badr MS, Toiber F, Skatrud JB. Neurocirculatory consequences of abrupt change in sleep state in humans. *J Appl Physiol*. 1996;80:1627-36.
 9. Westhoff TH, Straub-Hohenbleicher H, Schmidt S, Tolle M, Zidek W, van der Giet M. Convenience of ambulatory blood pressure monitoring: comparison of different devices. *Blood Press Monit* 2005;10:239-42.
 10. Little P, Barnett J, Barnsley L, Marjoram J, Fitzgerald-Barron A, Mant D. Comparison of acceptability of and preferences for different methods of measuring blood pressure in primary care. *BMJ* 2002;325(7358):258-9.
 11. The Scientific Committee. Consensus document on non-invasive ambulatory blood pressure monitoring. *J Hypertens* 1990; 8:S135-S140.
 12. O. May, H. Arildsen and E.M. Damsgaard. The diurnal variation in blood pressure should be calculated from individually defined day and night times. *Blood Pressure* 1998; :7103-108.
 13. Taylor RS, Gamble G, McCowan L, North RA. Sleep effects on ambulatory blood pressure measurements in pregnant women. *Am J Hypertens* 2001;14:38-43.
 14. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22(5):667-89.
 15. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
 16. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996;19:382-387.
 17. Dimsdale JE, von Kanel R, Profant J, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Ziegler M. Reliability of nocturnal blood pressure dipping. *Blood Press Monit*. 2000;5(4):217-21.
 18. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens*. 2000;18(5):539-44.
 19. Pickering TG, Kaplan NM, Krakoff L, Prisant LM, Sheps SG, Weber MA, et al. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *Am J Hypertens* 1996; 9:1-11.
 20. Rechtschaffen A, Kales AA. *A Manual of Standardized Terminology, Techniques, and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. Washington, DC: Public Health Service, 1968.
 21. Dimsdale JE, Coy TV, Ancoli-Israel S, Clausen J, Berry CC. The effect of blood pressure cuff inflation on sleep. A polysomnographic examination. *Am J Hypertens* 1993;6(10):888-91.
 22. Smith RP, Veale D, Pepin JL, Levy PA. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep Med Rev*. 1998:69-92.

-
23. Davies RJO, Belt PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993;74:1123–1130.
 24. Rees K, Spence DPS, Earis EJ, Calverley PMA. Arousal responses from apneic events during non-rapid-eye-movement sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1016–1021.
 25. O'Driscoll DM, Morrell MJ. The interaction between respiratory and autonomic function during sleep-related changes in pharyngeal airway patency. *Auton Neurosci* 2005;120(1-2):18-25.
 26. Ali NJ, Davies RJO, Fleetham JA, Stradling JR. The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:1526–1532.
 27. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994:786–805.
 28. McClean PA, Phillipson EA, Martinez D, Zamel N. Single breath of CO₂ as a clinical test of the peripheral chemoreflex. *J Appl Physiol*. 1988;64(1):84-9.
 29. Loreda JS, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep* 2004;27(6):1097-103.