

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES  
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA EM SONO  
HOSPITAL DE CLINICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE CARDIOLOGIA - AMBULATÓRIO DE HIPERTENSÃO

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

**ADESÃO AO TRATAMENTO  
ANTI-HIPERTENSIVO EM SERVIÇO AMBULATORIAL:  
QUAL A INFLUÊNCIA DA APNEIA DO SONO?**

CAMILA GOSENHEIMER RIGHI

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

PORTO ALEGRE  
2013

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL  
FACULDADE DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES  
LABORATÓRIO INTERDISCIPLINAR DE PESQUISA EM SONO  
HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE  
SERVIÇO DE CARDIOLOGIA - AMBULATÓRIO DE HIPERTENSÃO

**ADESÃO AO TRATAMENTO  
ANTI-HIPERTENSIVO EM SERVIÇO AMBULATORIAL:  
QUAL A INFLUÊNCIA DA APNEIA DO SONO?**

*Dissertação de Mestrado apresentada  
ao Programa de Pós-Graduação em  
Ciências da Saúde: Cardiologia e  
Ciências Cardiovasculares da  
Universidade Federal do Rio Grande do  
Sul para obtenção do título de Mestre.*

CAMILA GOSENHEIMER RIGHI

ORIENTADOR: PROF. DR. DENIS MARTINEZ

PORTO ALEGRE  
2013

## **AGRADECIMENTOS**

*Ao meu orientador, exemplo de cientista, Professor Dr. Denis Martinez, obrigada pelo apoio constante e incentivo na busca incessante do aprimoramento intelectual. A lição, no entanto, mais importante é de que esse aprimoramento deverá ter como foco significantes desvios padrão distante de uma média ou de uma “condição mediana”. O alcance dessa meta, porém, deve ser mantido pelo esforço necessário para não cair no efeito da regressão à média. O empenho deverá contemplar a soma de esforços, agregando equipes de trabalho, fazendo nosso melhor e levando adiante nossas conquistas para contribuirmos com o quebra-cabeça infinito, chamado ciência.*

*À minha família agradeço, pelo apoio e incentivo incondicional e entendimento pelos momentos familiares nos quais não pude estar presente, em prol do meu crescimento intelectual, inclusive à Geni que esteve presente em tempo integral atenta à minha criação.*

*A todos os funcionários e professores integrantes do Programa de Pós-Graduação das Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares/UFRGS, pela competência e incentivo que tornou muitas vezes as dificuldades mais amenas.*

*Em especial as professores Miguel Gus, Sandro Cadaval, Leila Beltrami Moreira, Sandra Costa Fuchs, Flávio Danni Fuchs e Jeruza Lavanholi Neyeloff pelo apoio e tempo dedicado à orientação do artigo e da dissertação.*

*Aos funcionários da unidade de métodos não invasivos pela contribuição com o direcionamento e orientações aos pacientes quando estes nos procuravam para obter informações e, também por abrir as portas do setor quando nos esquecíamos do horário e ficávamos trabalhando chaveados no local até nove ou dez horas da noite.*

*Aos meus colegas do grupo de pesquisa LIPES (Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono) pela ajuda mútua na produção de conhecimento científico. Aos acadêmicos e bolsistas de iniciação científica pela colaboração em diversas etapas da pesquisa.*

*Aos meus amigos pelo companheirismo e pelas palavras nas quais me transmitiram sua amizade, confiança e apoio na persistência dos meus objetivos.*

*Ao Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação (GPPG) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pela organização e informações necessárias para a condução das diferentes etapas da pesquisa.*

*A todos os professores da escola de enfermagem da UFRGS que me proporcionaram uma boa base para seguir adiante na busca de conhecimento científico e, principalmente aqueles que me provocaram a curiosidade científica.*

*Às instituições de fomento à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por acreditarem e incentivarem na concretização das pesquisas.*

**Sumário**

ABREVIATURAS.....	7
LISTA DE LEGENDA DAS TABELAS E FIGURAS.....	8
Legenda das tabelas e figuras da revisão de literatura .....	8
Legenda das tabelas e figuras do artigo em inglês .....	10
RESUMO .....	11
REVISÃO DE LITERATURA.....	12
Introdução.....	12
Hipertensão.....	13
Diagnóstico.....	24
Tratamento.....	27
Adesão ao Tratamento Anti-hipertensivo.....	32
Apneia Obstrutiva do Sono.....	45
Sono.....	45
Apneia do Sono.....	47
Apneia e Consequências Cardiovasculares .....	54
Apneia e Desempenho Cognitivo.....	59
Diagnóstico.....	61
Tratamento.....	64
HIPÓTESE CONCEITUAL.....	65
HIPÓTESE OPERACIONAL.....	66

OBJETIVOS.....	66
Objetivo geral.....	66
Objetivos específicos.....	66
REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	67
ARTIGO EM INGLÊS.....	83
ABSTRACT.....	84
BACKGROUND.....	85
METHODS.....	86
Study variables.....	86
Statistical Analysis.....	87
RESULTS.....	88
DISCUSSION.....	90
ACKNOWLEDGMENTS.....	94
REFERÊNCIAS DO ARTIGO EM INGLÊS.....	97
APÊNDICES.....	102
Tabelas do Artigo em Inglês.....	102
Figuras do Artigo em Inglês.....	105
ANEXOS.....	108
Anexo I- Questionário de Memória Prospectiva e Retrospectiva.....	108
Anexo II- Questionário de Morisky de 4 itens.....	109
Anexo III- Questionário de Sonolência de Epworth.....	110
Anexo IV- Questionário STOP-BANG.....	111

## ABREVIATURAS

Índice de Apneia-Hipopneia = IAH

Intervalo de Confiança = IC

Razão de chances (Odds ratio) = OR

Índice de massa corporal = IMC

Pressão arterial = PA

Pressão arterial sistólica = PAS

Pressão arterial diastólica = PAD

MAPA = Monitoramento ambulatorial da pressão arterial.

MRPA = Monitoramento residencial da pressão arterial.

Escala de Adesão a Medicação de Morisky de quatro itens (Morisky Medication Adherence Scale) = Escala de Morisky de quatro itens.

Medicina Alternativa e Complementar = MAC

Escala de Sonolência de Epworth (do inglês Epworth Sleepiness Scale, ESS) = Escala de sonolência.

Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) = Apneia do sono

Questionário de memória prospectiva e retrospectiva (do inglês Prospective and Retrospective Memory Questionnaire – PRMQ) = Questionário de memória.

Questionário STOP-BANG (Acrônimo para: ronco (Snoring), cansaço (Tiredness), apneias observadas (Observed apneas), pressão arterial (Pressure), IMC (BMI), idade (Age), circunferência do pescoço (Neck circumference) e sexo masculino (Gender male) = STOP

Questionário de Berlim = QB

Sono com movimentos rápidos dos olhos (do inglês rapid eyes movement) = REM

Sono sem movimentos rápidos dos olhos (do inglês non-rapid eyes movement)= NREM

Pressão positiva contínua de via aérea (do inglês Continuous Positive Airway Pressure) = CPAP

## LISTA DE LEGENDA DAS TABELAS E FIGURAS

### **Legenda das tabelas e figuras da revisão de literatura**

Figura 1- Mortes projetadas por causas, todas as idades, Brasil, 2005.

Figura 2- Desigualdades regionais em gastos assistenciais de saúde com procedimentos cardiovasculares no Brasil, 2003.

Figura 3- Prevalência da pressão arterial elevada, mais de 25 anos, idade padronizada: ambos os sexos, 2008.

Figura 4- Prevalência da hipertensão arterial por regiões do Brasil, capitais, 2010.

Figura 5- Percentagem de indivíduos adultos com consciência, em tratamento e com controle da hipertensão: Estados Unidos, 2007-2010.

Figura 6- Controle da hipertensão ajustada para a idade e por faixa etária em adultos: Estados Unidos, 2009-2010.

Figura 7- Indivíduos adultos com consciência e em tratamento da hipertensão ajustado para a idade e por faixa etária: Estados Unidos, 2009-2010.

Figura 8- Impacto da pressão arterial normal alta no risco de doença cardiovascular.

Figura 9- Carga global de hipertensão atribuível aos fatores de risco relacionados à dieta e à inatividade física- % DALYs em cada sub-região.

Figura 10- Distribuição da pressão arterial sistólica antes e após intervenção para a redução.



Figura 11- Risco para desfechos adversos conforme idade, PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD)

Tabela 1- Definições e classificações dos níveis de pressão arterial de consultório (mm Hg).

Tabela 2- Definições de hipertensão por níveis de pressão arterial obtidas em consultório e fora do consultório.

Tabela 3- Pressão arterial obtida nos índios Yanomamo.

Tabela 4- Efeito de modificações no estilo de vida para prevenir e manejar a hipertensão.

Figura 12- Algoritmo de decisões na escolha do regime medicamentoso.

Figura 13- recomendações de combinações das classes de medicamentos anti-hipertensivos.

Tabela 5- Métodos para melhorar a adesão às recomendações médicas.

Figura 14- Traçados do eletroencefalograma e hipnograma nas quatro fases do sono.

Figura 15- Fluxo de ar na via aérea sem obstrução, com obstrução parcial e completa das vias aéreas.

Figura 16- Pressão crítica da via aérea em indivíduos normais, roncadores, com hipopneia e apneia.

Figura 17- Mecanismos envolvidos na promoção do colapso da faringe e os relacionados à manutenção da permeabilidade faríngea.

Tabela 6- Classificações da gravidade da apneia.

Tabela 7- Fatores de risco e mecanismos predisponentes para a apneia do sono.

Figura 18- Percentagem de pessoas com apneia do sono (IAH>5).

Figura 19- Horas de sono e razão de mortalidade em homens e mulheres.

Figura 20- Registro da atividade nervo simpática, respiração e da PA durante três minutos do estágio II do sono.

Figura 21- Registro da atividade nervo simpática durante a vigília em pacientes com apneia obstrutiva do sono e controles pareados.

Figura 22- Associação do índice de apneia-hipopneia e a prevalência de hipertensão resistente.

## **Legenda das tabelas e figuras do artigo em inglês**

Figure 1.Flow diagram of participant recruitment.

Table 1.Demographic and other characteristics of the whole sample and of the patients with poor and good adherence.

Table 2.Clinical characteristics of the whole sample and of the patients with poor and good adherence.

Figure 2.Comparison of the prevalence of snoring, tiredness, observed apneas, sleepiness, and prospective, retrospective and general memory impairment by adherence groups.

Figure 3.Results of the study.

Figure 4.Univariate analyses of each Morisky scale question with prospective-memory impairment and observed apneas.

## RESUMO

**Introdução:** Apneia obstrutiva do sono é causa identificável de hipertensão não controlada, de declínio cognitivo e de memória. Déficit cognitivo e de memória prejudicam a adesão à terapêutica medicamentosa. O presente estudo testa as hipóteses de que a apneia do sono prejudica a adesão ao tratamento anti-hipertensivo via déficit de memória e via sintomas de sonolência. A questão de pesquisa é avaliar se existe associação da apneia do sono com a má adesão ao tratamento medicamentoso. O objetivo é esclarecer essa possível associação.

**Métodos:** Estudo transversal realizado no ambulatório de hipertensão do hospital de Clínicas de Porto Alegre. 416 participantes adultos com hipertensão foram entrevistados antes de sua consulta de seguimento. A adesão ao tratamento foi avaliada pelo questionário de Morisky de quatro itens. O risco para a apneia do sono foi estabelecido pelo instrumento STOP-BANG e a sonolência pela escala de Epworth. A memória foi avaliada pelo Questionário de Memória Prospectiva e Retrospectiva. Os pacientes foram examinados para obtenção de duas medições da pressão arterial e de medidas antropométricas. Os prontuários foram revisados para verificar a prescrição medicamentosa e os dados clínicos.

**Resultados:** Foram incluídos 416 pacientes com idade média de  $65 \pm 12$  anos, sendo 32% do sexo masculino. Na amostra, baixa adesão foi identificada em 50,2%, hipertensão não controlada em 58%, prejuízo de memória prospectiva em 40% e sonolência excessiva diurna em 32,7%. A prevalência do risco para a apneia do sono foi indicado pelo questionário em 74,8% dos casos e as apneias observadas identificadas em 34% da amostra. Pacientes que relataram apneias observadas tinham risco 1,9 vezes mais elevado para baixa adesão (intervalo de confiança95%: 1,3-2,9), risco de 2,3 (1,5-3,5) para prejuízo de memória prospectiva e risco para sonolência excessiva diurna de 3,5 (2,3 – 5,4). No modelo final da regressão de Poisson, apneia explicou 24% do comprometimento de memória prospectiva e ambos foram associados com baixa adesão, independentemente da pressão arterial, da duração da hipertensão, da frequência cardíaca e da etnia.

**Conclusão:** O relato de apneias observadas, informação facilmente obtida, pode ser fator relevante na predição da baixa adesão ao tratamento anti-hipertensivo. A baixa adesão pode ser favorecida, em parte, pelo comprometimento de memória prospectiva. Nossos achados acrescentam à prática clínica a importância da avaliação da apneia em pacientes com hipertensão para tratar a doença e evitar a progressão das falhas de memória. O tratamento da apneia pode contribuir na obtenção de melhores níveis de adesão ao tratamento anti-hipertensivo. Este achado pode ser objeto de futuras pesquisas sobre os mecanismos que ligam a apneia do sono ao inadequado controle pressórico.

## REVISÃO DE LITERATURA

### Introdução

Globalmente, a hipertensão arterial sistêmica é um importante desafio para a saúde pública,<sup>1,2</sup> sua prevalência atinge mais de 40% da população.<sup>3</sup> É considerada fator de risco para doenças cardiovasculares, principalmente para doença coronariana e acidente vascular encefálico hemorrágico e isquêmico. Estima-se que seja responsável por 7.5 milhões de mortes, 12,8% de todas as causas de morte no mundo.<sup>3</sup>

As doenças crônicas em geral, como a hipertensão, são consideradas de difícil manejo.<sup>4</sup> O insatisfatório controle da pressão arterial (PA) é identificado em mais de um bilhão da população mundial. Aproximadamente 36% dos indivíduos com hipertensão documentada não tem a PA em níveis alvos,<sup>2</sup> abaixo de 140/90 mm Hg.<sup>1</sup>

Estima-se que de 15 a 20% dos pacientes com pressão não controlada sejam hipertensos resistentes.<sup>5</sup> A hipertensão resistente se caracteriza pelos valores de pressão arterial acima de 140/90 mm Hg na vigência de tratamento farmacológico com pelo menos três anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo diurético.<sup>6</sup> Entre as causas identificáveis de hipertensão essencial<sup>7</sup> e de hipertensão resistente,<sup>8</sup> identifica-se a apneia do sono. Tal doença é caracterizada por episódios de pausa no fluxo respiratório durante o sono, promovendo colapso de via aérea superior, no nível da faringe.<sup>9</sup>

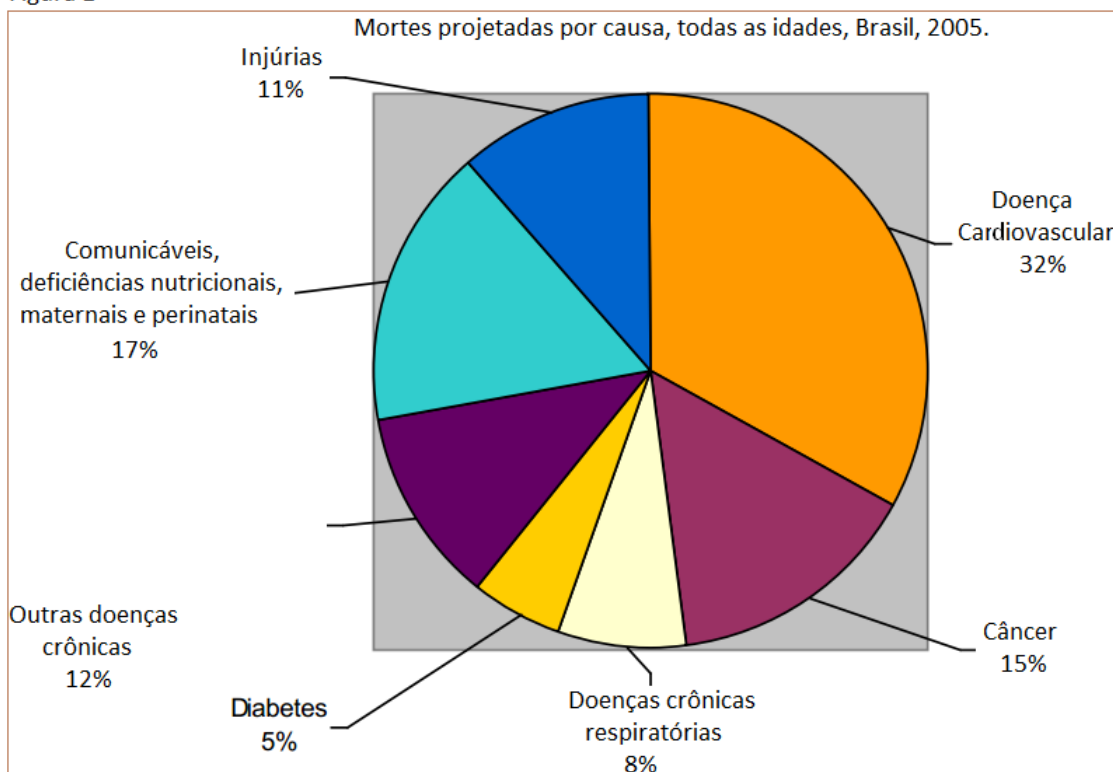
Prejuízo cognitivo já foi associado à hipertensão<sup>10,11</sup> e à apneia do sono<sup>12,13,14,15,16,17,18</sup>, bem como à sonolência diurna excessiva.<sup>19</sup> Prejuízo cognitivo leva a diminuição da adesão ao tratamento anti-hipertensivo.<sup>20</sup> A má adesão ao tratamento medicamentoso<sup>21</sup> e a hipertensão resistente<sup>22</sup> podem ser justificativas do não controle pressórico.

Existe associação da apneia do sono com hipertensão controlada e resistente, bem como entre hipertensão não controlada e má adesão. Não se encontrou, porém, investigação da associação entre apneia do sono e adesão ao tratamento em pacientes com hipertensão. Essa lacuna permite formular a hipótese de que a apneia pode influenciar na taxa de adesão ao tratamento anti-hipertensivo, via prejuízo cognitivo. O objetivo deste trabalho é esclarecer essa possível associação.

## Hipertensão

As doenças crônicas são as principais causas de morte e incapacidade no mundo. Estima-se no Brasil que as doenças crônicas sejam responsáveis por 72% de todas as causas de morte (Figura 1). A Organização Mundial da Saúde prevê que nos próximos 10 anos mais de 10 milhões de pessoas irão morrer de doenças crônicas no Brasil.<sup>23</sup>

Figura 1

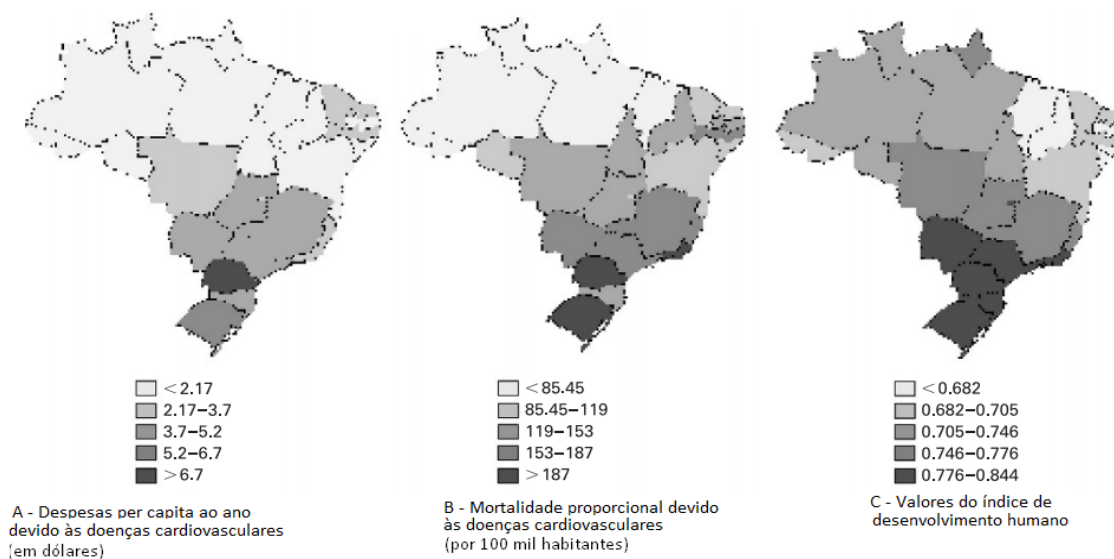


Fonte: Tradução e adaptação a partir do site da Organização Mundial da Saúde. Impacto das doenças crônicas no Brasil. [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/media/brazil.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/media/brazil.pdf)

Apesar da relevante prevalência (32%) das doenças cardiovasculares no Brasil,<sup>23</sup> percebe-se uma disparidade regional marcante em despesas com cuidados cardiovasculares especializados, indicando desigualdade no acesso.<sup>24</sup> O gasto per capita com cuidados cardíacos especializados parece estar relacionado ao índice de desenvolvimento humano e ao índice de alfabetização.<sup>24</sup> Ilustra-se na Figura 2 as desigualdades regionais no Brasil em gastos assistenciais de saúde com procedimentos cardiovasculares, mortalidade cardiovascular e índice de desenvolvimento humano.<sup>24,25</sup> Nota-se na região sul e sudeste do Brasil maiores gastos com as doenças cardiovasculares, maior mortalidade proporcional as doenças e maior índice de desenvolvimento humano.<sup>24</sup>

Figura 2

Desigualdades regionais em gastos assistenciais de saúde com procedimentos cardiovasculares no Brasil, 2003.



Fonte: Tradução e adaptação de Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. *Heart*. 2009. (Reproduzido a partir de Ribeiro AL, Polanczyk CA, Silveira LRM, et al. Regional inequalities in healthcare expenditure with cardiovascular procedures in Brazil. *Arq Bras Cardiol*2006).

Doenças cardiovasculares podem ter origem na infância. A investigação dos fatores de risco nesse período pode ser eficaz para reduzir a morbidade e mortalidade na vida adulta. As estratégias para prevenção podem evitar problemas de saúde, tais como doenças coronarianas, câncer e acidente vascular cerebral.<sup>26</sup>

Entre importantes fatores de risco para doença cardiovascular, encontra-se a hipertensão. A hipertensão é uma doença crônica definida como pressão sistólica igual ou maior que 140 mm Hg, e/ou pressão diastólica igual ou maior que 90 mm Hg.<sup>27</sup> Atualmente são recomendados valores de PA baixo de 140/90 mm Hg para todos os pacientes com hipertensão, exceto aqueles com hipertensão e diabetes nos quais são recomendados valores de PA diastólica abaixo de 85 mm Hg. Nos pacientes com mais de 80 anos e com PA sistólica de 160 mm Hg é recomendado uma modesta redução para 140 ou 150 mm Hg, diminuindo conforme a tolerabilidade.<sup>28</sup> O risco cardiovascular é duplicado a cada incremento de 20/10 mm Hg na PA a partir de 115/75 mm Hg.<sup>3</sup>

A hipertensão, segundo a sua fisiopatologia é classificada em primária ou essencial e em secundária. A hipertensão essencial não tem causa identificável, correspondendo a 90 a 95% dos casos. Os restantes cinco a dez por cento correspondem a hipertensão arterial secundária, que é provocada por outros transtornos que afetam os rins, as artérias, o sistema endócrino ou ainda por iatrogenia.<sup>29</sup>

Os fatores de risco para a hipertensão arterial sistêmica estão a idade avançada, etnia africana, sobrepeso, excesso de ingestão de sal e álcool, sedentarismo, genética, entre outros.<sup>30</sup> Entre as causas identificáveis de hipertensão secundária podemos citar a doença renal crônica, coarctação de aorta, síndrome de Cushing, induzidas por medicamentos, uropatia obstrutiva, feocromocitoma, aldosteronismo primário, doenças da tireóide e paratireóide, hipertensão renovascular e a apneia do sono.<sup>7</sup>

A hipertensão resistente se caracteriza pelos valores de pressão arterial acima de 140/90 mm Hg na vigência de tratamento farmacológico com pelo menos três anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo diurético.<sup>6</sup> Entre as causas mais comuns de hipertensão resistente está a apneia do sono.<sup>8</sup> A apneia do sono tem prevalência de 71%

nos pacientes com hipertensão resistente e de 38% nos pacientes com hipertensão controlada.<sup>31</sup>

Hipertensão resistente não é um fenômeno raro, no entanto o inapropriado regime medicamentoso na hipertensão é mais frequentemente observado do que a verdadeira resistência ao regime terapêutico que inclui drogas de três diferentes classes. Pacientes identificados como resistentes tem características de alto risco como doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral, diabetes mellitus, e disfunção renal subjacente.<sup>32</sup> Nota-se relevante necessidade de mitigar esses riscos nos pacientes com PA não controlada, intervindo sobre o tratamento e/ou adesão medicamentosa. Mesmo em serviços especializados há número expressivo de pacientes com PA não controlada.<sup>5</sup>

Estudo realizado na população americana indica que cerca de 9% dos hipertensos em geral e 13% dos tratados sejam hipertensos resistentes. A subprescrição ou a inadequação do tratamento são mais frequentemente identificadas do que a falta de eficácia da droga.<sup>32</sup> Dos pacientes em tratamento para hipertensão, identifica-se que 12% tem critérios diagnósticos para hipertensão resistente, porém, 37,5% destes pacientes tem níveis controlados de PA. Após a realização de monitoramento ambulatorial da PA, identificou-se que 62,5% destes hipertensos resistentes tinham resistência verdadeira.<sup>22</sup>

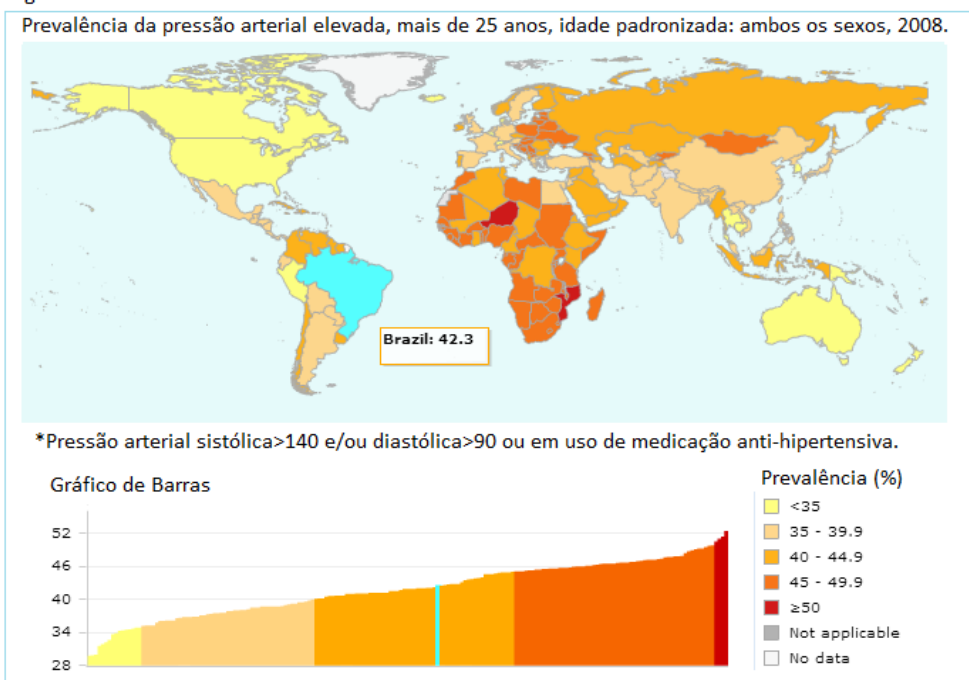
A prevalência da hipertensão e sua relação com complicações variam de população para população.<sup>1</sup> A prevalência é semelhante entre homens e mulheres e aumenta com a idade em todas as regiões do mundo.<sup>2</sup> As taxas mais elevadas da doença são identificadas em alguns países de baixa renda na África. Nos países com alta renda intervenções de saúde pública tem reduzido a prevalência da doença nesses locais.<sup>3</sup>

No Brasil, estima-se que 42% da população sofram dessa afecção (Figura 3).<sup>3</sup> A prevalência da hipertensão arterial por regiões brasileiras pode ser identificada na Figura 4. A Figura 4 apresenta uma prevalência mais baixa de hipertensão em relação à



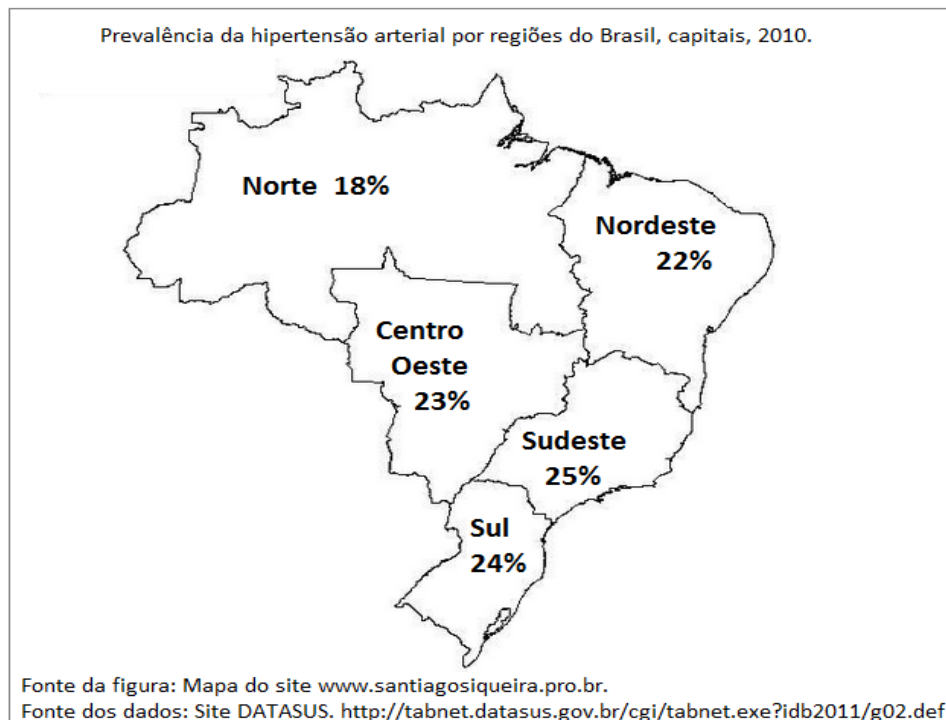
Figura 3. Podemos, provavelmente, atribuir essas diferenças de prevalências a diferentes bases de dados, anos de origem dos dados e locais de obtenção. Os dados da Figura 4 são oriundos de pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde e os da Figura 3 provenientes da população geral atendida em diversos serviços de saúde. A prevalência aumenta, conforme a idade, atingindo mais de 60% dos brasileiros com 65 anos ou mais.<sup>33</sup>

Figura 3



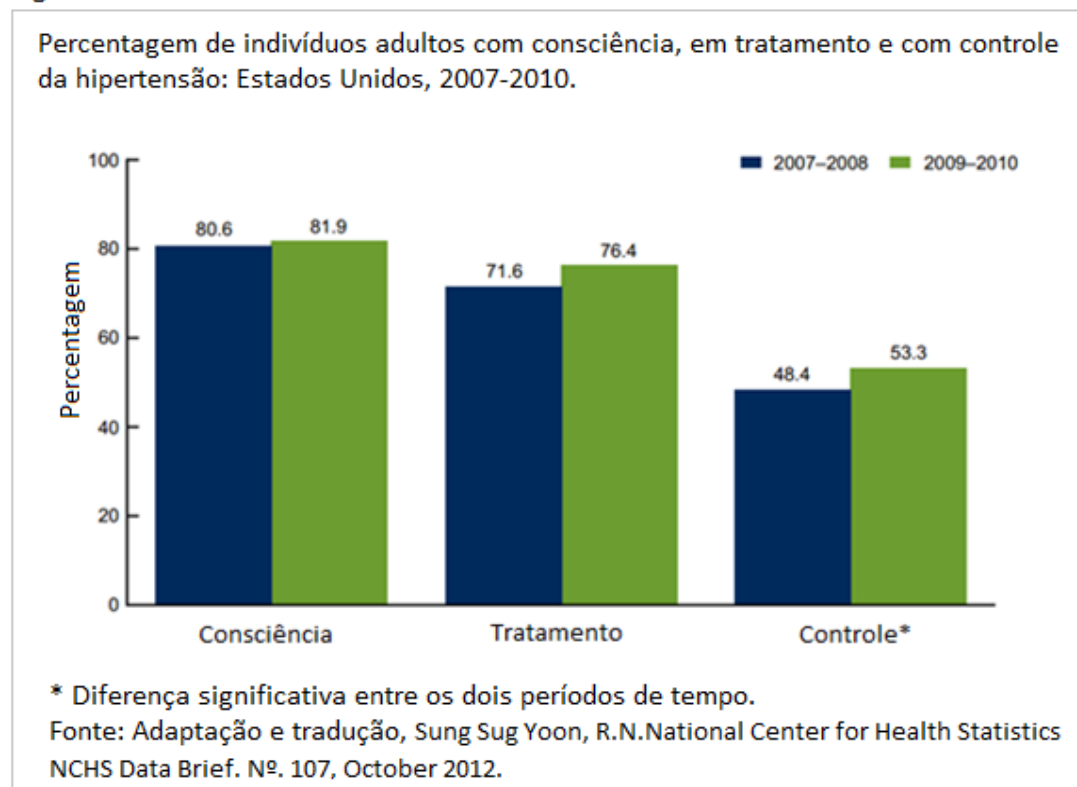
Fonte: Tradução e adaptação de Raised blood pressure: Situation an trends. World Health Organization Web site. 2008 · [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/index.html)

Figura 4



Muitos indivíduos com hipertensão não são conscientes da sua condição, quando muitos não estão sob regime medicamentoso, ou são inadequadamente tratados.<sup>1,34,35</sup> Estima-se que entre adultos com hipertensão, aproximadamente, 82% são conscientes de sua condição, 75% utilizam medicação anti-hipertensiva, mas apenas 53% dos pacientes com hipertensão documentada tem níveis pressóricos controlados (Figura 5),<sup>36,37</sup> isto é, valores inferiores a 140/90 mm Hg.<sup>8</sup> Atualmente, cerca de 24% dos pacientes com hipertensão não estão em tratamento medicamentoso.<sup>37</sup>

Figura 5



As taxas de controle pressórico, a consciência da doença e os pacientes em tratamento variam conforme a idade, sexo e etnia (Figura 6, Figura 7).<sup>37</sup> É possível notar na Figura 6 que o controle pressórico adequado está em torno de 50%, exceto entre os mais jovens.

Figura 6

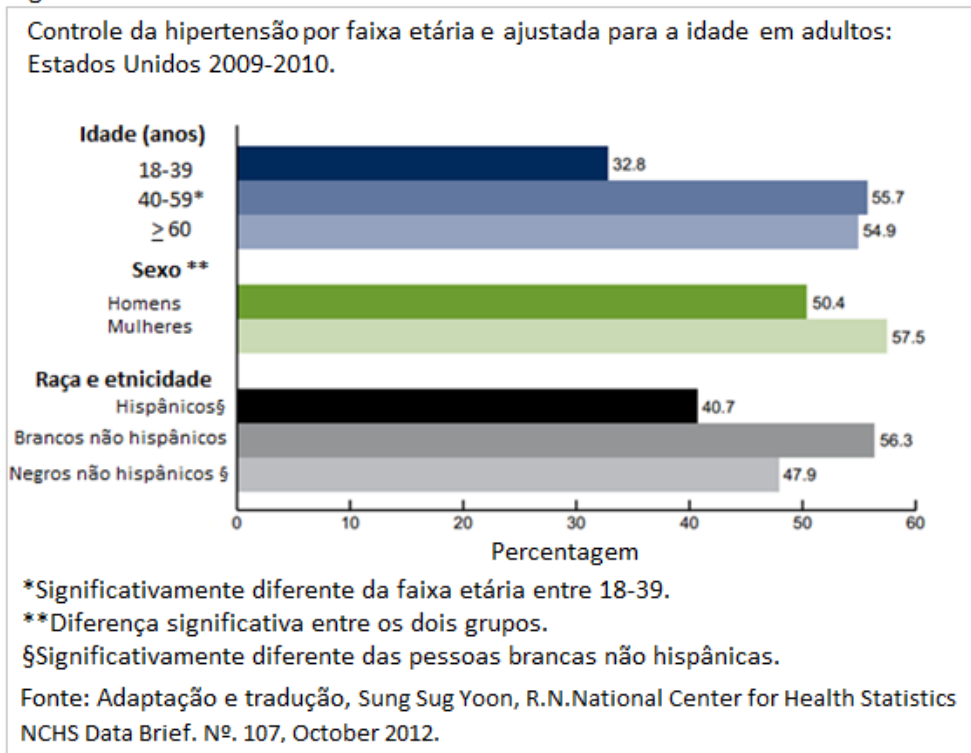
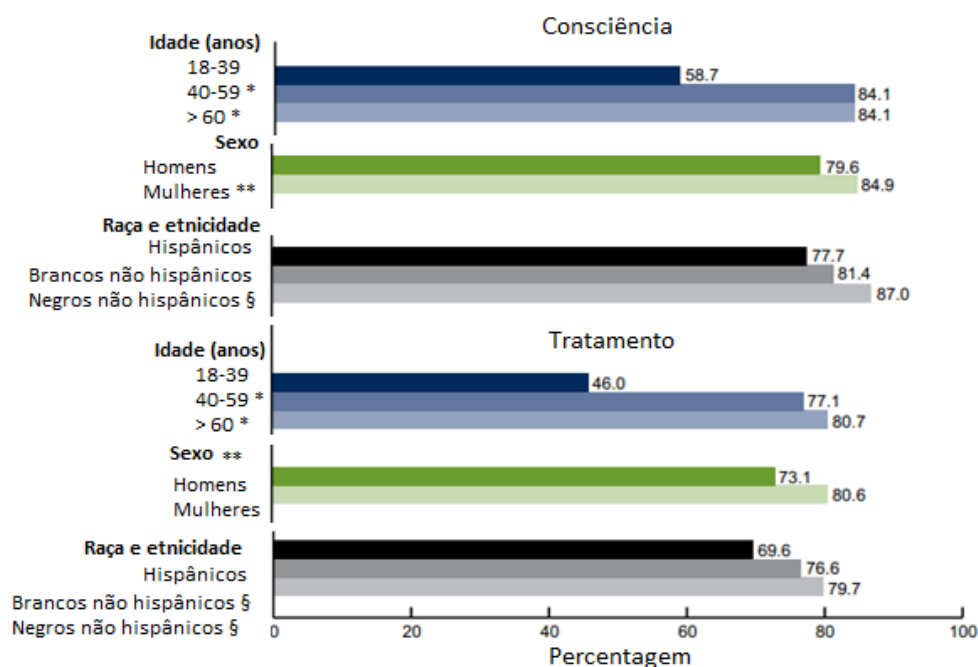


Figura 7

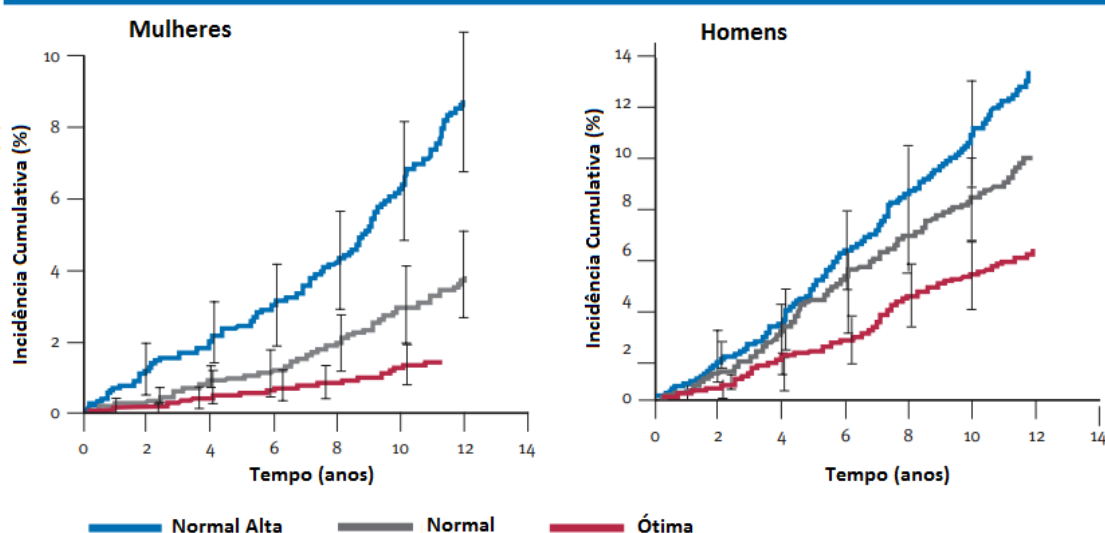
Indivíduos adultos com consciência e em tratamento da hipertensão por faixa etária e ajustado para a idade: Estados Unidos, 2009-2010.



O impacto da PA no risco cardiovascular está ilustrado na Figura 8.<sup>38</sup> É apresentada a incidência cumulativa de eventos cardiovasculares em mulheres e homens, de acordo com a categoria da PA examinada na linha de base. As categorias da PA são definidas como: ótima (PA sistólica menor que 120 e diastólica menor que 80 mm Hg), normal (entre 120 e 129 a PA sistólica e diastólica entre 80-84 mm Hg), normal alta (entre 130 e 139 a PA sistólica e diastólica entre 85-89 mm Hg). Se a PA sistólica ou diastólica estiver em diferentes categorias é considerada a de valor mais elevado. As barras verticais são os intervalos de confiança.<sup>7</sup>

Figura 8

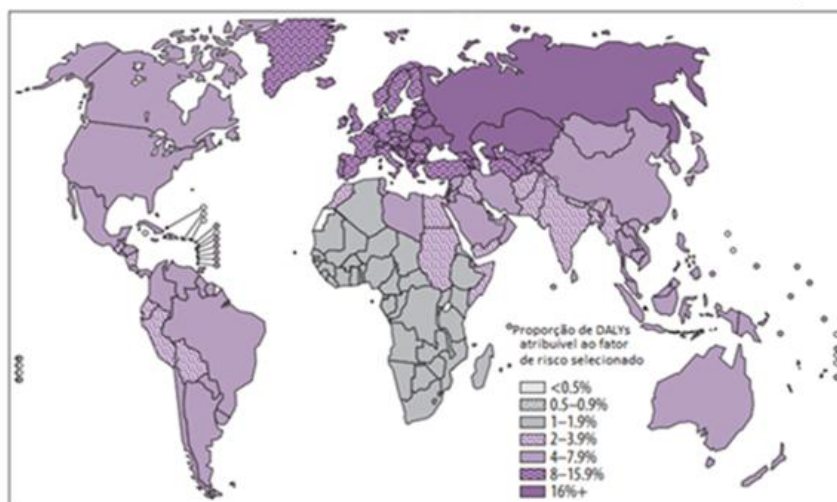
#### Impacto da pressão arterial normal alta no risco de doença cardiovascular.



Fonte: Tradução e adaptação de Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The JNC 7 Report. JAMA. 2003.

Os anos de vida perdidos ajustados por incapacidades relacionadas à hipertensão podem ser identificados na Figura 9.

Figura 9. Carga global de hipertensão atribuível aos fatores de risco relacionados à dieta e à inatividade física- % DALYs em cada subregião.

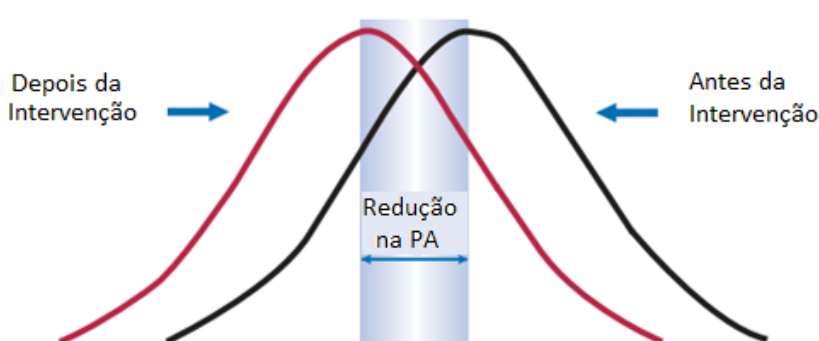


DALYs= Disability Adjusted Life Years ou Anos de vida perdidos ajustados para incapacidade.

Fonte: Tradução e adaptação de WHO/WHR. Reducing risks, promoting healthy life. 2002

Intervenções para diminuição dos níveis da PA sistólica têm importante repercussão sobre os índices de mortalidade por causas cardiovasculares (Figura 10).<sup>7</sup>

Figura 10. Distribuição da pressão arterial sistólica



Redução da PAS mm Hg	% Redução na Mortalidade		
	AVC	DCC	Total
2	-6	-4	-3
3	-8	-5	-4
5	-14	-9	-7

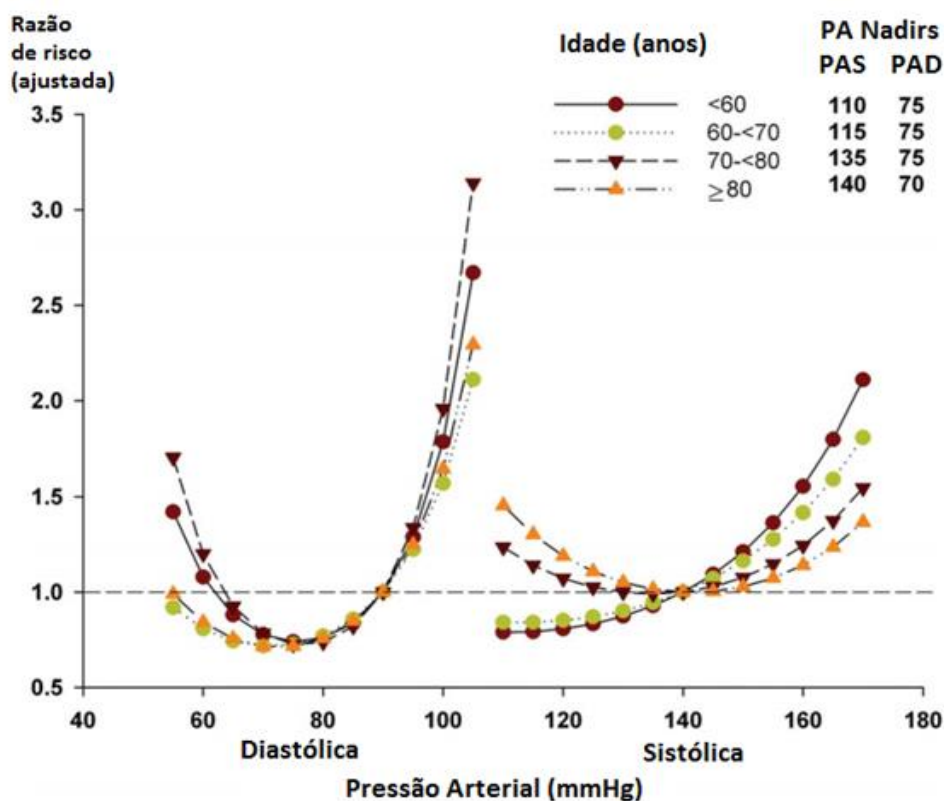
PA, pressão arterial; DCC, doença cardíaca coronariana; PAS, pressão arterial sistólica

Fonte: Whelton PK, et al. Primary prevention of hypertension. Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. JAMA, 2002;288:1882-8.

Citado por Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The JNC 7 Report. JAMA. 2003

No entanto, análises detalhadas de outro estudo compararam pacientes com menos de 60 anos de idade, entre 60 e 69, entre 70 a 79 e com mais de 80 anos. Pacientes entre 70 e 79 anos e mais de 80 anos com maior PA sistólica (135 e 140 mm Hg, respectivamente) tiveram menos risco de morte, infarto do miocárdio, ou acidente vascular cerebral quando comparados aos pacientes com PA sistólica menor do que 130 mm Hg. Os pacientes mais velhos parecem tolerar melhor PA sistólica mais elevada e tolerar menos PA sistólica mais baixa quando comparados com os mais jovens. Pacientes com menos de 70 anos tem, relativamente uma estreita faixa de ótima PA diastólica.<sup>39,40</sup> O risco para desfechos desfavoráveis, conforme idade, PA sistólica (PAS) e diastólica (PAD) é ilustrado na Figura 11, abaixo.

**Figura 11**



Fonte: Adaptação e tradução de Aronow WS, et.al. ACCF/AHA 2011. Circulation. 2011 (Reproduzido a partir de Denardo S, et.al. Am J Med. 2010.

Entre desfechos desfavoráveis na hipertensão ocorre, frequentemente, o déficit cognitivo.<sup>7</sup> No comprometimento cognitivo e comportamental, a disfunção cerebrovascular desempenha papel fundamental. Alterações na estrutura, função e organização dos vasos sanguíneos cerebrais ocorrem com o envelhecimento.<sup>41</sup> Tais alterações também ocorrem na hipertensão, como por exemplo, o efeito negativo na circulação vascular cerebral comparável aos efeitos observados no acidente vascular cerebral.<sup>42</sup>

O risco elevado na hipertensão para prejuízo na mobilidade, cognição e humor é mediado em parte pela lesão cerebral microvascular, aumentando a incapacidade e a mortalidade.<sup>42</sup> Pode ser considerado nos pacientes hipertensos com declínio cognitivo os exames de ressonância magnética ou tomografia computadorizada para a detecção de infartos silenciosos cerebrais, infartos lacunares, micro-hemorragias e lesões de substância branca.<sup>1</sup>

Resultados de metanálise evidenciaram benefícios das drogas anti-hipertensivas no desempenho cognitivo geral, exceto na função de linguagem, e na redução o risco em 9% para todas as causas de demência. O tratamento anti-hipertensivo tem efeitos benéficos sobre a prevenção do déficit cognitivo e da demência. Tais efeitos podem variar entre as classes anti-hipertensivas, porém a classe de bloqueadores dos receptores de angiotensina pode ser a mais eficaz.<sup>43</sup> Há evidências, no entanto, de que os mecanismos fisiopatológicos associados à hipertensão essencial não são as únicas explicações para o declínio do desempenho cognitivo exibidos por indivíduos hipertensos.<sup>44</sup>

### **Diagnóstico**

A avaliação inicial de um paciente com hipertensão deve confirmar o diagnóstico de hipertensão arterial, detectar causas de hipertensão secundária, avaliar o



risco cardiovascular, danos em órgãos e condições clínicas concomitantes. Isto exige a verificação da PA, história médica, incluindo história familiar, exame físico, exames laboratoriais e outros testes de diagnóstico. Algumas das investigações são necessárias em todos os pacientes, outras apenas em grupos específicos de pacientes.<sup>1</sup>

Atualmente, em muitos países Europeus a PA não pode mais ser estimada por meio do esfigmomanômetro de mercúrio. São mais utilizados os esfigmomanômetros semi-automáticos oscilatórios ou auscultatórios. Tais aparelhos devem ser validados de acordo com protocolos padronizados e sua acurácia deve ser verificada a cada seis meses através da calibração ou de um laboratório técnico.<sup>1</sup> A medida da PA é realizada preferencialmente no braço e as dimensões do manguito devem estar adaptadas a sua circunferência. Diferenças maiores que 10 mm Hg entre os braços indicam aumento do risco cardiovascular.<sup>45</sup> O braço com valores mais elevados de PA deve ser utilizado nas demais verificações.<sup>1</sup>

Indivíduos com diabetes, idosos e em outras condições, nas quais a hipotensão ortostática pode ser suspeitada, recomenda-se a avaliação da PA entre um a três minutos na posição em pé. A hipotensão ortostática é definida pela redução da PA de 20/10 mm Hg dentro de 3 minutos em pé.<sup>1</sup>

A medida da PA é feita com base em pelo menos duas verificações espaçadas por um ou dois minutos. São obtidas com o paciente, confortavelmente estabelecido, após três a cinco minutos de descanso.<sup>1</sup> Uma terceira medida deve ser realizada se os valores das duas primeiras medidas diferirem muito.<sup>1</sup> A PA deve ser medida na posição sentada com as costas apoiadas, pés no chão, o braço apoiado na posição horizontal no nível do coração. Também deve ser examinada com o paciente em pé, durante um a três minutos para avaliar a presença de hipotensão postural ou hipertensão.<sup>7</sup> Na Tabela 1 são apresentadas as definições e classificações da PA de consultório.

Tabela 1. Definições e classificações dos níveis de pressão arterial de consultório (mm Hg).

Categoria	Sistólica		Diastólica
Ótima	<120	e	<80
Normal	120–129	e/ou	80–84
Normal Alta	130–139	e/ou	85–89
Estágio 1 de hipertensão	140–159	e/ou	90–99
Estágio 2 de hipertensão	160–179	e/ou	100–109
Estágio 3 de hipertensão	≥180	e/ou	≥110
Hipertensão sistólica isolada	≥140	e	<90

\* A categoria da pressão arterial (PA) é definida pela PA de nível mais alto, se sistólica ou diastólica. Hipertensão sistólica isolada deve ser estagiada em 1, 2 ou 3 conforme os valores de PA sistólica nas faixas indicadas.

Fonte: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. J Hypertens. 2013

Há vantagens na avaliação da PA fora do consultório. Ela fornece medidas fora do ambiente médico, representando valores mais confiáveis da PA comparados aos das consultas especializadas. A PA é comumente registrada fora do consultório pelo aparelho de monitoramento ambulatorial da PA (MAPA) ou pelo monitoramento residencial da PA (MRPA). MAPA e MRPA fornecem informações um pouco diferentes sobre a PA e o risco do paciente, portanto devem ser métodos complementares e não competitivos ou alternativos. A correspondência de suas medidas é de leve a moderada.<sup>1</sup>

A MAPA é um dispositivo de mensuração portátil da PA, frequentemente utilizada no braço não dominante por 24 a 25 horas. Fornece informações sobre a PA durante atividades diárias e à noite, durante o sono. Os valores são obtidos de 15 em 15

minutos durante o dia e de 30 em 30 minutos durante à noite. É recomendado que as verificações sejam de igual frequência (20 minutos) durante o dia e à noite para evitar a diminuição da acurácia das estimativas de 24 horas. No mínimo 70% do período devem ser satisfatórios, incluindo dia e noite, caso contrário o exame deve ser repetido.<sup>1</sup>

A avaliação diagnóstica pela MRPA deve considerar os valores da PA no mínimo por três a quatro dias, preferencialmente, sete dias consecutivos no período da manhã e da noite em local silencioso. A medida da PA na residência é realizada de acordo com as recomendações clínicas atuais, após orientação do paciente por um profissional de saúde. Os resultados são registrados em documento padronizado, logo após cada verificação. A PA é a média dessas leituras, com exclusão do primeiro dia de registro.<sup>1</sup> Os valores da PA verificadas em consultório e fora dele são classificados de forma diferente para caracterizar hipertensão (Tabela 2).

**Tabela 2. Definições de hipertensão por níveis de pressão arterial obtidas em consultório e fora do consultório.**

Categoria	PA sistólica (mmHg)		PA diastólica (mmHg)
PA de consultório	≥140	e/ou	≥90
PA ambulatorial			
Diurna (ou vigília)	≥135	e/ou	≥85
Noturna (ou dormindo)	≥120	e/ou	≥70
24 horas	≥130	e/ou	≥80
PA residencial	≥135	e/ou	≥85

PA, pressão arterial.

Fonte: Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. J Hypertens. 2013

## Tratamento

A hipertensão é um fenômeno crônico e a adaptação à doença surge em um processo contínuo. A adequação persistente dos regimes terapêuticos facilita a adesão e

o controle das complicações. As pessoas, frequentemente, modificam os tratamentos que consideram demorados, cansativos ou caros, por isso, o controle de doenças crônicas requer tempo, planejamento e conhecimento.<sup>46</sup>

O tratamento da hipertensão exige modificações no estilo de vida. Mudanças adequadas no estilo de vida são importantes para a prevenção e tratamento da hipertensão, no entanto, não devem atrasar terapia medicamentosa em pacientes de alto risco.<sup>1</sup>

Estudo realizado em população de índios Yanomamo identificou que a PA não aumenta com a idade (Tabela 3),<sup>47</sup> ou seja, não é fisiológico do envelhecimento. O estudo sugere que quantidades de sal na dieta de sociedades civilizadas superam a quantidade necessária para manter o equilíbrio do sódio e resultam na diminuição de hormônios relacionados ao sódio, como a renina e a aldosterona. Tais hormônios estão envolvidos no mecanismo homeostático do sódio no organismo e na manutenção da PA dentro de uma faixa normal.<sup>47</sup>

Tabela 3. Pressão arterial obtida nos índios Yanomamo.

Idade	Número de sujeitos	Sistólica		Diatólica	
		Média	Desvio padrão	Média	Desvio padrão
Homens					
0-9	59	93.2	8.9	58.6	9.2
10-19	63	107.5	9.6	66.9	8.6
20-29	58	108.4	8.6	69.1	7.3
30-39	30	105.9	8.9	69.4	5.7
40-49	27	106.6	7.6	67.1	6.8
50+	7	100.0	8.2	63.7	8.1
Mulheres					
0-9	60	95.7	12.0	61.6	8.0
10-19	72	104.9	9.7	64.5	10.8
20-29	62	99.8	10.0	62.6	6.6
30-39	32	99.5	10.5	62.9	6.3
40-49	19	97.6	11.4	62.2	16.8
50+	17	105.7	17.7	64.1	7.3

Fonte: Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. *Circulation*. 1975 Jul;52(1):146-51.

Entre as mudanças no estilo de vida, pode-se citar a restrição de sal para cinco a seis gramas ao dia, redução do consumo de etanol para 20 a 30 e 10 a 20 gramas ao dia, respectivamente, para homens e mulheres, aumento do consumo de vegetais, frutas e produtos laticínios de baixa gordura, atividade física dinâmica moderada por cinco ou sete vezes na semana, redução do peso para IMC de até 25 kg/m<sup>2</sup> e circunferência de cintura menor que 102 e 88 cm, respectivamente em homens e mulheres, e parar de fumar.<sup>1</sup> Na figura abaixo, observa-se o impacto de cada modificação no estilo de vida sobre os níveis de PA sistólica (Tabela 4).<sup>1</sup>

Tabela 4. Efeito de modificações no estilo de vida para prevenir e manejar a hipertensão\*

<b>Modificação</b>	<b>Redução aproximada na PAS (Variação)§</b>
Redução de peso	5-20 mm Kg/10 Kg
Adoção do plano alimentar DASH	8-14 mm Hg
Redução de sódio na dieta	2-8 mm Hg
Atividade física	4-9 mm Hg
Moderação no consumo de álcool.	2-4 m Hg

DASH: Abordagens dietéticas para parar a hipertensão; PAS, pressão arterial sistólica.

\* Para redução de risco cardíaco em geral, parar de fumar.

§ Os efeitos da implementação dessas modificações são dependentes de dose e tempo e podem ser maiores para alguns indivíduos.

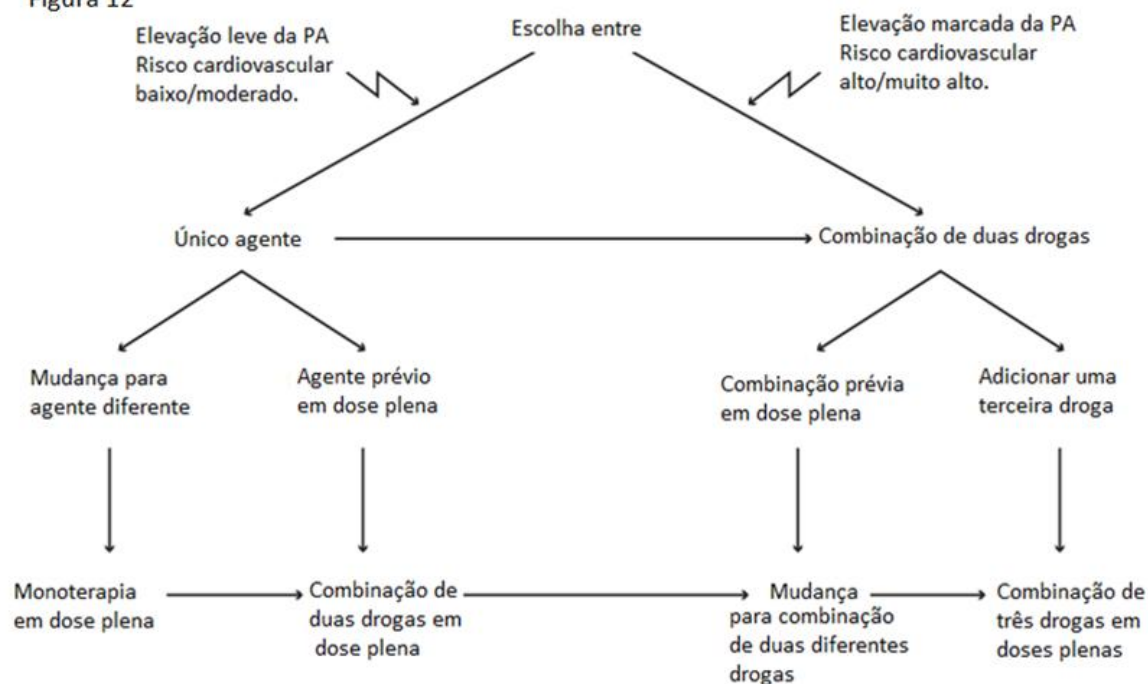
Fonte: Tabela adaptada de Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. The JNC 7 Report. JAMA. 2003

Estudos experimentais demonstram que os epóxidos do ácido graxo poli-insaturado ômega-3 podem também contribuir para a redução da PA sistólica e para a atenuação da inflamação em parte ocasionada pela redução das prostaglandinas e proteína monócito quimiotática. Pode beneficiar, também, a regulação da enzima conversora de angiotensina em angiotensina II.<sup>48</sup> Resultados de metanálise, no entanto, sobre o uso de ômega-3 para prevenção do declínio cognitivo são inconclusivos.<sup>49</sup>

Caso, após as alterações no estilo de vida, a diminuição da PA não atingir valores inferiores a 140/90 ou 130/80 em pacientes com diabetes ou doença renal crônica, inicia-se a escolha do tratamento medicamentoso até a obtenção de níveis controlados da PA. A escolha do tratamento medicamentoso considera o estágio da hipertensão e coexistência de outras doenças, como insuficiência cardíaca, após infarto do miocárdio, diabetes, alto risco de doença coronariana, acidente vascular recorrente e doença renal crônica.<sup>7</sup>

O tratamento da hipertensão por meio de medicamentos pode ser iniciado com monoterapia ou com combinação de duas drogas, as doses podem ser intensificadas se necessário para atingir o nível ideal da PA. Na Figura 12 pode ser visualizado o esquema de decisões na escolha do regime medicamentoso.<sup>1</sup>

Figura 12



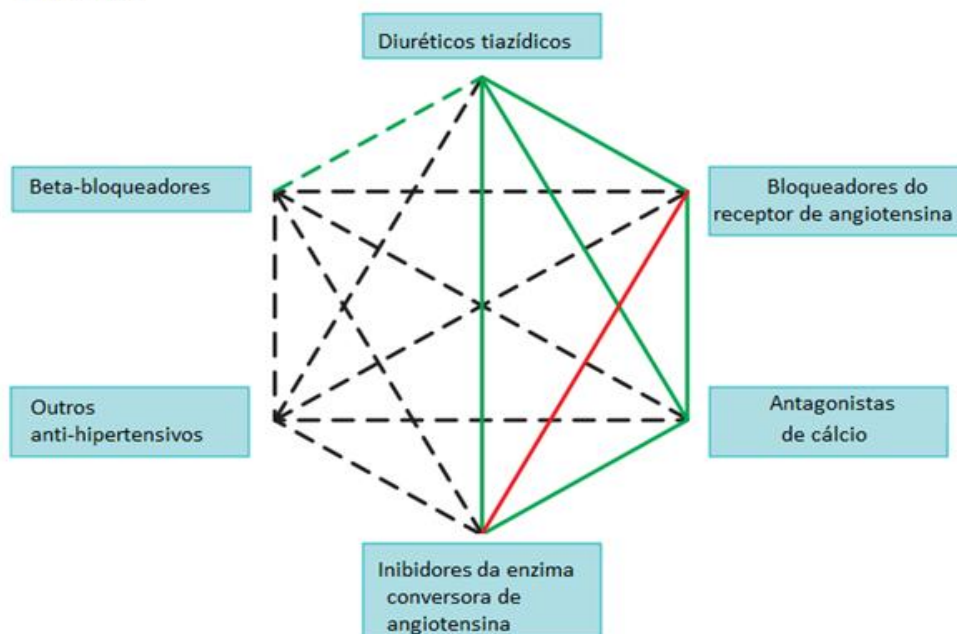
Fonte: Adaptado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. J Hypertens. 2013

O acréscimo de medicamentos, no entanto, na terapia de pacientes com hipertensão resistente deve ser feita com cuidado para os resultados e para quaisquer compostos notoriamente ineficazes ou minimamente eficazes. Frente à ineficácia devem ser substituídos, em vez de conservados no reforço automático da abordagem às

múltiplas drogas. O movimento a partir da estratégia menos intensiva para a mais intensiva deve ser realizada sempre que a meta da PA não for alcançada.<sup>1</sup>

Na Figura 13 são demonstradas as recomendações de combinações das classes de medicamentos anti-hipertensivos.<sup>1</sup>

Figura 13



Combinações possíveis de classes de drogas anti-hipertensivas. Linha contínua verde: combinações preferidas; linha pontilhada verde: combinação útil (com algumas limitações); Linha pontilhada preta: combinações possíveis mas menos bem testadas; linha contínua vermelha: combinação não recomendada. Embora verapamil e diltiazem são, às vezes, utilizados com beta-bloqueador para melhorar o controle da frequência ventricular na fibrilação atrial permanente, apenas antagonistas de cálcio dihidropiridina devem normalmente ser combinados com beta-bloqueadores.

Fonte: Adaptado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. J Hypertens. 2013

Após o início do tratamento anti-hipertensivo, é importante rever o paciente em intervalos de duas a quatro semanas para avaliar os efeitos na PA e os possíveis efeitos colaterais. Alguns medicamentos terão efeito dentro de dias ou semanas, mas uma resposta continuada atrasada pode ocorrer durante os primeiros dois meses.

Ao atingir a meta, uma consulta com intervalo de poucos meses é razoável. Há evidências de não existir diferença no controle da PA entre três e seis meses.<sup>1,50</sup> As consultas posteriores podem ser realizadas por profissionais de saúde não médicos, tais como enfermeiros.<sup>1,51</sup> Para os pacientes estáveis a monitoração residencial da PA e a

comunicação eletrônica com o médico (SMS, e-mail, mídias sociais, ou telecomunicação automatizada de leituras da PA em casa) também podem fornecer alternativa aceitável.<sup>1,52,53,54</sup> É aconselhável, no entanto, avaliar os fatores de risco e danos em órgão alvo assintomáticos pelo menos a cada dois anos.<sup>1</sup>

Nos casos de hipertensão resistente o tratamento via procedimento de denervação renal é realizado para reduzir a PA, no entanto nem todos respondem ao tratamento. Não se sabe até que ponto o declínio da PA, após a denervação renal é causada pela própria denervação ou se ocorre concomitante a melhora da adesão à droga anti-hipertensiva.<sup>55</sup> Esse contexto reflete a importância da avaliação da adesão ao tratamento medicamentoso anti-hipertensivo não somente entre os hipertensos resistentes para obtenção de resultado positivo no procedimento de denervação renal, mas também entre os pacientes com hipertensão em geral não controlada.

### Adesão ao Tratamento Anti-hipertensivo

A baixa adesão ao tratamento medicamentoso é um desafio conhecido há décadas entre os pacientes com aparente hipertensão resistente.<sup>56,57</sup> Adesão corresponde ao grau de seguimento do paciente à determinada prescrição<sup>4</sup> e é fator importante para o sucesso de uma terapia. Ela está mais associada aos resultados positivos do tratamento do que a má adesão.<sup>58</sup>

Os pacientes com má adesão podem ser classificados em “descontinuadores” e “maus utilizadores”. Os “descontinuadores” são os pacientes que abandonam o tratamento e “maus utilizadores”, aqueles que fazem o tratamento de forma irregular. A irregularidade pode ser devido aos atrasos na tomada da medicação ou interrupções curtas e repetidas da estratégia terapêutica prescrita. O comportamento dos



descontinuadores é problemático porque, geralmente é intencional e, ao ser interrompido o tratamento, a retomada é mais difícil. A identificação dos maus utilizadores é importante, devido ao maior risco de se tornarem descontinuadores.<sup>1</sup>

Para controlar a hipertensão o paciente, além de adotar um estilo de vida saudável, nos casos necessários deve fazer uso regular de drogas anti-hipertensivas. O uso regular da medicação constitui fator importante para manter a PA sob controle.<sup>59</sup>

Nos pacientes com hipertensão, a adesão está significativamente associada aos resultados do tratamento, devendo ser objeto de intervenção. A adesão apropriada ao tratamento anti-hipertensivo reduz 30% o risco de um resultado clínico nulo ou inadequado. O paciente com boa adesão tem três vezes mais chances de um bom resultado no tratamento do que os pacientes com baixo nível de adesão.<sup>58</sup> A diminuição de custos com serviços de saúde, hospitalizações por causa cardiovascular e entradas em departamentos de emergência estão associadas significativamente com a adesão ao tratamento anti-hipertensivo.<sup>60</sup>

O tratamento anti-hipertensivo constitui importante fator para a prevenção do declínio cognitivo e da demência. Os efeitos benéficos do uso regular da medicação parecem ser diferentes entre as classes anti-hipertensivas. A classe de bloqueadores dos receptores de angiotensina demonstrou ser fator de proteção para prejuízo cognitivo (tamanho do efeito  $0,60 \pm 0,18$ ).<sup>43</sup>

Há evidências de que a má adesão está associada ao baixo desempenho da cognição.<sup>11</sup> Estratégias para melhorar o desempenho da memória prospectiva em idosos demonstraram potencial de melhorar significativamente a adesão.<sup>61</sup> As intervenções para ajudar a memorização de eventos futuros (memória prospectiva) envolviam enfatizar a rotina, converter a ação baseada no tempo (horário da tomada das

medicações) para baseada no evento da tomada da medicação entre outras intervenções.<sup>61</sup>

Conclusões em estudo de metanálise indicam que não está claro o que vem primeiro, se é a não adesão à medicação anti-hipertensiva ou a cognição prejudicada. Há provas, no entanto, de que medicamentos anti-hipertensivos, em particular aqueles que passam a barreira hematoencefálica como os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os antagonistas dos receptores de angiotensina II, podem reduzir o declínio cognitivo associado à hipertensão, inclusive melhorar a cognição independente de qualquer efeito cardiovascular.<sup>62</sup>

A não adesão ao medicamento pode predizer efeito adverso sobre a cognição. Por outro lado, uma boa adesão à medicação anti-hipertensiva pode melhorar o controle da PA e também melhorar a cognição, ocasionando efeito de retroalimentação positiva sobre a manutenção da boa adesão à medicação.<sup>62</sup> Sugere-se que durante o aconselhamento ao paciente, devem ser informados os benefícios da adesão à terapia anti-hipertensiva. Além de informar os benefícios da adesão medicamentosa relacionados à diminuição do risco de acidente vascular cerebral, de enfarte do miocárdio e de insuficiência cardíaca, deve ser informado também os relacionados à diminuição da prevalência de demência e doença de Alzheimer.<sup>62</sup>

Outra metanálise revelou que intervenções multifatoriais, incluindo a melhoria da adesão, podem diminuir a PA, após AVC ou ataque isquêmico transitório. Não foi possível concluir, no entanto, se o alcance ou não da diminuição da PA pode ser atribuído somente à boa adesão à medicação. Esse estudo pontuou a necessidade de medidas mais confiáveis e objetivas da PA e da adesão, além de ensaios clínicos com intervenções melhor caracterizadas para aumentar a adesão.<sup>63</sup>

As taxas de adesão são transmitidas pela percentagem de doses prescritas que são efetivamente tomadas pelos pacientes por determinado período. Alguns pesquisadores consideram a contagem do número de pílulas tomadas e o horário das doses como forma mais aperfeiçoada de revelar a adesão.<sup>4</sup> Os métodos disponíveis para avaliar a adesão ao tratamento são classificados em dois grupos: métodos diretos e indiretos. No caso da terapia observada diretamente, há o método da detecção no sangue e na urina da presença dos medicamentos. Porém, essa forma é difícil de ser aplicada pelo seu custo e pela falta de exatidão em avaliar se a resposta terapêutica é diretamente compatível ao tratamento prescrito no longo prazo.<sup>4</sup> A resposta terapêutica nessas situações pode ser reflexo, apenas de um dia de uso correto da medicação.

Os métodos indiretos são subjetivos, mas mais utilizados. Incluem perguntar ao paciente como ele toma seus remédios, aplicar um questionário ou contar as pílulas da cartela de comprimidos, contudo essa estratégia traz informações restritas e questionáveis, pois não é possível avaliar a ingestão do fármaco, a hora da tomada e a dose certa.<sup>4</sup>

A taxa de abandono do tratamento medicamentoso é alta. Abandono é o grau mais elevado de falta de adesão. Vários são os determinantes para a não adesão ao tratamento. Entre os principais destacados pelas VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão são: 1) a falta de conhecimento por parte do paciente sobre a doença, 2) falta de motivação para tratar uma doença assintomática e crônica, 3) baixo nível socioeconômico, 4) aspectos culturais, 5) crenças erradas adquiridas em experiências com a doença no contexto familiar, 6) baixa autoestima, 7) relacionamento inadequado com a equipe de saúde, 8) tempo de atendimento prolongado, 9) dificuldade na marcação de consultas, ausência de busca ativa dos faltosos e daqueles que deixam o

serviço, 10) custo elevado dos medicamentos 11) ocorrência de efeitos indesejáveis, interferência na qualidade de vida, após o início da terapêutica.<sup>30</sup>

Entre as indicações apontadas pelas VI Diretrizes Brasileiras para melhorar a adesão são encontradas: 1) a educação em saúde com enfoque nos conceitos sobre hipertensão e suas características, 2) a orientação sobre os benefícios do tratamento e a mudança do estilo de vida, 3) informações detalhadas e compreensíveis sobre possíveis efeitos adversos, 4) necessidades de ajustes das medicações, 6) assistência de acordo com a demanda, 7) acesso ao agendamento de consultas, 8) atendimento médico facilitado.<sup>30</sup> Outras indicações mais contemporâneas das diretrizes da Sociedade Europeia de Hipertensão e de Cardiologia<sup>1</sup> são apresentadas na Tabela 5:

Tabela 5. Métodos para melhorar a adesão às recomendações médicas.

<b>Nível paciente</b>
Informações combinadas com estratégias motivacionais.
Sessões de grupo.
Auto-monitoramento da pressão arterial.
Auto-gerenciamento com sistemas simples de guia para o paciente.
Intervenções complexas. *
<b>Nível tratamento medicamentoso</b>
Simplificação do regime medicamentoso.
Avisos na embalagem.
<b>Nível sistema de saúde</b>
Cuidado intensificado (monitoramento, acompanhamento por telefone, lembretes, visitas residenciais, telemonitoramento da PA na residência, assistência social, aconselhamento auxiliado por computador e pacotes).
Intervenções envolvendo diretamente os farmacêuticos.
Estratégias de incentivo financeiro para melhorar o envolvimento dos profissionais na avaliação e tratamento da hipertensão.

\* Quase todas as intervenções que foram eficazes para cuidados de longa duração eram complexas, incluindo combinações de cuidados mais convenientes, informações, lembretes, auto-monitorização, reforço, aconselhamento, terapia familiar, terapia psicológica, intervenção na crise, acompanhamento manual por telefone, cuidados de suporte, programas baseados em farmácia e local de trabalho.

Fonte: Adaptado de Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. J Hypertens. 2013

A adesão ao tratamento é diretamente influenciada pela habilidade do profissional de saúde em manter uma boa relação com seu paciente. Há tendência dos médicos em não ajustar as doses dos medicamentos ou mudar o esquema terapêutico dos pacientes com pressão não controlada e com baixa adesão. No atendimento ambulatorial o tempo é curto para os médicos orientarem seus pacientes sobre o uso correto dos medicamentos, predispondo facilmente ao erro no momento da utilização e, conseqüentemente à diminuição da eficácia e ao surgimento de reações adversas. Observa-se, mesmo em meio a esse contexto que os pacientes ao faltarem às consultas apresentam pior adesão ao tratamento comparado àqueles que consultam frequentemente.<sup>64</sup>

A confiança do paciente na equipe de saúde e na sua orientação é essencial para adequada adesão, assim como valorização do paciente e de suas queixas, atendimento acolhedor e motivações para o cumprimento da prescrição.<sup>65,66</sup> A partir do momento que o paciente confia no profissional da saúde e compreende o processo que está sendo realizado, sente-se mais seguro e respaldado, torna-se mais participativo em seu tratamento e mais à vontade para expor os seus problemas e sanar as suas dúvidas. Tal comportamento predispõe mais ao cumprimento das orientações prescritas. O uso de linguagem mais simplificada pelos profissionais diante do paciente demonstra postura de humildade, de respeito, de paciência, de atenção as suas crenças e opiniões. Esses itens excluem da relação às recriminações e assim conseguem de seus pacientes melhor adesão ao tratamento.<sup>30</sup>

Krousel-Wood et al.<sup>67</sup> avaliaram o uso da Medicina Alternativa e Complementar (CAM) e a associação à adesão a medicação anti-hipertensiva em idosos negros e brancos. CAM é caracterizada pelo uso de suplementos alimentares saudáveis e ervas, além de técnicas de relaxamento. Identificou-se o uso mais prevalente de CAM entre a

raça negra do que a branca, constatando que negros tinham menos adesão ao tratamento medicamentoso. No entanto, o estudo acima não considerou que os negros eram significativamente mais jovens quando comparados aos brancos, fato que poderia comprometer essa análise quando se considera a idade, visto que a adesão pode aumentar, proporcionalmente à idade.<sup>68</sup>

Os profissionais de saúde devem investigar os pacientes quanto ao uso de CAM na tentativa de fazê-los relatarem a utilização e, caso já façam o uso, deve-se orientá-los sobre a importância da adesão ao tratamento medicamentoso, visando evitar interferência negativa no tratamento prescrito ou possível substituição da medicina convencional em relação à medicina alternativa.<sup>67</sup>

É importante questionar o paciente quanto à presença de efeitos adversos, esclarecendo a necessidade do uso das medicações e os benefícios que terá ao seguir o tratamento, corretamente. Sabe-se que os efeitos adversos causados por alguns fármacos ocasionam a não adesão proposital.<sup>4</sup>

Há evidências de que a ausência de efeitos adversos é o melhor indicador prognóstico de adesão à medicação.<sup>69</sup> A presença de efeitos adversos diminui, aproximadamente, sete vezes mais a adesão ao tratamento ao ser comparado com a ausência desses efeitos. A redução dos efeitos indesejados pode ter grande potencial no aumento da adesão à medicação em pacientes com hipertensão.<sup>69</sup>

Um subconjunto de pacientes procura se medicar mesmo não estando doente, originando um “folclore hipocondríaco”. Isso faz com que outros não se mediquem mesmo estando doentes para evitar o rótulo de “hipocondríaco”. É complexo entender os motivos pelos quais os pacientes não seguem o tratamento prescrito. Para evitar refratariedade à prescrição, os pacientes devem participar ativamente na seleção e ajuste do tratamento medicamentoso e nas mudanças no estilo de vida.<sup>4,70</sup>

Diversos fatores são discutidos sobre determinantes da adesão ao tratamento anti-hipertensivo, como a relação entre o profissional da saúde e o paciente, assim como a falta de acesso aos medicamentos prescritos.<sup>30</sup> Normalmente, o regime terapêutico para hipertensos não se baseia, apenas na utilização de um fármaco. Ocorre prescrição de dois ou mais anti-hipertensivos, além de diuréticos. A quantidade de medicamentos prescritos tem relação inversa com a adesão ao tratamento, quanto maior o número de medicamentos prescritos menor é o nível de adesão à prescrição.<sup>30</sup>

Prado et al.<sup>69</sup> da mesma forma relata quanto maior a quantidade de comprimidos prescritos menor a adesão ao tratamento, no entanto, essa informação não teve significância estatística. A população pesquisada na sua maioria apresentava mais de 60 anos de idade (53,7%). Pesquisas relacionam idade mais avançada a maior probabilidade de adesão ao tratamento. A adesão em idosos parece ser independente da quantidade de medicamentos prescritos. Como a amostra desse estudo tem idade avançada, os efeitos adversos e o controle da PA foram os melhores preditores de adesão ao tratamento medicamentoso do que o número de pílulas.<sup>69</sup>

Santa-Helena e colaboradores<sup>59</sup> constataram a associação da menor quantidade de medicamentos prescritos à não adesão. Esse resultado foi significativo, quando ajustado para variáveis idade e tempo de tratamento. Pessoas com mais idade, mais tempo de tratamento e melhores condições socioeconômicas e assistenciais, mesmo utilizando mais medicamentos, o faziam com nível maior de adesão.<sup>59</sup>

Apesar de diversos fármacos estarem à disposição da população de forma gratuita na rede pública, a demanda, muitas vezes ultrapassa o suprimento, não cobrindo as necessidades da população, obrigando o paciente a comprar medicamentos para seguir o tratamento, fato inviável para muitas pessoas em função do custo elevado de alguns fármacos.<sup>30</sup> Observa-se forte relação entre o tipo de enfermidade e a adesão ao

tratamento. A forma como o paciente percebe seu estado e compreende sua enfermidade interfere diretamente na adesão ao regime terapêutico. A ausência de sintomas é um dos fatores citados para a não adesão à terapia. A percepção da gravidade da doença está associada à melhor adesão, mesmo nos tratamentos longos.<sup>30</sup>

A má adesão é, frequentemente, confundida com hipertensão resistente (refratária ou não controlada). Logo, há necessidade de diferenciar PA não controlada, causada pela não adesão ao tratamento, da PA não controlada devido à hipertensão resistente. A identificação correta da hipertensão resistente exige descartar a hipótese de não adesão ao tratamento.<sup>31</sup>

No ano de 1966 e 1980 surgem relatos na literatura sobre a possibilidade de falsificação de medicamentos específicos, como por exemplo, as anfetaminas e os barbitúricos.<sup>71,72</sup> Atualmente, deve-se considerar a possibilidade de falsificação dos medicamentos, frente ao tratamento farmacológico insatisfatório. Esse fato cresce gradativamente, sendo prevalente não somente no Brasil, mas no mundo.<sup>73</sup> Os profissionais de saúde devem orientar seus pacientes a obter os remédios a partir de fontes confiáveis, como nas farmácias licenciadas ou na própria rede pública de saúde.<sup>74</sup> A prevalência de adesão ao tratamento em pacientes com hipertensão controlada é estimada em 56% e nos pacientes com hipertensão não controlada, 31%.<sup>21</sup>

É complexo elucidar os mecanismos pelos quais os pacientes se comportam com pouca adesão ao tratamento, tanto pela falta de métodos disponíveis, quanto pela influência multifatorial.<sup>64</sup> Há evidências de que traços de afetividade negativa da personalidade do tipo D podem estar associados a menores níveis de adesão ao tratamento medicamentoso em pacientes com hipertensão<sup>75</sup> e insuficiência cardíaca.<sup>76</sup> A personalidade do tipo D é caracterizada como uma personalidade angustiada que inclui



dois traços estáveis, a afetividade negativa e a inibição social. Tais indivíduos tendem a experimentar emoções negativas aumentadas e a não compartilharem com os outros.<sup>77</sup>

Outros estudos sugerem que esse tipo de personalidade pode estar associado a maiores eventos de morbidade<sup>78,79</sup> e mortalidade<sup>78,79,80</sup> na população geral<sup>81</sup> e em pacientes com doenças cardiovasculares,<sup>78,79,80,82,83,84,85</sup> porém, os mecanismos explicativos não são claros.<sup>75</sup> Essa personalidade, no entanto, é significativamente associada à maior prevalência de hipertensão, mas ao menor uso das medicações anti-hipertensivas. Outras condições de saúde também estão associadas significativamente com a personalidade tipo D, como diabetes, maior circunferência da cintura, elevado IMC e lipidemias.<sup>75</sup> Esses pacientes reportam menos atividade física e mais uso atual ou prévio de tabaco em relação aos pacientes sem esse tipo de personalidade. A personalidade tipo D é associada com fatores de risco para doença arterial coronariana, relacionados ao estilo de vida.<sup>75</sup>

Há registros não somente relacionados à diminuição da adesão às medicações na doença cardiovascular, mas também relacionados à diminuição da adesão aos aparelhos intra-orais<sup>86</sup> e aos aparelhos de pressão positiva contínua de via aérea (CPAP) utilizados no tratamento da apneia do sono. Pacientes com esse tipo de personalidade, além de mais baixa adesão ao tratamento da apneia tendem a referir mais efeitos adversos e a vivê-los de maneira mais perturbadora do que os pacientes sem o mesmo tipo de personalidade.<sup>87</sup>

O rastreio da personalidade tipo D, especialmente o traço de afetividade negativa em pacientes com hipertensão e insuficiência cardíaca pode ajudar a identificar os que estão em maior risco de baixa adesão à medicação. Permitindo intervir nas taxas de adesão e evitar resultados de saúde adversos.<sup>76</sup>

Entre outras condições que favorecem à não adesão ao tratamento medicamentoso, identifica-se o déficit cognitivo.<sup>11</sup> Tal fator deve ser investigado como parte de um programa de atenção farmacêutica para melhorar a adesão ao tratamento.<sup>11</sup> O desempenho cognitivo alterado relacionado à hipertensão influencia nas taxas de adesão ao tratamento medicamentoso,<sup>11</sup> da mesma forma a apneia do sono também poderia aumentar o esquecimento e piorar a adesão. Essa hipótese, porém, nunca foi testada. Por outro lado, o prejuízo das funções neurocognitivas, como mudanças estruturais e metabólicas nas regiões cerebrais responsáveis pela memória, ocasionadas pela apneia são amplamente estudadas.<sup>13,14,15,16,17,18,88</sup>

Para avaliar alterações cognitivas, além dos exames de imagem, utilizam-se métodos subjetivos como questionários. O desempenho da memória pode ser avaliado pelo Questionário de Memória Prospectiva e Retrospectiva (questionário de memória) (Anexo I).<sup>89</sup> Esse instrumento compreende oito questões com situações de falhas de memória prospectiva e oito de falhas de memória retrospectiva, somando 16 questões que juntas identificam falhas de memória geral. As respostas variam de um (nunca) até cinco (quase sempre). O escore acima de 40 pontos é considerado indicativo de déficit de memória geral. Escores maiores do que 18 em cada um dos conjuntos de oito questões indicam deficiência na memória prospectiva e retrospectiva.

### ***Avaliação da Adesão***

São vários os métodos utilizados, com vantagens e desvantagens para avaliar a adesão ao tratamento medicamentoso. Apesar de não existir um que possa ser considerado “padrão-ouro”,<sup>4</sup> a contagem de pílulas, por ser o método mais objetivo, tem sido empregada para comparação em estudos de validação da adesão.<sup>90</sup>

A escala de Morisky composta por quatro itens (ANEXO II) foi desenvolvida especificamente para avaliar a adesão ao tratamento de pacientes hipertensos. O método

contém quatro perguntas que objetivam determinar se houve insucesso da terapêutica e a causa. Após a aplicação deste instrumento de auto-relato, pode-se identificar o problema da falta de adesão, se ocorreu por motivo de esquecimento, por descuido com os horários, por melhora do quadro clínico ou por aparecimento de reações adversas.<sup>90</sup>

De acordo com o protocolo do teste de Morisky, as perguntas têm como opção de respostas *sim* e *não*. Considera-se com boa adesão ao tratamento quando obtida a pontuação máxima de quatro pontos, isto é, quando todas as respostas são *não*. Considera-se má adesão quando obtidos até três pontos, três ou menos respostas *não*.

Outra avaliação do uso de medicamentos por meio do auto-relato foi desenvolvida, a partir, da versão de Morisky de 1986 e suplementada com pontos adicionais sobre as circunstâncias que circundam o comportamento de adesão, originando a escala de Morisky de oito itens. Há evidências de correlação positiva entre as escalas de Morisky de oito e quatro itens ( $r = 0,792$ ,  $p < 0,01$ ).<sup>91</sup>

A teoria subjacente à escala de Morisky de oito itens considera a ocorrência da falta de adesão relacionada a vários fatores como: "Você, às vezes, têm problemas para lembrar-se de tomar seu medicamento?", "Você, às vezes, esquece-se de tomar seu medicamento?". Outros fatores se relacionam aos problemas com a complexidade do esquema terapêutico como: "Você nunca se sentiu contrariado em seguir o seu plano de tratamento?".<sup>92</sup>

As perguntas são formuladas para evitar o viés do "dizer-sim", invertendo as palavras das questões, dado que existe uma tendência dos pacientes a fornecerem respostas positivas aos profissionais de saúde. Cada item avalia comportamento específico relacionado ao uso de medicamentos e não fatores determinantes do comportamento de adesão. Cada item tem respostas dicotômicas, sim/não, exceto a última questão, do tipo Likert que tem cinco possibilidades de resposta.<sup>92</sup>

A associação e concordância da nova escala de adesão a medicamentos de Morisky de oito itens foram avaliadas em relação aos dados de retirada de medicamentos anti-hipertensivos por idosos hipertensos em farmácias. A nova versão considera a adesão pela persistência da retirada de medicamentos na farmácia pelos idosos. Essa versão classifica como alta adesão escores iguais a oito, média adesão valores entre seis até sete e baixa adesão quando escores menores do que seis. A adesão foi estimada entre os participantes desse estudo em 58% média, 33% alta e 9% baixa adesão.<sup>93</sup>

A concordância entre os dois métodos de avaliação da adesão foi igual ou maior a 75%. A escala de Morisky de oito itens foi identificada como método, significativamente associado à adesão, considerada pela persistência na obtenção de medicamentos na farmácia. Mesmo frente à necessidade de mais validações do instrumento, o estudo sugeriu sua utilização na identificação da baixa adesão ao tratamento em ambientes clínicos.<sup>91</sup>

A mudança na adesão auto-relatada ao longo do tempo de tratamento é limitada pela variabilidade aleatória. A mudança mínima na adesão ao longo do tempo detectável pela escala de Morisky de oito itens foi de 1,98 pontos. Dos 210 sujeitos analisados, apenas nove tiveram mudança de dois ou mais pontos de diferença entre as aplicações dessa escala. Tais pontos podem refletir real mudança na adesão à medicação anti-hipertensiva.<sup>94</sup>

Constatou-se em serviço de atenção primária à saúde que nenhum dos testes indiretos avaliados, entre eles a escala de Morisky de quatro itens foram bons indicadores prognósticos de adesão. Por outro lado o controle da PA (avaliada em consultório) e a idade do paciente foram indicadores identificados como mais eficazes de adesão, além da ausência de efeitos adversos como melhor indicador prognóstico de

adesão ao tratamento. Poucos estudos realizados sobre a associação da escala de Morisky e a adesão ao tratamento são conflitantes, no entanto, esse estudo a associação foi marginalmente significativa. Essa diferença nos resultados foi atribuída à ao delineamento, época e população estudada. Identificou-se também a necessidade de mais estudos em diferentes populações para adequada avaliação desse instrumento e a necessidade de comparações entre estudos similares para proporcionar melhor aplicabilidade do método de acordo com o perfil populacional.<sup>69</sup>

Esse mesmo estudo revelou associação entre o teste de Morisky de quatro itens e a contagem do número de pílulas, mesmo considerando como umas das limitações de seu estudo a possibilidade do método de contagem de pílulas superestimar a adesão. O uso de questionários em geral, no entanto, subestima a não adesão, como alternativa, pode-se aumentar o ponto de corte para a não adesão, objetivando melhorar a sensibilidade do método.<sup>59</sup>

## **Apneia Obstrutiva do Sono**

### **Sono**

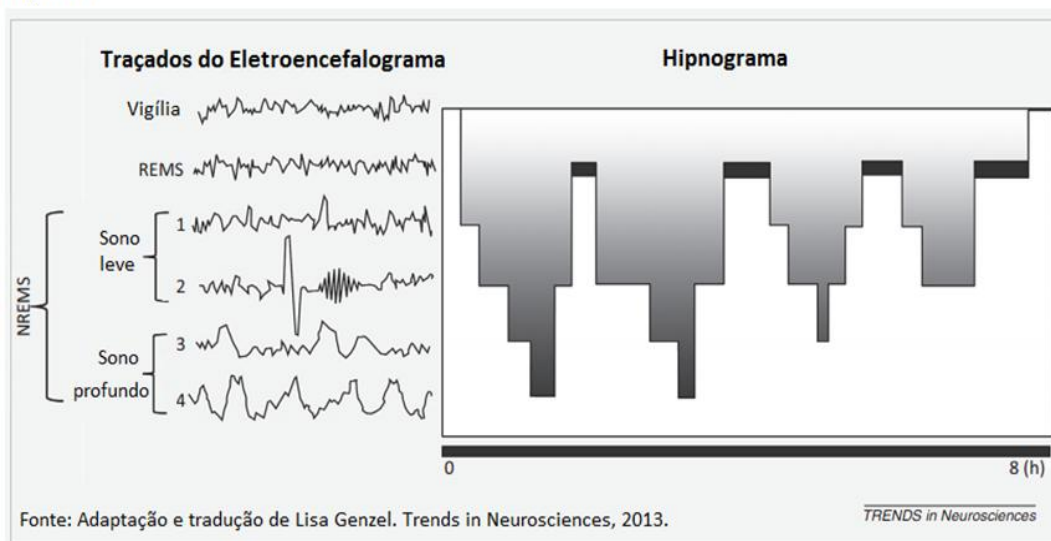
O sono é uma suspensão periódica natural da consciência durante o qual ocorrem os processos de descanso e restauração. A reparação e regeneração cognitiva ocasionada pelo sono parecem ser essenciais para a manutenção da saúde e da homeostase.<sup>95</sup> A estrutura do sono nos mamíferos e nas aves é caracterizada por duas fases fisiológicas distintas, o sono com movimentos rápidos dos olhos (REM do inglês rapid eyes movement) e sono sem movimentos rápidos dos olhos (NREM do inglês non-rapid eyes movement). O sono REM é o estado fisiológico que inclui o REM e atonia muscular. O sono NREM tem tônus muscular presente e é dividido em dois

estados, sono leve e sono profundo chamado de ondas lentas.<sup>96,97</sup> O estado de sono leve tem duas fases a NREM 1 e a NREM 2 ou N1 e N2. O estado de sono profundo ou sono de ondas lentas, também contempla duas fases a NREM3 e a NREM 4 ou N3 e N4 e é caracterizado por grandes ondas delta.<sup>97</sup>

A mudança no ciclo sono-vigília e entre os diferentes estágios do sono não é monodirecional, oscila entre o REM-NREM e vice-versa, acompanhada de mudanças rápidas nas ondas cerebrais e despertares.<sup>98</sup> Em todas as espécies NREM e REM alternam de forma cíclica, com NREM sempre precedendo REM. Os estágios do sono NREM compreendem 75% e o REM 25% do tempo de sono. Mudanças abruptas no ciclo sono-vigília ocasionadas pelas atividades sociais como trabalho em turnos, podem afetar a qualidade de vida dependendo do ritmo biológico de cada um.<sup>99</sup>

A eletroencefalografia permite identificar os traçados típicos de cada fase do ciclo do sono (Figura 14). Cada fase do sono é representada no hipnograma (Figura 14) com uma distribuição das fases durante um episódio oito horas de sono durante à noite.<sup>97</sup>

Figura 14



Logo no início da noite, os primeiros ciclos NREM-REM são dominados pelo sono de ondas lentas, enquanto que os ciclos posteriores contêm mais a fase REM. O

sono de ondas lentas e o REM apesar de maior parte da atenção nas pesquisas, é o sono leve (N2) que compreende mais de 50% do período de sono.<sup>97</sup>

As alterações no padrão do sono, conforme o aumento da idade é considerado normal, no entanto, pode afetar a qualidade de vida. Transtornos do sono estão associados ao aumento da morbidade e mortalidade.<sup>100</sup> Esses distúrbios são classificados em oito amplas categorias, entre elas a insônia, as hipersonias de origem central, os transtornos do sono relacionados ao ritmo circadiano, as parassonias, o transtorno de movimento relacionado ao sono, os transtornos respiratórios relacionados ao sono, sintomas isolados e as variantes normais e outros transtornos do sono.<sup>101</sup>

### **Apneia do Sono**

Transtornos respiratórios do sono interferem no bem-estar, na autoestima e na qualidade de vida dos indivíduos.<sup>102</sup> São considerados como qualquer alteração respiratória durante o sono. Tais alterações podem ter origem central quando a causa é relacionada ao sistema nervoso central e origem obstrutiva quando envolve alterações no nível da faringe.<sup>101</sup> Entre os transtornos respiratórios do sono, encontra-se a síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono (apneia do sono).

Define-se a apneia do sono como interrupção completa do fluxo de ar por no mínimo 10 segundos e a hipopneia como a redução parcial de 50% do fluxo acompanhada de dessaturação da hemoglobina maior que 3% e/ou de evidência de despertares no eletroencefalograma.<sup>103,104,105</sup> Apneias e hipopneias são diferentes em grau de obstrução da faringe, mas apresentam a fisiopatologia e o impacto clínico de forma semelhante.<sup>103</sup>

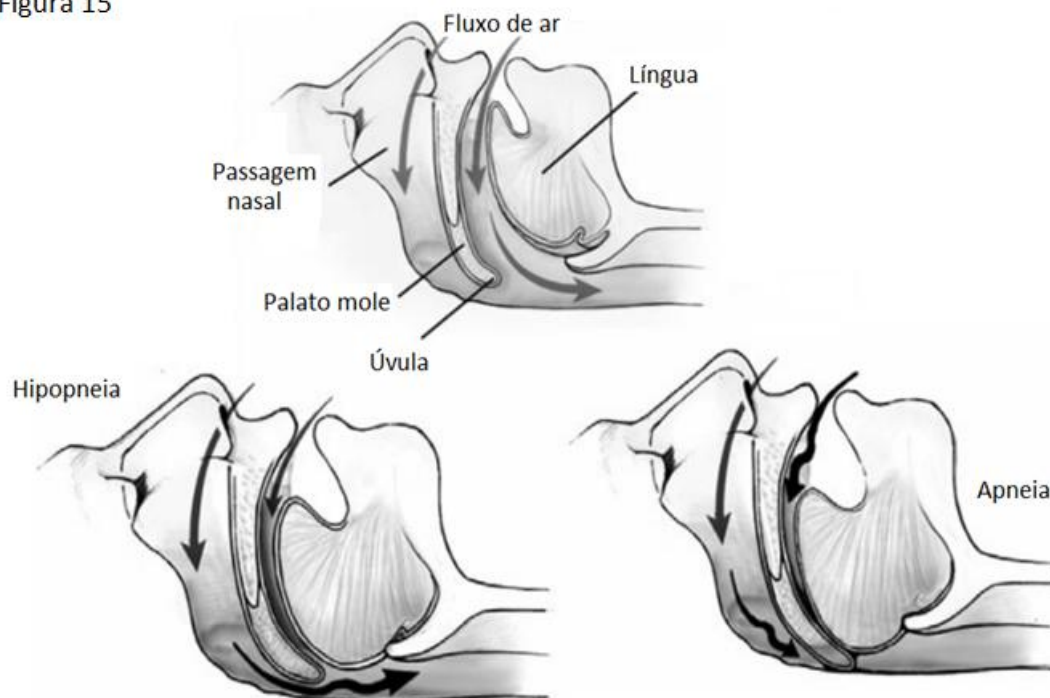
A apneia obstrutiva do sono é uma doença de importância crescente devido às sequelas neurocognitivas e cardiovasculares. Anormalidades na anatomia da faringe, da fisiologia do músculo dilatador das vias aéreas superiores e a estabilidade do controle

ventilatório são causas importantes de colapso repetitivo da faringe durante o sono. Colapso repetitivo da faringe provoca despertares recorrentes do sono, levando a sonolência e aumento do risco de acidentes de automóvel e de trabalho. A hipoxemia, a hipercapnia e as catecolaminas ocasionadas por essa desordem são fatores potenciais para o desenvolvimento da hipertensão.<sup>106</sup>

A obstrução ou resistência das vias aéreas superiores ocorrem devido à perda do tônus muscular da faringe durante o sono. Essa resistência, quando total ocasiona a apneia e, quando parcial conduz às hipopneias e aos despertares relacionados ao esforço respiratório. Os despertares relacionados ao esforço respiratório durante o sono é chamado de RERA, do inglês “Respiratory Effort-Related Arousals”. O RERA é considerado estágio inicial para evoluir para a apneia do sono, no entanto, por causar a fragmentação do sono, também está associado às alterações nos níveis da PA.<sup>107,108,109,110</sup> Na Figura 15, imagens ilustrativas da obstrução parcial e completa das vias aéreas, resultando em apneia e hipopneia, respectivamente, são apresentadas. Eventos de perturbação respiratória são interrompidos pelo despertar, permitindo o retorno da ventilação e a normalização da oxigenação arterial.<sup>111</sup>



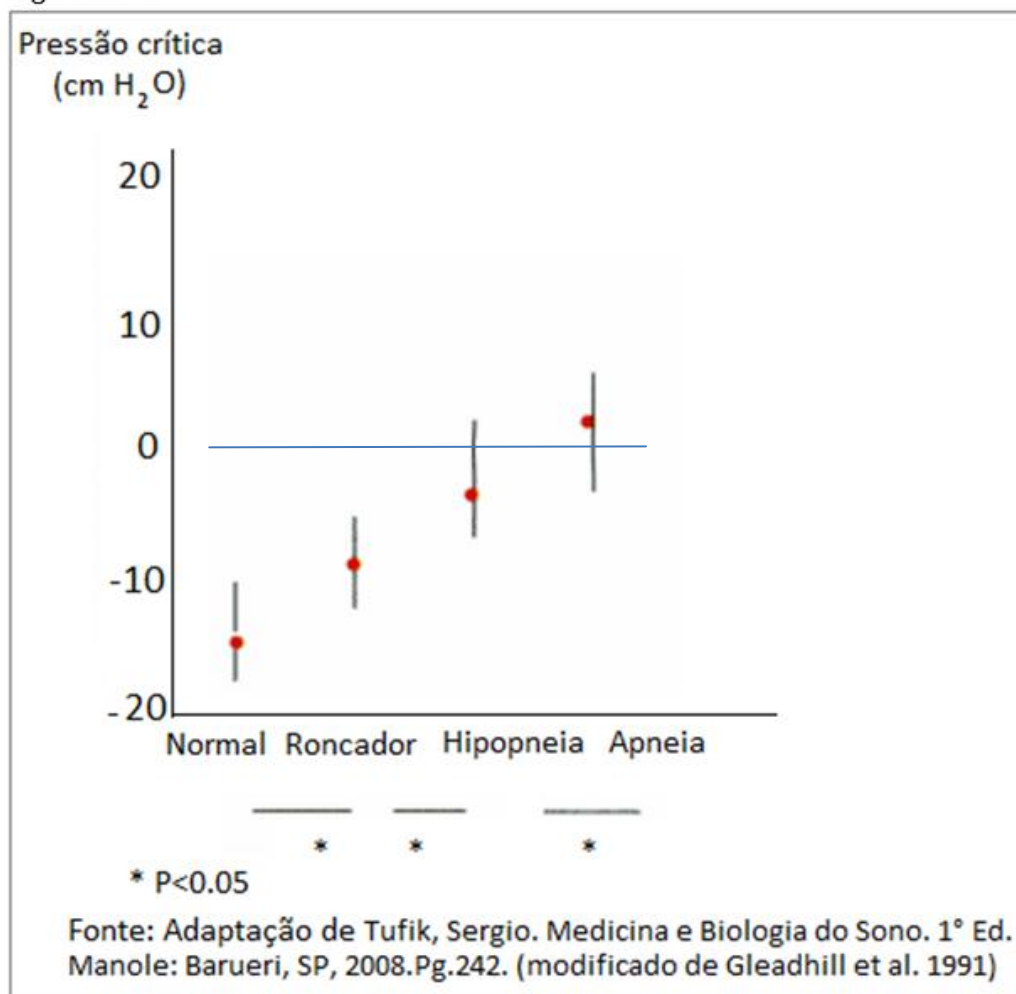
Figura 15



Fonte: Adaptado de Virend K. Somers, David P. White, Raouf Amin, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation*, 2008. Reimpresso de Hahn PY, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. In: Lip GYH, Hall JE, eds. *Comprehensive Hypertension*. St. Louis, Mo: Mosby; 2007:201-207.

A abertura das vias aéreas superiores é determinada pelo balanço entre a atividade dos músculos dilatadores e a pressão de sucção intraluminal negativa da faringe durante a inspiração.<sup>112</sup> A pressão crítica de colapso é a pressão negativa necessária para provocar o fechamento da via aérea. A média e o desvio padrão da pressão crítica de colapso estão representados abaixo (Figura 16) para cada indivíduo dos grupos normais (sem transtorno respiratório), roncadores, hipopneicos e apneicos. Nos indivíduos normais, a faringe é pérvia com pressão intraluminal ao nível atmosférico, ocorrendo o fechamento apenas com valores negativos acentuados, abaixo de  $-10 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Nos pacientes com apneia obstrutiva do sono ocorre o colapso da faringe mesmo quando a pressão intraluminal é acima da atmosférica.<sup>112</sup>

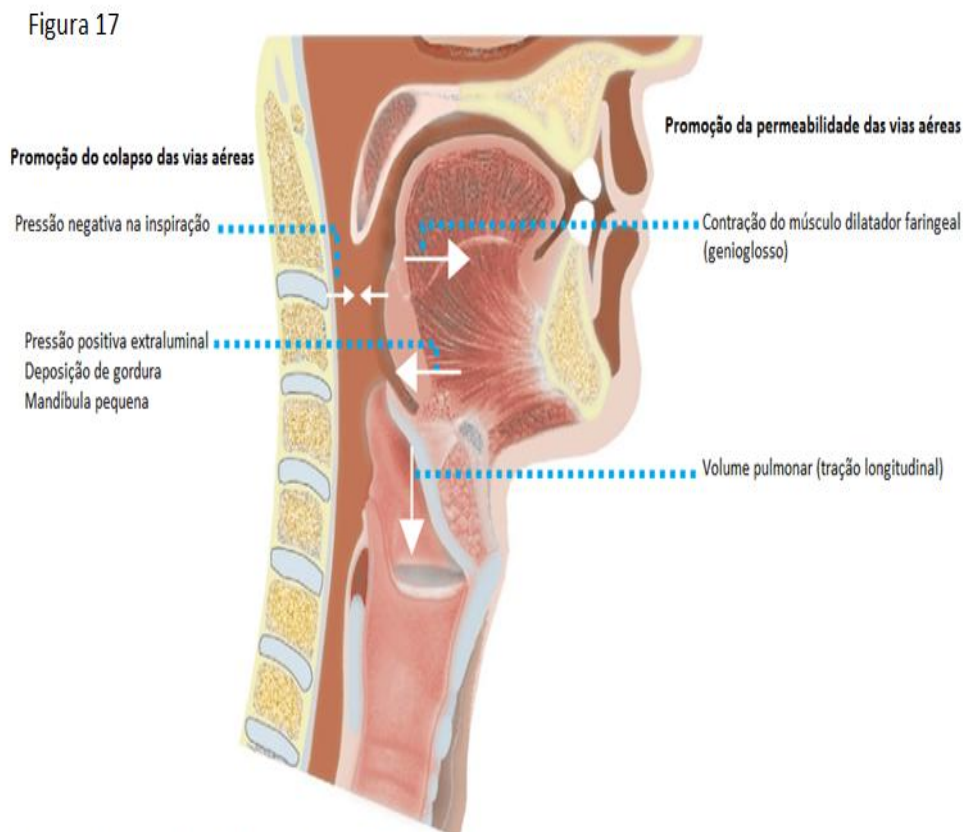
Figura 16



Embora a maioria dos mamíferos tenha suporte esquelético rígido na via aérea superior, a permeabilidade das vias aéreas superiores nos humanos é mantida principalmente pela ativação muscular e pela estrutura dos tecidos moles,<sup>113,114,115</sup> já que não há muito suporte ósseo na região atrás da língua e do palato mole. A manutenção da via aérea por essas estruturas é importante para a motilidade da laringe, deixando o osso hioide sem suporte rígido. Tais condições favorecem a vulnerabilidade da via aérea.<sup>106</sup>

Ao iniciar o sono há mudança na ativação dos músculos dilatadores da faringe que propiciam o episódio seminal para o colapso da faringe em indivíduos suscetíveis.<sup>116</sup> Os despertares recorrentes são ocasionados pelo colapso da via aérea para restaurar a permeabilidade da faringe.<sup>117, 118, 119</sup> Levam, no entanto, à ativação do sistema

nervoso simpático e à fragmentação do sono.<sup>118,119</sup> Abaixo (Figura 17), identificam-se os mecanismos envolvidos na promoção do colapso da faringe e os relacionados à manutenção de sua permeabilidade.<sup>106</sup>



Fonte: Tradução e adaptação de Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. Lancet, 2002.

Embora a atividade muscular dilatadora aumente à medida que a apneia progride, os aumentos são geralmente insuficientes para restabelecer a permeabilidade da faringe.<sup>120,121</sup> Ao não restabelecer o fluxo respiratório normal o paciente repetidamente desperta do sono durante toda à noite. O estímulo preciso para causar o despertar é questionado. Grande parte dos pesquisadores sugere a combinação do aumento do esforço respiratório em associação com hipóxia ou hipercapnia.<sup>121</sup>

Considera-se síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono o achado de mais de cinco apneias ou hipopneias por hora de sono com sintomas de sono perturbado.<sup>107</sup> Sua gravidade é classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) determinado pela divisão do número total de episódios de apneia e hipopneia pelo

número de horas de sono. Classificações da gravidade da apneia podem ser visualizadas abaixo (Tabela 6).<sup>101</sup>

<b>Tabela 6</b>	
<b>Classificação</b>	<b>Índice de Apneias e Hipopneias (IAH)</b>
Normal	Até 5
Leve	Entre 5 - 15
Moderada	16-30
Grave	>30

Fonte: Valores retirados da American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders, 2005.

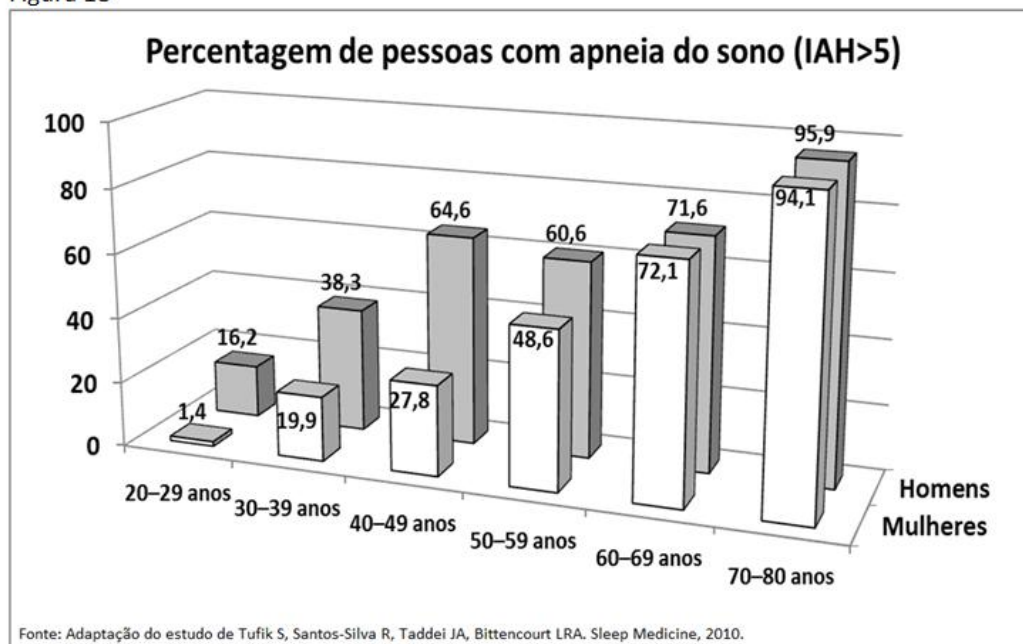
Entre os sinais e sintomas sugestivos de apneia do sono, encontram-se o ronco, apneias testemunhadas ou observadas, paciente ofegante, obesidade (especialmente a circunferência do pescoço), hipertensão, sonolência excessiva diurna, história na família, amigdalectomia prévia e sono não restaurador. Os fatores de risco e mecanismos predisponentes para a apneia do sono podem ser visualizados abaixo (Tabela 7). A obesidade predispõe o risco para apneia do sono, provavelmente pela diminuição do tamanho da via aérea faríngea ocasionada pelo aumento do peso.<sup>106</sup>

**Tabela 7**

<b>Fatores de risco para apneia</b>	<b>Possíveis mecanismos</b>
Sexo masculino	Anatomia, controle ventilatório
Envelhecimento	Anatomia, prejuízo do reflexo neural
Obesidade	Anatomia, estabilidade do controle ventilatório
Menopausa	Desconhecido, possível anatomia
Raça negra	Desconhecido, possível anatomia
Álcool	Atividade do músculo dilatador prejudicada
Tabagismo	Inflamação das vias aéreas, edema ou ambos

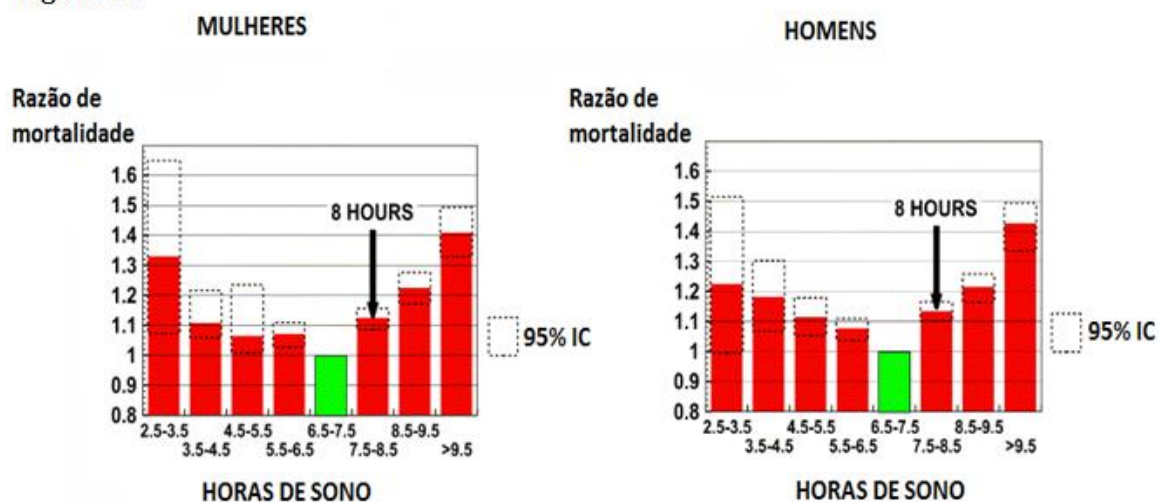
O auge de prevalência da apneia do sono está na faixa etária dos 50 aos 60 anos, podendo ocorrer em qualquer idade. Os homens são acometidos cerca de duas vezes mais que as mulheres, na faixa dos 40 anos.<sup>107,122</sup> As mulheres apresentam mais essa condição no período pós-menopausa.<sup>123</sup> No período senil, a prevalência se iguala para ambos os sexos.<sup>107</sup> A Figura 18, abaixo, facilita a identificação da transcendência e da magnitude da apneia do sono.<sup>112</sup>

Figura 18



Transtornos obstrutivos do sono, além de causar aumento do trabalho respiratório, levam à fragmentação do sono que ocasiona sensação de sonolência diurna, fadiga, diminuição da libido, cefaleia e alteração de humor/ansiedade, déficit de concentração, irritabilidade e apatia.<sup>107</sup> Tempo de sono reduzido ou aumentado está associado com aumento entre 30 e 40% do risco de mortalidade.<sup>124</sup> A Figura 19 demonstra que tanto em homens quanto em mulheres o grupo que dorme em média 7 horas por dia tem a menor mortalidade.

Figura 19

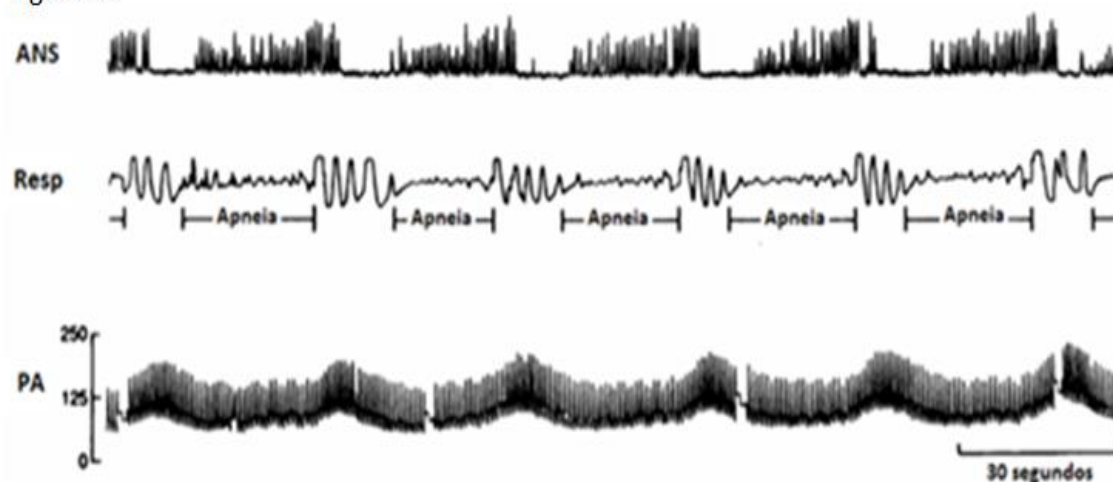


Fonte: Adaptação e tradução de Youngstedt SD, Kripke DF. Long Sleep and mortality: rationale for Sleep restriction. Sleep Med Rev. 2004

### Apneia e Consequências Cardiovasculares

Os transtornos respiratórios do sono também podem explicar muitas alterações bioquímicas, hematológicas e fisiológicas encontradas na hipertensão.<sup>107</sup> Transtornos do sono estão associados aos desfechos cardiovasculares desfavoráveis,<sup>125,107,123</sup> predispondo a fatores de risco como a hipertensão devido ao esforço respiratório,<sup>109</sup> a hipoxemia e ao aumento da atividade simpática.<sup>5,34,102,107</sup> Na Figura 20 é demonstrado o registro da atividade neuro simpática (ANS), respiratória (Resp) e da PA durante três minutos do estágio II do sono, apresentando oscilações incessantes na PA e na atividade simpática em resposta às repetitivas apneias. Estas oscilações ocorrem continuamente durante o sono, em todos os estágios do sono.<sup>118</sup>

Figura 20

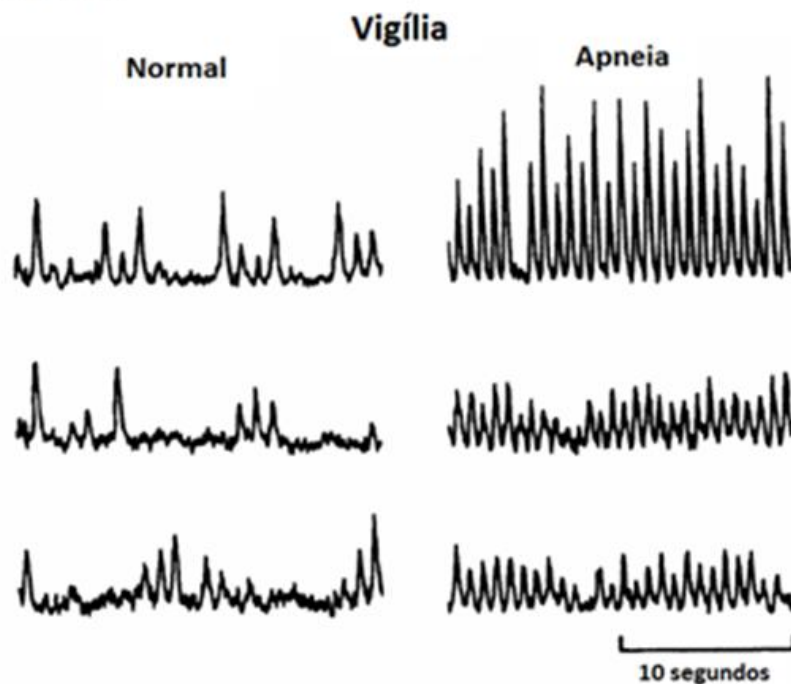


Fonte: Adaptação e tradução de Somers VK, Dyken ME, Clary MP, and Abboud FM. J Clin Invest. 1995.

Os barorreceptores carotídeos são estimulados pelas variações de PA nos episódios de apneias, podendo dessensibilizar os barorreceptores, diminuindo a sensibilidade do estímulo barorreflexo e, conseqüentemente elevando a atividade simpática. Possível mecanismo do desenvolvimento de hipertensão em pacientes com apneia.<sup>107</sup>

Observa-se em pacientes com apneia a elevação da PA em cada episódio de apneia<sup>126</sup> por descarga simpática devido ao despertar e a hipóxia. Essa atividade simpática durante o sono se prolonga na vigília, podendo justificar a hipertensão mantida durante o dia.<sup>127</sup> Altos níveis de atividade nervo simpática são apresentados pelos pacientes com apneia. Na Figura 21 é ilustrado o registro da atividade nervo simpática durante a vigília em pacientes com apneia obstrutiva do sono e em controles pareados.<sup>118</sup>

Figura 21



Fonte: Adaptação e tradução de Somers VK, Dyken ME, Clary MP, and Abboud FM. J Clin Invest. 1995.

Após anos de estudos e associações entre hipertensão e apneia, a apneia obstrutiva do sono foi incluída como causa identificável de hipertensão no Joint National Committee Seven Report.<sup>7</sup> Essa associação deve ser imaginada nos hipertensos resistentes.<sup>7,107,123</sup> Não está totalmente elucidada a relação fisiopatológica entre a hipertensão e a apneia.

Apneias simuladas foram analisadas em cães traqueostomizados submetidos à oclusão da traqueostomia durante à noite por três meses. Quando a hipóxia se instalava, os animais acordavam e, imediatamente, a válvula se abria. Tal intervenção resultou no desenvolvimento de hipertensão diurna e noturna nos cães. Para confirmar a se a origem da hipertensão ocorreu em função das apneias ou dos repetidos despertares, seis meses depois, o grupo de cães foi submetido a despertares provocados por ruído, ocasionando apenas hipertensão noturna.<sup>107</sup>



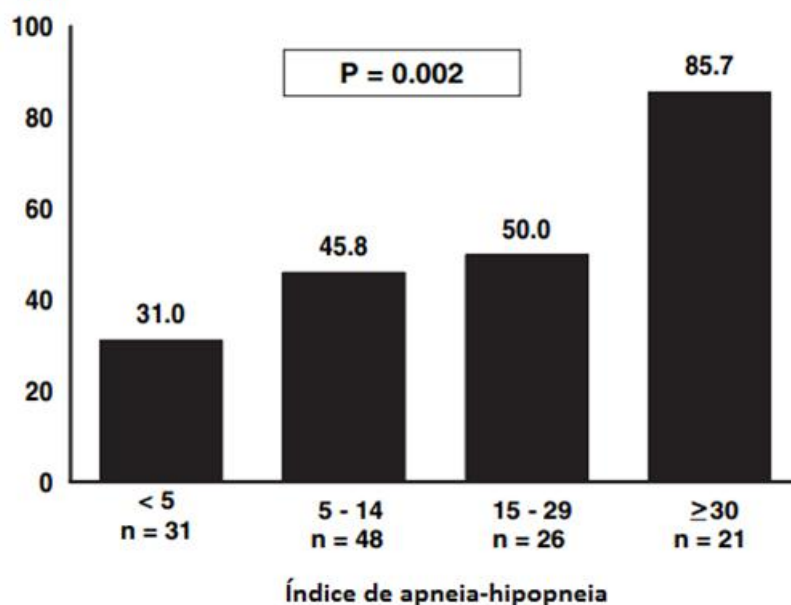
Pacientes com hipertensão arterial resistente têm maior risco cardiovascular. Costumeiramente se atribui aos pacientes que não respondem ao tratamento anti-hipertensivo a adesão insuficiente à terapêutica. Há evidências, no entanto, para que se considere a existência de apneia do sono sempre que for difícil o controle da PA. A apneia pode causar um efeito contrário á eficácia do tratamento anti-hipertensivo.<sup>128</sup>

Há achados na literatura que revelam alta prevalência da apneia entre pacientes com hipertensão resistente. Constatou-se em um grupo de 1485 pacientes, com apneia do sono, submetidos à polissonografia que naqueles sem controle adequado da PA a apneia era significativamente mais grave ao serem comparados aos pacientes com bom controle pressórico, mesmo controlando para fatores de confusão.<sup>129</sup> A maior prevalência de apneia é identificada nos pacientes com hipertensão resistente (78%) do que nos hipertensos com pressão controlada (48%).<sup>130</sup>

As prevalências identificadas de apneia (IAH>10) entre os hipertensos resistentes em dois diferentes estudos foram de 83%<sup>129</sup> e 71%.<sup>31</sup> Nos pacientes com hipertensão controlada a prevalência foi de 38%. Há evidência de que a cada episódio adicional de apneia/hipopneia por hora de sono aumenta em torno de 4% o risco da ocorrência de hipertensão e,<sup>131</sup> de que o aumento de 10 pontos no IAH eleva o risco para hipertensão em 11%.<sup>132</sup> Na Figura 22, observa-se uma curva dose-resposta entre o IAH e a prevalência de hipertensão resistente.<sup>31</sup>

Figura 22

**Hipertensão  
Resistente  
(%)**



Fonte: Adaptação e tradução de Gonçalves SC, Denis Martinez D, Gus M, et.al. Chest, 2007.

Hiestand e colaboradores entrevistaram uma amostra de 1506 pessoas, onde 31% dos homens e 21% das mulheres preencheram os critérios para alto risco de apneia do sono.<sup>127</sup> Outros relatos demonstram que a apneia do sono está independentemente associada à lesão em órgãos-alvos dos pacientes com hipertensão, no entanto, ainda subdiagnosticada e subtratada.<sup>133</sup>

A hipertensão arterial pode ser a base para as demais consequências cardiovasculares da apneia e está comprovadamente relacionada à hipóxia intermitente.<sup>109</sup> Entre as consequências da apneia do sono, além da hipertensão, citam-se a insuficiência cardíaca congestiva, a cardiopatia isquêmica, a hipertensão arterial pulmonar<sup>134</sup> e as arritmias.<sup>135</sup>

O comitê do National Heart, Lung, and Blood Institute sugere que a correção dos déficits de conhecimento dos profissionais da saúde sobre as consequências dos

transtornos do sono nas cardiopatias pode trazer benefícios aos indivíduos para ambas às condições.<sup>136</sup>

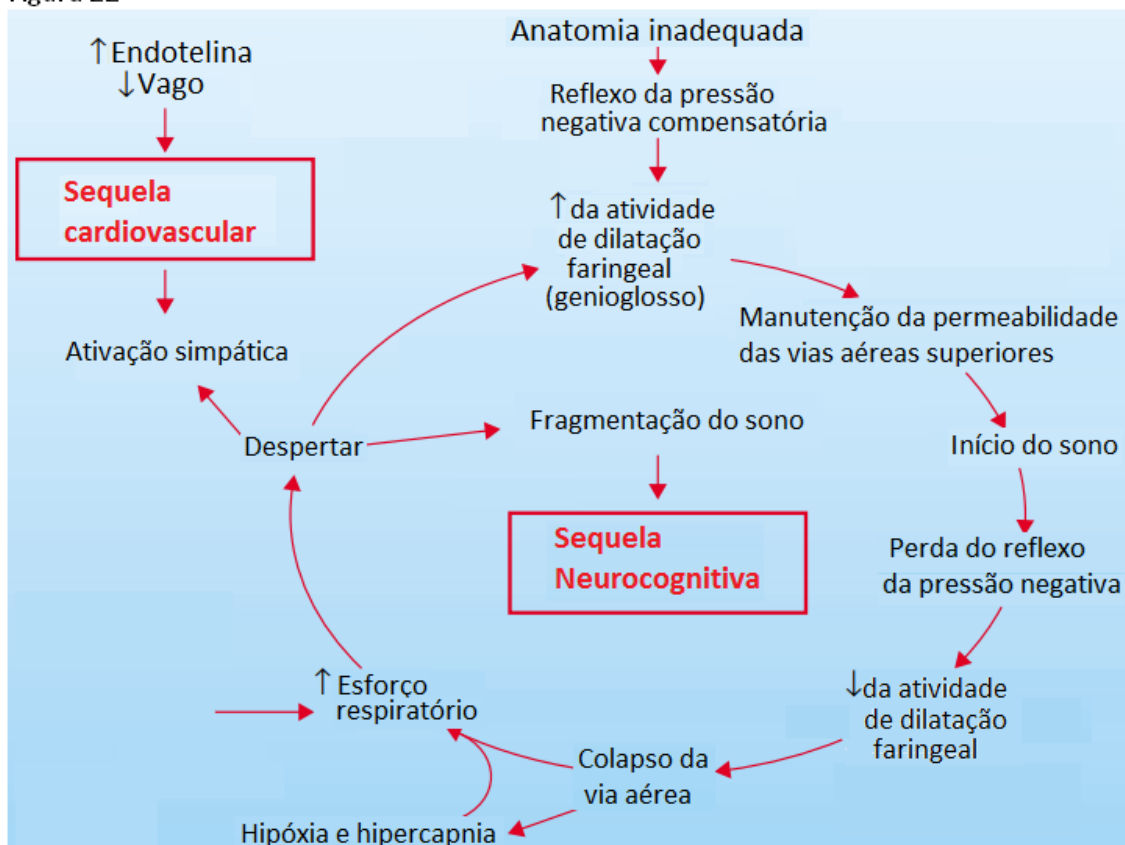
Estudo com duração de 15 anos avaliou 10.701 adultos com apneia do sono, diagnosticados por polissonografia, acompanhados em média por 5.3 anos. Seus achados indicam que apneia, condição prevalente, é um novo fator de risco para a morte cardíaca súbita. A presença dessa condição prediz a incidência de morte cardíaca súbita e a magnitude do risco é prenunciada por múltiplos parâmetros que caracterizam a gravidade da apneia.<sup>137</sup>

Os fatores que melhor predizem a morte cardíaca súbita são a idade maior do que 60 anos (Razão de risco: 5.53), o índice de apneia-hipopneia maior do que 20 (razão de risco: 1.60), a média de saturação de oxigênio noturna menor do que 93% (Razão de risco: 2.93) e a saturação de oxigênio noturna menor do que 78% (Razão de risco: 2.60). Hipoxemia noturna é uma característica importante da apneia que prediz fortemente a morte cardíaca súbita independente dos fatores de risco bem estabelecidos como idade, hipertensão, doença arterial coronariana ou insuficiência cardíaca, taquicardia ventricular não sustentada ou ectopia ventricular e menor saturação de oxigênio noturna.<sup>137</sup>

### **Apneia e Desempenho Cognitivo**

Outras consequências como a alteração no desempenho cognitivo foi atribuída a apneia do sono. É identificado em pacientes com essa condição mudanças metabólicas e estruturais em regiões do cérebro responsáveis pela memória.<sup>13,14,15,16,17,18,88</sup> Alguns estudos indicam que além do dano estrutural no cérebro, o prejuízo da memória pode ser causado pela sonolência,<sup>19</sup> assim como pode ser a principal causa de alteração neurocognitiva na apneia.<sup>12</sup> Os possíveis mecanismos envolvidos nos desfechos cardiovasculares e neurocognitivos desfavoráveis são apresentados na Figura 22.<sup>106</sup>

Figura 22



Fonte: Tradução e adaptação de Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. Lancet, 2002.

Estudo em idosos demonstrou correlação de escores de demência com os índices de apneia e hipopneia, no entanto não identificou o mecanismo de causalidade. Nesse contexto foi reforçada a hipótese de que apneia do sono pode afetar as funções mentais devido à hipoxemia transitória, característica da doença. O estudo hipotetizou que a apneia causa alterações na função cerebral, principalmente nas estruturas corticais e subcorticais.<sup>138</sup> O tratamento da apneia com aparelhos de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), porém, melhora a cognição de idosos com Alzheimer.<sup>139</sup>

## Diagnóstico

Algumas características e preditores clínicos da apneia do sono foram identificadas em pacientes hipertensos, tais como a idade avançada, obesidade, níveis elevados de PA, diabetes, dislipidemia, hipertensão resistente e síndrome metabólica quando comparados aos pacientes sem apneia. Para predizer apneia do sono a idade do paciente demonstra alta sensibilidade, no entanto baixa especificidade. Por outro lado a obesidade e a hipertensão resistente revelam baixa sensibilidade, mas alta especificidade. A síndrome metabólica apresentou alta sensibilidade e especificidade. Pacientes com idade entre 40 e 70 anos apresentam risco mais elevado para apneia do sono e síndrome metabólica. A presença da síndrome metabólica foi considerada marcador relevante da apneia entre os pacientes com hipertensão, além de outras características típicas clínicas como ronco e sonolência diurna excessiva.<sup>106</sup>

É utilizado no diagnóstico dos transtornos respiratórios do sono, principalmente, o índice de apneias-hipopneias (IAH). A apneia do sono pode ser diagnosticada com base em achados clínicos, indicativos de distúrbios respiratórios do sono, como queixa de ronco, sono não reparador e sonolência diurna. É importante suspeitar da presença da doença, também nos hipertensos com sintomas de distúrbios do sono. Atualmente, são poucos os pacientes com o diagnóstico de apneia do sono devidamente identificado.<sup>140</sup>

A apneia obstrutiva do sono pode ser diagnosticada com base, além dos sintomas (ronco, sonolência diurna) no exame físico (aumento da circunferência do pescoço).<sup>106</sup> A polissonografia é considerada para definir os diferentes estágios fisiológicos do sono e para o diagnóstico de vários tipos de distúrbios relacionados ao sono, entre eles a narcolepsia, síndrome das pernas inquietas, distúrbio de comportamento REM, parassonias e apneia do sono.<sup>141</sup> A polissonografia, porém, tem custo elevado e necessidade de laboratório específico para o cliente passar à noite e ter seu sono

monitorizado.<sup>106,142,143</sup> O exame revela o desempenho respiratório e quantifica o número de apneias/hipopneias durante o sono, considerando o fluxo aéreo, os movimentos torácico-abdominais e a saturação de oxigênio.

A polissonografia inclui um número mínimo de onze canais, incluindo o electroencefalograma (EEG), eletromiograma (EMG), eletrooculograma (EOG), a saturação de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) e um canal de electrocardiograma (ECG). Dados multicanais são gravados, simultaneamente em um papel gráfico de movimento contínuo e em um sistema de computador para análise e visualização.<sup>144</sup>

Gradativamente, têm-se utilizado questionários para avaliar o grau de sonolência e o risco elevado para apneia.<sup>130,145,146</sup> A apneia, muitas vezes, não é diagnosticada,<sup>147</sup> apesar de sua considerável magnitude e o rastreamento se faz necessário. Questionários para rastreamento da doença permitem aos profissionais de saúde a governabilidade das consequências da apneia devido à possibilidade de diagnóstico e encaminhamento ao tratamento apropriado, quando identificado o risco de acometimento da doença. Tais condutas podem impactar na melhora da qualidade de vida e na diminuição dos custos futuros resultantes de suas complicações.

Dados obtidos de 643 idosos saudáveis demonstraram que 31,4% (202) tinham critério para alto risco de apneia pelo Questionário de Berlim (QB). A sensibilidade do QB foi de 77% e especificidade de 39%, valor preditivo positivo de 63% e valor preditivo negativo de 55%. Frente aos resultados encontrados o estudo sugere que o instrumento não forneceu um alto nível de especificidade para diagnosticar e discriminar a apneia. Apesar de não ser, no entanto, suficientemente preciso, ele pode ser usado nos pacientes para avaliação e estudo do sono.<sup>145</sup>

Estudo de revisão sistemática<sup>146</sup> avaliou questionários empregados para identificação do risco para apneia. O QB foi considerado como o método mais

comumente utilizado nos estudos avaliados, tendo sua validação em diferentes populações, tais como em pacientes de clínicas do sono, na população em geral e em pacientes de cirurgia. Quanto à validade interna dos estudos revisados todos apresentaram uso de testes válidos de referência para verificar a acurácia dos questionários. Na avaliação da capacidade diagnóstica dos questionários para risco de apneia, o estudo separou o material de análise em duas categorias, sendo uma composta de pacientes com desordens do sono e a outra sem desordens.<sup>146</sup>

Nos pacientes sem história de desordens do sono, considerando IAH maior ou igual a cinco o QB apresentou maior especificidade e ocupou segundo lugar quanto ao nível de sensibilidade para detectar apneia. No mesmo grupo, o questionário de Wisconsin obteve a maior sensibilidade. Nos pacientes com desordens do sono e ainda com igual IAH, o QB obteve 68% de sensibilidade, 46% de especificidade com valor preditivo positivo de 48% e valor preditivo negativo de 65%, no entanto, o melhor teste de especificidade e sensibilidade nessa categoria foi demonstrando pelo questionário de Haraldsson's. No grupo de pacientes com desordens do sono, mas com IAH maior ou igual a 15, o QB tem a maior especificidade e o questionário STOP-BANG maior sensibilidade.<sup>146</sup>

Esse estudo relatou a impossibilidade de conclusão definitiva acerca do questionário mais preciso, devido aos resultados inconsistentes, atribuídos as diferenças de desenho do estudo, população, tipo de questionário, validade, mesmo quando considerado diferentes análises sobre o mesmo questionário. Não excluiu, porém, a possibilidade de resultados promissores dos questionários que avaliam a apneia. Também, foi recomendado o uso dos questionários STOP e STOP-Bang devido à alta qualidade metodológica do estudo que os avaliou.<sup>146</sup>

O questionário STOP-BANG (Anexo III) considera presente a apneia do sono quando o escore é maior do que dois.<sup>148</sup> Cada letra desse acrônimo é composto pelos sintomas de ronco (S=snoring), cansaço (T=tiredness), apneias observadas (O=observed apneas), PA (B= pressure), índice de massa corporal  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (B=body mass index), idade  $\geq 50$  anos (A=age), circunferência do pescoço  $\geq 40$  centímetros (N=neck circumference) e sexo masculino (G=gender).

A sonolência diurna, um dos sintomas da apneia-hipopneia obstrutiva do sono, pode ser avaliada, da mesma forma, por meio de questionário. A Escala de Sonolência de Epworth, (Anexo IV), criada em 1991 por Murray W. Johns e colaboradores, é amplamente utilizada para avaliação desse sintoma.<sup>149</sup> A escala pontua de zero até o máximo de 24 pontos. Avalia as chances de cochilar ou adormecer em oito diferentes situações, comumente encontradas no cotidiano dos indivíduos, fazendo distinção entre cochilo e a sensação de cansaço. Acima de 16 pontos, considera-se alto nível de sonolência.

Nos pacientes com apneia do sono os escores da escala estão, significativamente correlacionados com o índice de distúrbio respiratório e com a saturação mínima registrada durante à noite.<sup>149</sup> A escala de Epworth foi traduzida e validada na língua portuguesa. Os resultados do estudo de validação consideraram-na um instrumento válido e confiável para a avaliação da sonolência excessiva diurna, além de ser equivalente à sua versão original quando aplicada em indivíduos que falam português do Brasil.<sup>150</sup>

## **Tratamento**

O tratamento da apneia pode ser realizado pelo aparelho de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP). O CPAP pode eliminar ou reduzir drasticamente os



episódios de apneia e hipopneia, diminuindo a sonolência diurna, melhorando o humor e a qualidade de vida dos pacientes tratados quando comparados a controles que receberam placebo ou prescrição sub-terapêutica.<sup>147,151,152</sup> Resultados de pacientes tratados clinicamente com CPAP indicaram, significativamente, menos eventos de mortalidade quando comparados aos pacientes que não receberam qualquer tratamento no período.<sup>153</sup>

A alternativa para o tratamento da apneia do sono são os aparelhos intraorais. Sua utilização tem efeito favorável sobre a PA média, PA sistólica e diastólica.<sup>154</sup> Estes aparelhos são presos aos dentes para realizar o avanço mandibular e para impedir durante o sono que a língua se desloque dorsalmente, evitando o colapso dos tecidos moles da orofaringe. Promove o aumento do espaço da via aérea no nível da faringe, estabilizando e avançando a língua, possivelmente, pela mudança da atividade muscular.<sup>155,156,157</sup>

Tais aparelhos são de fácil manuseio e fabricação, não são invasivos, tem ação reversível, baixo custo e bem tolerados pelos pacientes.<sup>158,159</sup> Estudos de metanálises identificam que o tratamento pelo CPAP e pelos aparelhos intraorais implicam em resultados favoráveis na redução dos níveis pressóricos.<sup>154,160</sup>

As evidências reunidas nessa revisão de literatura viabilizam a avaliação da possível associação da apneia do sono com a adesão ao tratamento anti-hipertensivo e a influência das falhas de memória e da sonolência.

## HIPÓTESE CONCEITUAL

Pacientes com apneia do sono tendem a ter menor nível de adesão ao tratamento anti-hipertensivo e esse efeito pode ser influenciado por maior escore de falhas da memória e de sonolência diurna.

## HIPÓTESE OPERACIONAL

$H_0 = H_1$ : Os níveis de adesão são iguais em pacientes com e sem apneia.

$H_0 \neq H_1$ : Os níveis de adesão são diferentes em pacientes com e sem apneia.

## OBJETIVOS

### Objetivo geral

Avaliar a taxa de adesão ao tratamento anti-hipertensivo em indivíduos com e sem apneia do sono, atendidos em ambulatório especializado do hospital de Clínicas do município de Porto Alegre.

### Objetivos específicos

Avaliar adesão ao tratamento anti-hipertensivo.

Avaliar a associação entre apneia do sono e adesão ao tratamento anti-hipertensivo e a influência dos sintomas de sonolência e de prejuízo de memória.

## REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA

---

- <sup>1</sup>Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens.* 2013; 31(7):1281–1357.
- <sup>2</sup>Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005 Jan 15-21;365(9455):217-23.
- <sup>3</sup>Global Health Observatory /Risk factors/Raised blood pressure: Situation and trends. World Health Organization Web site. Accessed september 23, 2013. [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/index.html).
- <sup>4</sup>Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med.* 2005;353(5):487–97.
- <sup>5</sup>VIDT DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med.* 2003;94: 201–214.
- <sup>6</sup>Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenhager WH et al. Randomized double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet.*1997;350:757–64.
- <sup>7</sup>Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-2572
- <sup>8</sup>Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension.* 2008 jun;117(25):e510-526.
- <sup>9</sup>Hudgel DW – The Role of Upper Airway Anatomy and Physiology in Obstructive Sleep Apnea. *Clin Chest Med.* 1992; 13: 383-98.

- 
- <sup>10</sup>Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*. 2012;0:1–8.
- <sup>11</sup>Jacobs Ú, Castro MS De, Fuchs FD, Ferreira MBC. The influence of cognition, anxiety and psychiatric disorders over treatment adherence in uncontrolled hypertensive patients. *PLoS One*. 2011;6(8):e22925.
- <sup>12</sup>Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*. 2004;27(4):685–93
- <sup>13</sup>Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31(7):967–977.
- <sup>14</sup>Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):334–9.
- <sup>15</sup>Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2007;30(3):305-311
- <sup>16</sup>Bartlett DJ, Rae C, Thompson CH, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2004;5(6):593–6.
- <sup>17</sup>Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin ARC, Ghiassi R, Corfield DR. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(5):451–454.
- <sup>18</sup>Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1382–1387.
- <sup>19</sup>Jaussent I, Bouyer J, Ancelin M-L, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep*. 2012;35(9):1201–7.

- 
- <sup>20</sup>Jacobs Ú, De Castro MS, Fuchs FD, Ferreira MB. The influence of cognition, anxiety and psychiatric disorders over treatment adherence in uncontrolled hypertensive patients. *PLoS One*. 2011;6(8):e22925.
- <sup>21</sup>Calegari, DP. Adesão ao tratamento de pacientes com hipertensão arterial sistêmica. FEEVALE – Curso de Enfermagem. Trabalho de Conclusão de Curso (Bacharelado), 2006. 49p.
- <sup>22</sup>De La Sierra A, Segura J, Banegas JR, Gorostidi M, De La Cruz JJ, Armario P, Oliveras A, Ruilope LM. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2011 May;57(5):898-902.
- <sup>23</sup>Global Health Observatory /Country statistics/Brazil country profiles/ Chronic diseases: The impact of the chronic diseases in Brazil. World Health Organization Web site. 2005. [http://www.who.int/chp/chronic\\_disease\\_report/media/brazil.pdf](http://www.who.int/chp/chronic_disease_report/media/brazil.pdf). Acesso, outubro 29, 2013.
- <sup>24</sup>Polanczyk CA, Ribeiro JP. Coronary artery disease in Brazil: contemporary management and future perspectives. *Heart*. 2009 Jun;95(11):870-6.
- <sup>25</sup>Ribeiro AL, Polanczyk CA, Silveira LRM, et al. Regional inequalities in healthcare expenditure with cardiovascular procedures in Brazil. *Arq Bras Cardiol*2006;(suppl 1): TLM 199
- <sup>26</sup>Pellanda LC, Echenique L, Barcellos LM, Maccari J, Borges FK, Zen BL. Ischemic heart disease: prevention should begin in childhood. *J Pediatr*. 2002 Mar-Apr;78(2):91-6
- <sup>27</sup>Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Tratado de Medicina Cardiovascular. 6ª edição, Volume 2, São Paulo, ed Roca, 2003.
- <sup>28</sup>Jennings GL, Touyz RM. Hypertension guidelines: more challenges highlighted by Europe. *Hypertension*. 2013 Oct;62(4):660-5.
- <sup>29</sup> Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension. Part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000 Jan 25;101(3):329-35.

- 
- <sup>30</sup> Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51
- <sup>31</sup>Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858–1862.
- <sup>32</sup>Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension*. 2011 Jun;57(6):1076-80.
- <sup>33</sup> Ministério da Saúde. Rede interagencial de informações para a saúde (RIPSA). DATASUS. Informações de Saúde (TABNET)/Indicadores de Saúde/ Indicadores e Dados Básicos – IDB 2011/Indicadores de fatores de risco e proteção. Prevalência de hipertensão arterial.
- <sup>34</sup>Vicki L. Burt, Jeffrey A. Cutler, Millicent Higgins, Michael J. Horan, Darwin Labarthe, Paul Whelton, Clarice Brown, Edward J. Roccella. Trends in the Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension in the Adult US Population: Data From the Health Examination Surveys, 1960 to 1991. *Hypertension*.1995;26:60-69
- <sup>35</sup>Reiner Z, Sonicki Z, Tedeschi Reiner E. Physicians' perception, knowledge and awareness of cardiovascular risk factors and adherence to prevention guidelines: the PERCRO-DOC survey. *Atherosclerosis*. 2010 213(2):598-603.
- <sup>36</sup>Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Franco S, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Huffman MD, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Magid D, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, McGuire DK, Mohler ER, Moy CS, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Schreiner PJ, Sorlie PD, Stein J, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013 Jan 1;127(1):e6-e245.
- <sup>37</sup>Yoon SS, Burt V, Louis T, Carroll MD. Hypertension among adults in the United States, 2009-2010. *NCHS Data Brief*. 2012 Oct;(107):1-8.

- 
- <sup>38</sup>Vasan RS, Larson MG, Leip EP, Evans JC, O'Donnell CJ, Kannel WB, Levy D. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001 Nov 1;345(18):1291-7.
- <sup>39</sup>Denardo S, Gong Y, Nichols WW, et al. Blood pressure and outcomes in very old hypertensive coronary artery disease patients: an INVEST substudy. *Am J Med*. 2010;123:719–26
- <sup>40</sup>Aronow WS, Fleg JL, Pepine CJ, Artinian NT, Bakris G, Brown AS, Ferdinand KC, Forcica MA, Frishman WH, Jaigobin C, Kostis JB, Mancia G, Oparil S, Ortiz E, Reisin E, Rich MW, Schocken DD, Weber MA, Wesley DJ, Harrington RA; ACCF TaskForce. ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2011 May 31;123(21):2434-506.
- <sup>41</sup>Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, Brain Damage and Cognitive Decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013 Oct 23.
- <sup>42</sup>Hajjar I, Quach L, Yang F, Chaves PH, Newman AB, Mukamal K, Longstreth W Jr, Inzitari M, Lipsitz LA. Hypertension, white matter hyperintensities, and concurrent impairments in mobility, cognition, and mood: the Cardiovascular Health Study. *Circulation*. 2011 Mar 1;123(8):858-65.
- <sup>43</sup>Levi Marpillat N, Macquin-Mavier I, Tropeano AI, Bachoud-Levi AC, Maison P. Antihypertensive classes, cognitive decline and incidence of dementia: a network meta-analysis. *J Hypertens*. 2013 Jun;31(6):1073-82.
- <sup>44</sup>Pierce TW, Elias MF. Cognitive function and cardiovascular responsivity in subjects with a parental history of hypertension. *J Behav Med*. 1993 Jun;16(3):277-94.
- <sup>45</sup>Clark CE, Taylor RS, Shore AC, Ukoumunne OC, Compbell JL. Association of a difference in systolic blood pressure between arms with vascular disease and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379:905–914.
- <sup>46</sup>Bare B; Smeltzer S. Brunner&Suddarth: Tratado de Enfermagem Médico-Cirúrgica. Doença Crônica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2002; 10ª Ed. Vol1, Cap 10, pag. 153-165.

- 
- <sup>47</sup> Oliver WJ, Cohen EL, Neel JV. Blood pressure, sodium intake, and sodium related hormones in the Yanomamo Indians, a "no-salt" culture. *Circulation*. 1975 Jul;52(1):146-51.
- <sup>48</sup> Ulu A, Harris TR, Morisseau C, Miyabe C, Inoue H, Schuster G, Dong H, Iosif AM, Liu JY, Weiss RH, Chiamvimonvat N, Imig JD, Hammock BD. Anti-inflammatory effects of  $\omega$ -3 polyunsaturated fatty acids and soluble epoxide hydrolase inhibitors in angiotensin-II-dependent hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2013 Sep;62(3):285-97.
- <sup>49</sup> Sydenham E, Dangour AD, Lim WS. Omega 3 fatty acid for the prevention of cognitive decline and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6.
- <sup>50</sup> Birtwhistle RV, Godwin MS, Delva MD, Casson RI, Lam M, MacDonald SE, et al. Randomised equivalence trial comparing three month and six month follow up of patients with hypertension by family practitioners. *BMJ*. 2004; 328:204.
- <sup>51</sup> Clark CE, Smith LF, Taylor RS, Campbell JL. Nurse led interventions to improve control of blood pressure in people with hypertension: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341:c3995.
- <sup>52</sup> Niiranen TJ, Hanninen MR, Johansson J, Reunanen A, Jula AM. Home-measured blood pressure is a stronger predictor of cardiovascular risk than office blood pressure: the Finn- Home study. *Hypertension*. 2010; 55:1346–1351.
- <sup>53</sup> Bray EP, Holder R, Mant J, McManus RJ. Does self-monitoring reduce blood pressure? Meta-analysis with meta-regression of randomized controlled trials. *Ann Med* 2010; 42:371–386.
- <sup>54</sup> McManus RJ, Mant J, Bray EP, Holder R, Jones MI, Greenfield S, et al. Telemonitoring and self-management in the control of hypertension (TASMINH2): a randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:163–172.
- <sup>55</sup> Symplicity HTN-2 Investigators, Esler MD, Krum H, Sobotka PA, Schlaich MP, Schmieder RE, Böhm M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-



---

resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010 Dec 4;376(9756):1903-9.

<sup>56</sup>Gifford RW Jr. An algorithm for the management of resistant hypertension. *Hypertension*. 1988 Mar;11(3 Pt 2):II101-5.

<sup>57</sup>Klein LE. Compliance and blood pressure control. *Hypertension*. 1988 Mar;11(3Pt 2):II61-4.

<sup>58</sup>DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002 Sep;40(9):794-811.

<sup>59</sup> Santa-Helena Ernani Tiaraju de, Nemes Maria Ines Battistella, Eluf Neto José. Fatores associados à não adesão ao tratamento com anti-hipertensivos em pessoas atendidas em unidades de saúde da família. *Cad. Saúde Pública*. 2010 Dez;26(12):2389-2398.

<sup>60</sup>Pittman DG, Tao Z, Chen W, Stettin GD. Antihypertensive medication adherence and subsequent healthcare utilization and costs. *Am J Manag Care*. 2010 Aug;16(8):568-76.

<sup>61</sup>Insel KC, Einstein GO, Morrow DG, Hepworth JT. A multifaceted prospective memory intervention to improve medication adherence: design of a randomized control trial. *Contemp Clin Trials*. 2013 Jan;34(1):45-52.

<sup>62</sup>Gard PR. Non-adherence to antihypertensive medication and impaired cognition: which comes first? *Int J Pharm Pract*. 2010 Oct;18(5):252-9.

<sup>63</sup>De Simoni A, Hardeman W, Mant J, Farmer AJ, Kinmonth AL. Trials to improve blood pressure through adherence to antihypertensives in stroke/TIA: systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc*. 2013 Aug 20;2(4):e000251.

<sup>64</sup> Coelho EB; Moyses Neto M; Palhares R et al. Relationship between regular attendance to ambulatory appointments and blood pressure control among hypertensive patients. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2005;85(3):157-161.

<sup>65</sup>Leite SN; Vasconcellos MPC. Adherence to prescribed therapy: points for concepts and presuppositions discussion. *Ciência saúde coletiva*. 2003;8(3):775-782.

---

<sup>66</sup> Silveira LMC; Ribeiro VMB. Compliance with treatment groups: a teaching and learning arena for healthcare professionals and patients. *Interface - Comunicação, Saúde, Educação*. 2005, Fev;9(16),91-104.

<sup>67</sup> Marie A. Krousel-Wood, MD, Paul Muntner, PhD, Cara J. Joyce, MS, Tareq Islam, MPH, Erin Stanley, MPH, Elizabeth W. Holt, MPH, Don E. Morisky, ScD, Jiang He, MD, and Larry S. Webber. Adverse effects of Complementary and Alternative Medicine Use on Antihypertensive Medication Adherence: Findings from CoSMO. *J Am Geriatr Soc*. 2010 January;58(1):54–61.

<sup>68</sup> Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient Characteristics Associated with Medication Adherence. *J Clin Med Res*. 2013;11(2):54-65

<sup>69</sup> Prado JC, Kupek E, Mion D. Validity of four indirect methods to measure adherence in primary care hypertensives. *J Hum Hypertens* 2007; 21:579-84.

<sup>70</sup> Schroeder K, Fahey T, Ebrahim S. How can we improve adherence to blood pressure-lowering medication in ambulatory care? Systematic review of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004 Apr 12;164(7):722-32.

<sup>71</sup> Eisenberg WV, Tillson AH. Identification of counterfeit drugs, particularly barbiturates and amphetamines by microscopic, chemical, and instrumental techniques. *J Forensic Sci*. 1966 Oct;11(4):529-51.

<sup>72</sup> Schneiweiss F. Counterfeit amphetamines. *Am J Hosp Pharm*. 1980 Sep;37(9):1187.

<sup>73</sup> Csillag C. Epidemic of counterfeit drugs causes concern in Brazil. *Lancet*. 1998 Aug 15;352(9127):553.

<sup>74</sup> Kon SG, Mikov M. Counterfeit drugs as a global threat to health. *Med Pregl*. 2011 May-Jun;64(5-6):285-90.

<sup>75</sup> Svansdottir E, Denollet J, Thorsson B, Gudnason T, Halldorsdottir S, Gudnason V, van den Broek KC, Karlsson HD. Association of type D personality with unhealthy lifestyle, and estimated risk of coronary events in the general Icelandic population. *Eur J Prev Cardiol*. 2013 Apr;20(2):322-30.

<sup>76</sup> Wu JR, Moser DK. Type D Personality Predicts Poor Medication Adherence in Patients with Heart Failure in the USA. *Int J Behav Med*. 2013 Nov 6.

- 
- <sup>77</sup>Denollet J. Type D personality. A potential risk factor refined. *J Psychosom Res.* 2000;49(4):255–66.
- <sup>78</sup> Martens EJ et al. Type D personality predicts clinical events after myocardial infarction, above and beyond disease severity and depression. *J Clin Psychiatry.* 2010;71(6):778–83
- <sup>79</sup> Pedersen SS et al. Pre-implantation implantable cardioverter defibrillator concerns and type D personality increase the risk of mortality in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Europace.* 2010; 12(10):1446–52.
- <sup>80</sup>Denollet J, Sys SU, Brutsaert DL. Personality and mortality after myocardial infarction. *Psychosom Med.* 1995;57(6):582–91.
- <sup>81</sup>Mols F, Denollet J. Type D personality in the general population: a systematic review of health status, mechanisms of disease, and work-related problems. *Health QualLife Outcomes.* 2010;8:9.
- <sup>82</sup> Aquarius AE et al. Type D personality and mortality in peripheral arterial disease: a pilot study. *Arch Surg.* 2009;144(8):728–33
- <sup>83</sup>Denollet J, Brutsaert DL. Personality, disease severity, and the risk of long-term cardiac events in patients with a decreased ejection fraction after myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(2):167–73.
- <sup>84</sup>Kupper N, Denollet J. Type D personality as a prognostic factor in heart disease: assessment and mediating mechanisms. *J Pers Assess.* 2007;89(3):265–76.
- <sup>85</sup>Denollet J et al. Personality as independent predictor of long-term mortality in patients with coronary heart disease. *Lancet.* 1996;347(8999):417–21.
- <sup>86</sup>Dieltjens M, Vanderveken OM, Van den Bosch D, Wouters K, Denollet J, Verbraecken JA, Van de Heyning PH, Braem MJ. Impact of type D personality on adherence to oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2013 Sep;17(3):985-91.

- 
- <sup>87</sup>Broström A, Strömberg A, Mårtensson J, Ulander M, Harder L, Svanborg E. Association of Type D personality to perceived side effects and adherence in CPAP-treated patients with OSAS. *J Sleep Res.* 2007 Dec;16(4):439-47.
- <sup>88</sup>Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage.* 2011;54(2):787–793.
- <sup>89</sup>Smith G, Sala S D, Logie R, & Maylor EA. Prospective and retrospective memory in normal aging and dementia: A questionnaire study. *Memory.* 2000;8(5):311-321.
- <sup>90</sup>Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of self reported measure of medication adherence. *Med Care.* 1986;24:67-73.
- <sup>91</sup>Al-QazazHKh, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010 Nov;90(2):216-21.
- <sup>92</sup>Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. Department of Community Health Sciences, UCLA School of Public Health, Los Angeles, CA 90095-1772, USA. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008 May;10(5):348-54.
- <sup>93</sup>Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care.* 2009 Jan;15(1):59-66.
- <sup>94</sup>Muntner P, Joyce C, Holt E, He J, Morisky D, Webber LS, Krousel-Wood M. Defining the minimal detectable change in scores on the eight-item Morisky Medication Adherence Scale. *Ann Pharmacother.* 2011 May;45(5):569-75.
- <sup>95</sup>Murali NS, Svatikova A, Somers VK. Cardiovascular physiology and sleep. *Front Biosci.* 2003 May 1;8:s636-52.
- <sup>96</sup>Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. *Front Physiol.* 2013 Oct 16;4:294.
- <sup>97</sup>Genzel L, Kroes MC, Dresler M, Battaglia FP. Light sleep versus slow wave sleep in memory consolidation: a question of global versus local processes? *Trends Neurosci.* 2013 Nov 7.

- 
- <sup>98</sup>Saper CB, Fuller PM, Pedersen NP, Lu J, Scammell TE. Sleep State Switching. *Neuron*. 2010 December 22; 68(6): 1023–1042.
- <sup>99</sup>de Souza SB, Tavares JP, Macedo AB, Moreira PW, Lautert L. Influence of work shift and chronotype on the quality of life of nursing professionals. *Rev Gaucha Enferm*. 2012 Dec;33(4):79-85.
- <sup>100</sup>Saccomano SJ. Sleep Disorders in Older Adults. *J Gerontol Nurs*. 2013 Nov;7:1-8.
- <sup>101</sup> American Academy of Sleep Medicine: International classification of sleep disorders. 2nd ed.: Diagnostic and coding manual (ICSD-2). Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- <sup>102</sup>Youngstedt SD, Kripke DF. Long sleep and mortality: rationale for sleep restriction. *Sleep Med Rev*. 2004;8(3):159-74.
- <sup>103</sup>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;22:667-89.
- <sup>104</sup>Gupta RK, Chandra A, Verm AK, Kumar S. Obstructive sleep apnoea: a clinical review. *J Assoc Physicians India*. 2010 Jul;58:438-41.
- <sup>105</sup>Tsai WH, Flemons WW, Whitelaw WA, Remmers JE. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jan;159(1):43–48.
- <sup>106</sup>Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328): 237- 45.
- <sup>107</sup> Fletcher EC. Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26:15-9.
- <sup>108</sup> Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(3):189-95.
- <sup>109</sup>Guilleminault C, Stoohs R, Shiomi T, Kushida C, Schnittger I. Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest*. 1996;109(4):901-8.

---

<sup>110</sup>Guilleminault C, Robinson A. Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions. *Sleep*. 1997;20(9):806-11.

<sup>111</sup>Virend K. Somers, David P. White, Raouf Amin, William T. Abraham, Fernando Costa, Antonio Culebras, Stephen Daniels, John S. Floras, Carl E. Hunt, Lyle J. Olson, Thomas G. Pickering, Richard Russell, Mary Woo, Terry Young. AHA/ACCF Scientific Statement Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008; 118: 1080-1111.

<sup>112</sup>Tufik, Sergio. *Medicina e Biologia do Sono / Sergio Tufik .. Ed. Manole, 1° Ed. Barueri, SP. 2008.Pg.242.*

<sup>113</sup>Haponik E, Smith P, Bohlman M, Allan R, Goldman S, Bleecker E. Computerized tomography in obstructive sleep apnoea: correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis* 1983; 127: 221–26.

<sup>114</sup>Suratt PM, Dee P, Atkinson RL, Armstrong P, Wilhoit SC. Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnoea. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127:487–92.

<sup>115</sup> Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1673–89.

<sup>116</sup>Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking and sleeping upper airway muscle activity in apnoea patients versus normal control. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:1880–87.

- 
- <sup>117</sup>Kimoff R, Sforza E, Champagne V, Ofiara L, Gendron D. Upper airway sensation in snoring and obstructive sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;160:250–55.
- <sup>118</sup>Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnoea. *J Clin Invest* 1995;96(4):1897–904.
- <sup>119</sup>Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia: implications for sleep apnoea. *Clin Exp Hypertens A*. 1988;10(suppl):413–22.
- <sup>120</sup>Berry R, McNellis M, Kouchi K, Light R. Upper airway anesthesia reduces phasic genioglossus activity during sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 127–32.
- <sup>121</sup>Gleeson K, Zvillich CW, White DP. The influence of increasing ventilatory effort on arousal from sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1990;142:295–300.
- <sup>122</sup>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.
- <sup>123</sup>Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome: an oxidative stress disorder, *Sleep Med Rev*. 2003;7:35–51.
- <sup>124</sup>Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, et al. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:131-6.
- <sup>125</sup>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.
- <sup>126</sup>Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131:485-491.
- <sup>127</sup>Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of Symptoms and Risk of Sleep Apnea in the US Population: Results From the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 Poll. *Chest*. 2006;130(3):780-6.
- <sup>128</sup>Stoohs RA, Gingold J, Cohrs S, Harter R, Finlayson E, Guilleminault C. Sleep-Disordered Breathing and Systemic Hypertension in the Older Male. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44:1295-300.

- 
- <sup>129</sup>Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized Sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271-7.
- <sup>130</sup>Gus, M., Martinez, D., Silva, E. O. D. A., Moreira, L. B., & Fuchs, S. C. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, But Not Daytime Sleepiness, Is Associated With Resistant Hypertension: A Case-control Study. *Am J Hypertens*. 2008;21(0895-7061):832-835.
- <sup>131</sup>Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:1111-5.
- <sup>132</sup>Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Eng J Med* 2000;342:1378-84.
- <sup>133</sup>Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbas FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010 Apr 15;105(8):1135-9.
- <sup>134</sup>Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 2010;11(5):441-446.
- <sup>135</sup>Brody 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.
- <sup>136</sup>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.
- <sup>137</sup>Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, Herges RM, Howard DE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 13;62(7):610-6
- <sup>138</sup>Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(3):258-63.
- <sup>139</sup>Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Lored JS. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(11):2076-81.



- 
- <sup>140</sup> Silverberg DS, Oksenberg A, Iaina A - Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, under diagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens*. 1997;10:1319-25.
- <sup>141</sup> Šušmáková K:“ Human sleep and sleep EEG ” . *Measurement Science Review*. 2004,4(2):59-74.
- <sup>142</sup> Flemons WW. *Obstructive Sleep Apnea N Engl J Med*. 2002;347:498-504.
- <sup>143</sup> Stoohs R, Guilleminault C - MESAM 4: An Ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*; 1992;101:1221-7
- <sup>144</sup> Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler TM, et al : “ Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: An update for 2005 ” . *Sleep*. 2005;28:499-519.
- <sup>145</sup> Sforza E, Chouchou F, Pichot V, Herrmann F, Barthélémy JC, Roche F. Is the Berlin questionnaire a useful tool to diagnose obstructive sleep apnea in the elderly? *Sleep Med*. 2011 Feb;12(2):142-6.
- <sup>146</sup> Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anesth*. 2010;57:423–438.
- <sup>147</sup> Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB - Undiagnosed Sleep apnea in patients with essential hypertension. *An Intern Med*. 1985;103:190-95.
- <sup>148</sup> Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459–65B.
- <sup>149</sup> Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
- <sup>150</sup> Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumologia*. 2009 Set;35(9):877-83.
- <sup>151</sup> Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep Apnea and Hypertension, A Population-based Study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-88.

- 
- <sup>152</sup>Strohl KP, Redline S - Recognition of Obstrutive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:279-89.
- <sup>153</sup> Martinez D, Knorst M, Reali JA. Outcome of treated and untreated obstructive Sleep apnea syndrome. *Chest*. 1992;102:129S.
- <sup>154</sup>Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(2):165-174.
- <sup>155</sup>Hoffstein V. Review of oral appliance for treatment of Sleep - disordered breathing Sleep breathe. 2007 Mar; 11(1): 1-22.
- <sup>156</sup> Schmidt-Novara W, Lowe A, WiegandL, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring obstructive Sleep apnea: A review. *Sleep*. 1995;18 (6):501-510.
- <sup>157</sup> Rose EC, Bartlen GM, Staats R, Jonas IE. Therapeutic efficacy of an oral appliance in the treatment of obstructive Sleep apnea: a 2-year follow-up. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2002 Mar;121(3):273-279.
- <sup>158</sup>Hoekema A, Stegenga B, De Bont LG. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive Sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med*. 2004 Jun 4;15(3):137-55.
- <sup>159</sup> Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1):CD004435.
- <sup>160</sup>Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):587-596

---

**ARTIGO EM INGLÊS****Observed sleep apneas and adherence to antihypertensive treatment in outpatients: A cross-sectional study.**

Camila Gosenheimer Righi<sup>1</sup>; Denis Martinez<sup>1,2\*</sup>, MD, PhD; and coauthors.

<sup>1</sup> Post-graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, RS, Brazil

<sup>2</sup> Division of Cardiology, Hypertension and Sleep Clinics, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Rua Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, 90035-903, Brazil;

**Correspondence to:** Camila Gosenheimer Righi. Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), Post-graduate Studies Program in Cardiology; Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, 90035-903. Phone: 055(51)3359-8289. E-mail: camila.lipes@gmail.com

## ABSTRACT

**Background:** Obstructive sleep apnea is an identifiable cause of uncontrolled hypertension and cognitive impairment. Cognitive deficit impairs adherence to drug therapy. We hypothesized that sleep apnea leads to lower rate of adherence to antihypertensive treatment via cognitive deficit.

**Methods:** Outpatients at the hypertension clinic of a university hospital were interviewed before consultation. Adherence to treatment was assessed by the Morisky questionnaire. Risk for sleep apnea was established by the STOP-BANG instrument and somnolence by the Epworth sleepiness scale. Memory was evaluated by the Prospective-retrospective memory questionnaire. The patients were examined to obtain anthropometrics and two measurements of blood pressure. Medical charts were revised to check the prescription and clinical data.

**Results:** A total of 416 patients aged  $65\pm 12$  years, 32% male, were enrolled. In the sample, poor adherence was identified in 50.2%, uncontrolled hypertension in 58%, prospective-memory impairment in 40%. The prevalence of risk for sleep apnea was indicated by questionnaire in 34% of the cases. Patients reporting observed apnea had 1.9 higher risk (95% confidence interval: 1.3-2.9) for poor adherence and 2.3 (1.5-3.4) for prospective-memory impairment. In the final Poisson regression model, observed apnea explained 24% of the prospective-memory impairment and both were associated with poor adherence, independently of blood pressure, duration of hypertension, heart rate, and ethnicity.

---

**Conclusion:** The report of observed apneas, an easily obtainable information, can be useful to predict poor adherence to antihypertensive treatment via prospective-memory impairment. This may be object of future research on mechanisms linking sleep apnea to poor control of blood pressure.

**Keywords:** Hypertension, High Blood Pressure, Obstructive Sleep Apneas, Medication Adherence, Patient Compliance.

## BACKGROUND

High blood pressure (BP) affects about 40% of adults, worldwide.<sup>1,2</sup> Despite available therapies, uncontrolled BP, defined by BP values  $> 140/90$  mmHg<sup>3</sup>, exist in up to one billion people.<sup>1</sup> Poor control of hypertension has been attributed to insufficient or inappropriate prescription<sup>4</sup>. A minority of the patients with unsatisfactory control have true resistant hypertension.<sup>5</sup> Adherence corresponds to the degree in which a patient follows a determined prescription.<sup>6</sup> Patients fulfilling criteria for resistant hypertension may have poor adherence in 53% of the cases.<sup>7,8</sup>

Reviews on detection and treatment of systemic hypertension<sup>9</sup> and resistant hypertension<sup>3</sup> concluded that sleep apnea is the most common cause of these conditions. Resistant hypertension is about five times more prevalent in patients with sleep apnea.<sup>10</sup> Cognitive impairment<sup>11,12</sup> and brain volume reduction<sup>13</sup> are known consequences of hypertension. Also, sleep apnea<sup>14,15,16,17,18,19,20</sup> and excessive daytime sleepiness<sup>21</sup> lead to intellectual deficit. Literature searches in PubMed and Embase, using the PICO strategy<sup>22</sup>, were unable to obtain reports linking sleep apnea and adherence to treatment.

We hypothesized that the high prevalence of poor adherence to blood pressure-lowering agents among patients with sleep apnea may be due to apnea-dependent sleepiness or memory deficit. The present study investigated the association of sleep apnea and adherence to treatment in an outpatient population.

## METHODS

This cross-sectional study was performed in the outpatient hypertension clinic of a university hospital. All participants who had a consultation between September and December 2012 were screened for eligibility criteria. The inclusion criteria were: patients aged 18 years and over, both genders, in treatment with lowering BP agents and with more than one previous follow up consultation.

The Institutional Review Board approved the ethical and methodological aspects of the investigation. Project approval number 120253. The study complies with the Resolution 466/12 of the Brazilian National Health Council, establishing the Guidelines and Standards for Research Involving Humans. All patients signed a written informed consent to participate.

### Study variables

Patients completed a standardized interview before medical consultation, covering demographics, clinical, and social data, besides specific questionnaires. Office BP was measured according to standard guidelines during the consultation.<sup>2,23</sup> The diagnosis of sleep apnea was based on the STOP-BANG instrument and defined by a score higher than two.<sup>24</sup> Each letter of this instrument is composed by the following

---

symptoms: snoring, tiredness, observed apneas, pressure, body mass index  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, age  $\geq 50$  years, neck circumference  $\geq 40$  centimeters, and male gender.

Poor adherence was defined by a score higher than zero in the four-item Morisky questionnaire.<sup>23</sup> Resistant hypertension was defined by BP  $> 140/90$  mm Hg under appropriate pharmacological treatment with at least three antihypertensive drugs at full doses, including one diuretic.<sup>9</sup>

Cognitive performance was measured by the Prospective and Retrospective Memory Questionnaire comprising eight questions on situations of prospective-memory failure and eight of retrospective-memory failure.<sup>25</sup> The answers range from 1 (Never) to 5 (Almost always). Scores  $> 40$  were considered as indicative of general-memory deficiency. Scores  $> 18$  in each of the sets of eight questions indicated prospective- or retrospective-memory deficiency.

Problems with alcohol were characterized by two positive out of four responses in the CAGE questionnaire.<sup>26</sup> Current or previous consumption of cigarettes was recorded. Excessive daytime sleepiness was considered present when the score of the Epworth Sleepiness Scale was greater than 10.<sup>27</sup>

## Statistical Analysis

The sample size was calculated to detect a 15% difference (60%-45%) in the prevalence of poor treatment adherence between patients with and without apnea for a P alpha of 5% and power of 80%. A sample of 372 subjects was projected to be investigated, with 10% extra cases to compensate for incomplete data and losses.

The STROBE checklist was used to plan the study. The variables are described as percentages, mean and standard deviation. Factor and reliability analyses were used

---

to verify the psychometric properties of the STOP-BANG instrument in this population. The Chi-square, Student's t, and Mann-Whitney's U tests were used to compare each of the possible explanatory variables in groups of good and poor compliance. The variable heart rate revealed non-linearity in the logit test and was categorized as: <60, 60 to 80, and >80 beats per minute (bpm). Linear regression was used for the diagnosis of collinearity among the regressors by the variance inflationary factor (VIF). Variables with P value <0.10 in the univariate analyses and confounders were entered in a Poisson regression model.<sup>28</sup> Mediation analysis was performed to assess the influence of mediation variable on independent and dependent variable using the logistic regression and Sobel test. The results were considered statistically significant when the probability of alpha error was less than 0.05.

## RESULTS

The 416 participants included in this study represent 60% of the attendances in the hypertension outpatient clinic during the data collection period (Figure 1). The characteristics of the sample by adherence groups are shown in table 1.

In table 2, a slightly, but significantly larger number of drugs prescribed was seen in the poor adherence group. Duration of hypertension was three years longer in the good than in the poor adherence group. A difference between prescribed and actually taken medication was identified in the medical records of 7.2% of the patients with poor adherence and 2.4% of those with good adherence (P= 0.041). No significant difference was seen in percentage of cases reporting adverse effects between groups; the most common were edema (19%), dizziness (7.4%), headache (4.1%), pruritus (1.0%), and dyspnea (2.6%). Only one man referred decreased libido. The percentage of cases



---

referring adverse-effects emerging from use of beta-blockers was similar among men (36%) and women (44%;  $P= 0.18$ ). Bradycardia was observed in 18% of the sample, 85% of them using beta-blockers.

Figure 2 compares the prevalence of positive answers to the STOP questionnaire (except the question on high blood pressure), Epworth sleepiness scale, and memory questionnaires by adherence groups. Observed apneas and prospective memory were the most significantly different finding between adherence groups.

The Prospective-retrospective memory questionnaire showed good performance when tested in the complete version (Cronbach's  $\text{Alpha}=0.91$ ). The reliability was maintained when only the prospective-memory questions were utilized (Cronbach's  $\text{Alpha}=0.87$ ). Only prospective memory was related to poor adherence among the three scores of memory (prospective, retrospective, and general) when each one was analyzed as a dependent variable in the Poisson regression.

Among the questions presented to the patients during the interview, one was on "having help from someone to remember to take medication". This question was expected to be a confounder in the context of the memory-adherence relationship. It was forced in the multivariate model (Figure 3) but excluded because it did not affect the adherence.

Univariate analyses identified 19 candidate variables for Poisson regression. The retrospective-memory score was a candidate, but was excluded due to collinearity with the prospective-memory scale. Of these 19 regressors, five retained significance in the final model (Figure 3). In this model, the risk for poor adherence was 24% higher in patients with observed apneas than in patients without this symptom. The mediation analysis showed that 24% of the observed apneas effect on adherence was due to prospective-memory impairment. The Sobel test showed that the reduction of

---

association between apnea and adherence produced by memory was significant ( $P=0.03$ ).

Figure 4 explores the univariate relationship of each Morisky scale question with prospective-memory impairment and with observed apneas. The prevalence of positive responses to questions 1 to 4 were, respectively, 26%, 30%, 6% and 14%. Prospective-memory impairment and observed apneas were more related to the question number one, indicating forgetfulness in taking medications.

## DISCUSSION

To the best of our knowledge, this is the first study testing the hypothesis that apnea affects adherence to antihypertensive treatment. The analyses showed that a single item of the STOP-BANG instrument, observed respiratory pauses during sleep, was related to the adherence to treatment, independently of several confounders. Additionally, the association between apnea and poor adherence may be mediated by memory impairment. These are preliminary findings and need to be confirmed using polysomnography to diagnose sleep apnea in a longitudinal design.

Poor adherence was associated with five variables: observed apneas, prospective-memory impairment, African-Brazilian race, hypertension duration, and low heart rate. Each one will be discussed below.

In the adult population, the prevalence of apnea may reach 33% and even higher in older individuals.<sup>29</sup> In hypertensive populations, prevalence of 50% or higher have been reported.<sup>30</sup> In our sample, 34% of individuals reported observed apneas. Using the STOP-BANG instrument (without including the Pressure item) 75% of the sample had a high risk for sleep apnea, a figure in agreement with the literature and the sample

---

demographics. Using the whole instrument in the present study to consider a patient as an apnea case was problematic since all subjects treat high BP, 90% are older than 50 years, and 80% snore, rendering the instrument, designed for use in general population, too sensitive and unspecific. Only observed apnea, a specific symptom, was employed in the multivariate analyses since the psychometric properties of the STOP-BANG instrument are impaired in this sample. The question observed apneas was chosen due to it being the only one with magnitude in the Communality test greater than 0.5.

Patients with sleep apnea show structural and metabolic changes in brain regions responsible for memory.<sup>15,16,17,18,19,20,31</sup> According with the mediation analyses, 24% of the observed effect of observed apneas on adherence to treatment can be attributed to prospective-memory impairment.

Besides structural brain damage, memory impairment could be due to sleepiness.<sup>21</sup> Verstraeten and colleagues pointed out sleepiness as the main cause of neurocognitive loss in apnea<sup>14</sup>. This converges with our finding that sleepiness increases, respectively 17%, 38%, and 53% the risk for the general-, retrospective- and prospective-memory impairment. Prospective-memory impairment was significantly more prevalent in women (45%) than in men (29%;  $P=0.002$ ).

The prospective memory can be defined as the ability of “remembering to remember.”<sup>32</sup> The score of prospective memory  $>16$  was associated with poor adherence (prevalence ratio= 1.30); reverse causality cannot be excluded. This result agrees with work by Jacobs and colleagues, reporting that cognitive deficits affect the adherence.<sup>12</sup>

Prospective memory was the only remaining in the final model. The retrospective and general memories were not included simultaneously in the models for their high collinearity with the prospective memory and for not resisting the multivariate analysis. It is plausible that adherence to treatment depends more on

memorizing upcoming events, such as the time to take the next medication, than remembrances of past actions. Initiatives to improve adherence to antihypertensive treatment, could include evaluation of the prospective memory, besides that of apnea.

African-Brazilian patients increased the poor adherence in 1.4 times. In the univariate analysis, the association of prospective-memory impairment with African-Brazilian patient was significant only in males (odds ratio: 3.5; 95%CI: 1.4-8.9). No significant differences were encountered in the prevalence of observed apneas among descendants groups. Krousel-Wood et al.<sup>8</sup> report that black race tend to use more alternative medicine, a behavior potentially associated with lower adherence. We did not identify alternative medicine practices as predictor of poor adherence. The use of alternative medicine occurs with similar frequency in both European (18%) and African descendants (19%). This result may diverge from the literature due to our sample size being insufficient to detect a difference in adherence between users and nonusers of alternative medicine.

Hypertension duration was the only hypertension-related feature that showed a significant difference between adherence groups. Each additional year with the disease increases the adherence around 1%. Age greater than 50 years did not influence the adherence, although correlated with duration. These findings differ from other studies demonstrating that adherence does not increase with the hypertension duration<sup>8,33</sup> and that age affects adherence.<sup>34</sup> The divergence from these results<sup>8,33,34</sup> may be explained by the different design, statistical analyses, setting, and population.

In the literature, the number of prescribed drugs<sup>33</sup> and dosing frequency<sup>34</sup> affect adherence, even controlling for age<sup>33,34</sup> and hypertension duration<sup>33</sup>. Data are conflicting showing either negative<sup>33</sup> or positive<sup>34</sup> association of number of drugs with adherence. In our sample, number of drugs and dosing frequency did not influence

---

significantly the adherence. Adjusting the results of the Poisson regression (Figure 3) for the variable dosing frequency did not change the model ( $P=0.7$ ), in contrast to the cited study.<sup>34</sup>

Access to free medication did not influence significantly the adherence. More patients with poor adherence obtained free medication than those with good adherence (Table 2), similar to results of Ramli et al.<sup>33</sup>. The presence of adverse-effects is cited as a predictor of poor adherence<sup>6</sup>, although, the prevalence in our sample was similar in both adherence groups, about 40%. This context agrees with Ramli et al.'s data<sup>33</sup>.

Heart rate below 60 bpm increases the poor adherence around 1.4 times (Figure 3). The only drug class associated with low heart rate ( $P<0.001$ ) was beta-blockers. Beta-blockers may favor the poor adherence as suspected by the European Society of Hypertension and European Society of Cardiology.<sup>2</sup> The percentage of patients using beta-blockers in the poor (70%) and good adherence group (62%) was similar ( $P=0.08$ ), but this may have influenced the lower heart rate in the poor adherence group.

Surprisingly, adherence did not predict systolic and diastolic BP. One possible reason for this finding may be the Hawthorne effect<sup>35</sup>. Consulting at the hospital to be examined may prompt a correct conduct, leading to a single-day improved adherence and lower BP. The fact that BP was measured at the consultation day only, while the Morisky questionnaire assesses the past adherence may explain this inconsistent finding.

The possible limitations of this research, beyond those germane to cross-sectional studies, may be the identification of sleep apnea by questionnaire instead of by polysomnography. In studies from our group, the Berlin questionnaire<sup>36</sup> had a performance to identify risk of resistant hypertension (odds ratio 4.1) similar to class III polysomnography in another study<sup>10</sup> (odds ratio 4.8). STOP has a performance similar



to Berlin questionnaire for identifying apnea<sup>37</sup>, so the performance of questionnaires is acceptable in an exploratory approach of the theme.

Measuring treatment adherence by the Morisky scale and not by direct methods such as assessment of drug, metabolite, and biomarkers levels in the blood may be an additional limitation. The dosage of every drug would be impractical, expensive, and would not avoid the above cited Hawthorne effect. Morisky scale is widely used and has been validated in hypertensive population. Its moderate reliability has been reported ( $\alpha=0.61$ )<sup>23</sup>, besides its low cost and ease of daily use in clinical practice. Despite these limitations, this study represents an advance in understanding the determinants of poor adherence to hypertension treatment in adults and may be object of future research on mechanisms linking sleep apnea to poor control of blood pressure.

In conclusion, report of observed sleep apneas by questionnaire is an independent risk factor for poor adherence to blood pressure-lowering treatment. Cognitive impairment may mediate part of this effect. Based on this, longitudinal studies with objective evaluation of sleep apnea and intervention with CPAP are warranted.

## ACKNOWLEDGMENTS

### **Guarantors**

Dr Denis Martinez takes responsibility for the content of the manuscript, including the data and analysis.

Ms Camila Gosenheimer Righi takes responsibility for the content of the manuscript, including the data and analysis.

**Author Contributions**

Ms Righi has made substantial contributions to conception and design, acquisition of data, analysis and interpretation of data, drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content.

Dr Martinez has made substantial contributions to conception and design, analysis and interpretation of data, provided final approval of the version to be published, drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content.

Dr Gus has made substantial contributions to conception and design, provided final approval of the version to be published, drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content.

Dr Gonçalves has made substantial contributions to conception and design, provided final approval of the version to be published, drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content.

Ms Moreira has provided analysis and interpretation of data, final approval of the version to be published, drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content.

Ms Fuchs has provided analysis and interpretation of data, final approval of the version to be published, drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content.

Mr Fuchs has provided analysis and interpretation of data, final approval of the version to be published, drafted the submitted article or revised it critically for important intellectual content.

**Financial/Nonfinancial Disclosures**

This paper was supported d by the Research Incentive Fund of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre ( HCPA-FIPE), the Coordination of Improvement of Higher Education Personnel ( CAPES), the National Council of Scientific and Technological Development (CNPq)

**Role of the Sponsors**

The sponsor had no role in the design of the study, the collection and analysis of the data, or in the preparation of the manuscript. The funding sources were employed to print the questionnaires.

**Other Contributions**

We are grateful to Aline Junqueira, Ana Gabriela Neis, Eliese Denardi Cesar, Emerson Martins, Jamile Dutra Correia, Marcelo Parra, Mariana Meister, Milena Cristofolletti, Paola Perasso, Pedro Lopez, Victória Prates, Roberta Horn and Yasmin Cecato for their important contribution in data collection.

**Disclosure Statement**

Dr. Martinez has financial interests in a private sleep medicine clinical practice. The other authors have indicated no conflicts of interest.



---

## REFERÊNCIAS DO ARTIGO EM INGLÊS

1. Global Health Observatory /Risk factors/Raised blood pressure: Situation and trends. World Health Organization Web site.  
[http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/blood\\_pressure\\_prevalence/en/index.html](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/blood_pressure_prevalence/en/index.html). 2013. Accessed september 23, 2013.
2. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013; 31(7):1281–1357.
3. Calhoun D a, Jones D, Textor S, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* . 2008;117(25):e510–26.
4. Oliveras A, Schmieder R. Clinical situations associated with difficult-to-control hypertension. *J Hypertens*. 2013;31(1):S3–S8.
5. Massierer D, Claudia A, Oliveira T, et al. Original Article Prevalence of Resistant Hypertension in Non-Elderly Adults : Prospective Study in a Clinical Setting. *Arq Bras Cardiol*. 2012;99(1):630-635.
6. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487–97.

- 
7. Jung O, Gechter J, Wunder C, et al. Resistant hypertension? Assessment of adherence by toxicological urine analysis. *J Hypertens*. 2013;31:000–000.
  8. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, et al. Predictors of decline in medication adherence: results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension*. 2011;58(5):804–10.
  9. Chobanian A, Bakris G, Black H, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-2572
  10. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858–1862.
  11. Dregan A, Stewart R, Gulliford MC. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in adults aged 50 and over: a population-based cohort study. *Age Ageing*. 2012;0:1–8.
  12. Jacobs Ú, Castro MS De, Fuchs FD, Ferreira MBC. The influence of cognition, anxiety and psychiatric disorders over treatment adherence in uncontrolled hypertensive patients. *PLoS One*. 2011;6(8):e22925.
  13. Beauchet O, Celle S, Roche F, et al. Blood pressure levels and brain volume reduction: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2013;31(8):1502–6.
  14. Verstraeten E, Cluydts R, Pevernagie D, Hoffmann G. Executive function in sleep apnea: controlling for attentional capacity in assessing executive attention. *Sleep*. 2004;27(4):685–93.

- 
15. Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31(7):967–977.
  16. Kamba M, Inoue Y, Higami S, Suto Y, Ogawa T, Chen W. Cerebral metabolic impairment in patients with obstructive sleep apnoea: an independent association of obstructive sleep apnoea with white matter change. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001;71(3):334–9.
  17. Tonon C, Vetrugno R, Lodi R, et al. Proton magnetic resonance spectroscopy study of brain metabolism in obstructive sleep apnoea syndrome before and after continuous positive airway pressure. *Sleep*. 2007;30(3):305–311
  18. Bartlett DJ, Rae C, Thompson CH, et al. Hippocampal area metabolites relate to severity and cognitive function in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2004;5(6):593–6.
  19. Morrell MJ, McRobbie DW, Quest RA, Cummin ARC, Ghiassi R, Corfield DR. Changes in brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2003;4(5):451–454.
  20. Macey PM, Henderson LA, Macey KE, et al. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1382–1387.
  21. Jaussent I, Bouyer J, Ancelin M-L, et al. Excessive sleepiness is predictive of cognitive decline in the elderly. *Sleep*. 2012;35(9):1201–7.
  22. Costa Santos CM da, Mattos Pimenta CA de, Nobre MRC. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. *Rev Latino-Am Enfermagem*. 2007;15(3):508–11.

- 
23. Morisky D, Green L, Levine D. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986; 24(1):67-74.
  24. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):459–65B.
  25. Smith G, Sala S Della, Logie RH, Maylor E A. Prospective and retrospective memory in normal ageing and dementia: a questionnaire study. *Memory*. 2000;8(5):311–21.
  26. Masur J, Monteiro MG. Validation of the “CAGE” alcoholism screening test in a Brazilian psychiatric inpatient hospital setting. *Braz J Med Biol Res*. 1983;16(3):215–8.
  27. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877–83.
  28. Hirakata VN, Barros AJD. Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio. *BMC Med Res Methodol*. 2003;3(21):1-13.
  29. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441–446.

- 
30. Silverberg DS, Oksenberg A. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Current Hypertens Rep.* 2001;3(3):209-15.
  31. Torelli F, Moscufo N, Garreffa G, et al. Cognitive profile and brain morphological changes in obstructive sleep apnea. *Neuroimage.* 2011;54(2):787–793.
  32. Winograd E. Some observations on prospective remembering. In: Gruneberg MM, Morris PE, Sykes RN. Remembering That I Did It: Processes and Deficits in Output Monitoring . *Practical Aspects of Memory: Current Research and Issues.* Chichester: John Wiley & Sons; 1988:348-353
  33. Ramli A, Ahmad NS, Paraidathathu T. Medication adherence among hypertensive patients of primary health clinics in Malaysia. *Patient Prefer Adherence.*2012;6:613–22.
  34. Rolnick SJ, Pawloski PA, Hedblom BD, Asche SE, Bruzek RJ. Patient Characteristics Associated with Medication Adherence. *J Clin Med Res.* 2013;11(2):54-65
  35. Davis SA, Feldman SR. Using Hawthorne effects to improve adherence in clinical practice: lessons from clinical trials. *JAMA dermatol.*2013;149(4):490–1.
  36. Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens.* 2008;21(7):832–835.
  37. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology.* 2008;108(5):822–830.

## **APÊNDICES**

### **Tabelas do Artigo em Inglês**

**Table 1** - Demographic and clinical characteristics of study participants.

Variables	Total (n= 416)	Poor Adherence (n= 209)	Good Adherence (n= 207)	OR for poor adherence [95% CI]	P
Male gender / n (%)	133 (31.8)	(29.2)	(34.3)	0.79 [0.52 - 1.19]	0.262
Age (years)	65 ± 12	64 ± 12	66 ± 11		0.448
Age ≥ 50 years	377 (90.2)	(88)	(94)	0.47 [0.24 - 0.95]	<b>0.047</b>
BMI (Kg/m <sup>2</sup> )	29.9 ± 5.5	30.1 ± 5.8	29.9 ± 5		0.674
Morbid obesity	20 (4.8)	(5.7)	(3.9)	1.52 [0.61 - 3.79]	0.369
Neck circumference (cm)	39.5 ± 3.8	39.3 ± 3.8	39.6 ± 3.8		0.455
Heart rate (bpm)	70.33 ± 12.1	68.4 ± 11.7	72.6 ± 12.2		<b>&lt;0.001</b>
Schooling (years)	7 ± 4	6.2 ± 3.7	6.9 ± 4		0.121
Economically active	136 (31.6)	(31.4)	(31.1)	1.01 [0.67 - 1.54]	0.947
Supplement health	36 (8.6)	(7.2)	(9.7)	0.72 [0.36 - 1.45]	0.361
Stable relationship	228 (54.5)	(50.7)	(58.5)	0.73 [0.49 - 1.08]	0.137
European-Brazilian race	339 (81.10)	(76)	(87)	0.47 [0.28 - 0.78]	<b>0.004</b>
African-Brazilian race	63 (15.10)	(20.6)	(9.2)	2.56 [1.44 - 4.57]	<b>0.002</b>
Sleep duration (hours)	7 ± 2	6.9 ± 2	6.9 ± 1.9		0.978
Smoking	144 (34.4)	(43.1)	(38.2)	1.23 [0.83 - 1.81]	0.309
Alcohol abuse - CAGE	49 (11.7)	(14.4)	(9.2)	1.66 [0.90 - 3.05]	0.138
Physical activity	169 (40.4)	(29.7)	(39.1)	0.66 [0.44 - 0.99]	<b>0.042</b>
Alternative medicine use	77 (18.4)	(21.5)	(15.5)	1.50 [0.91 - 2.48]	0.142
Target-organ damage	185 (44.3)	(46.4)	(42.5)	1.17 [0.79 - 1.73]	0.424
Comorbidity	288 (68.9)	(68.9)	(69.6)	0.97 [0.64 - 1.47]	0.883
Emergency visit in the last six months	36 (9)	18 (8.6)	18(8.7)	1.29 [0.87 - 1.89]	0.201
Admissions in the last six months	47 (11.3)	24 (11.5)	23 (11)	1.03 [0.70 - 1.51]	0.885
Observed apneas	141 (34.6)	(41.9)	(27.1)	1.94 [1.28 - 2.94]	<b>0.002</b>
Missed consultations	14.5 ± 11	13.7 ± 10.9	15.3 ± 11.1		0.135
Consult other professionals	77 (18.4)	(20.1)	(16.9)	1.24 [0.75 - 2.03]	0.402
Satisfaction with the service	405 (96.9)	(97.6)	(96.1)	1.64 [0.53 - 5.09]	0.386

\* Number (%) or means ± standard deviations or only (%) are reported; P: 2-tailed probability values of results from Student's t, Chi-square or Mann-Whitney's U tests; OR: odds ratio; CI: 95% confidence interval.

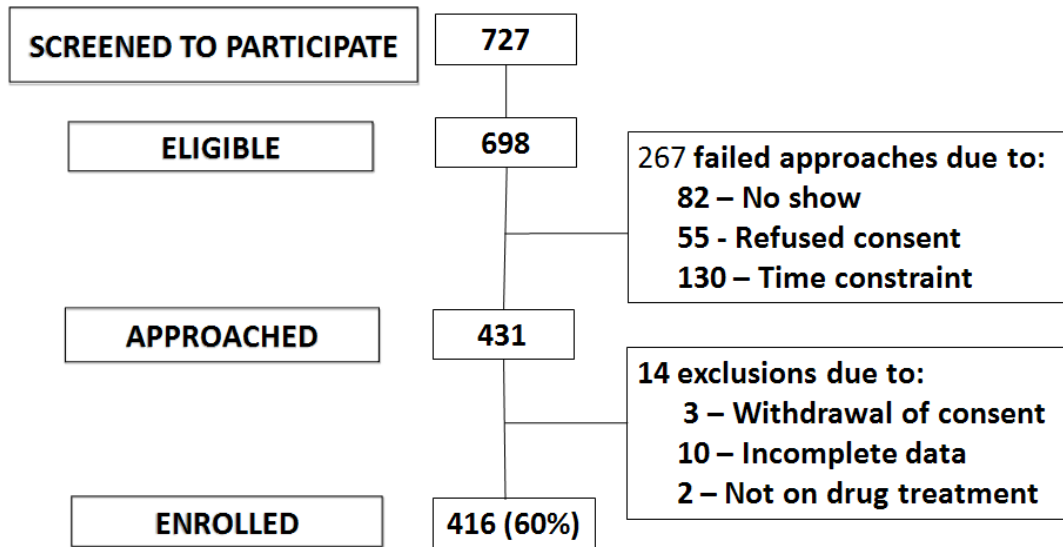
Table 2 - Clinical characteristics of study participants.

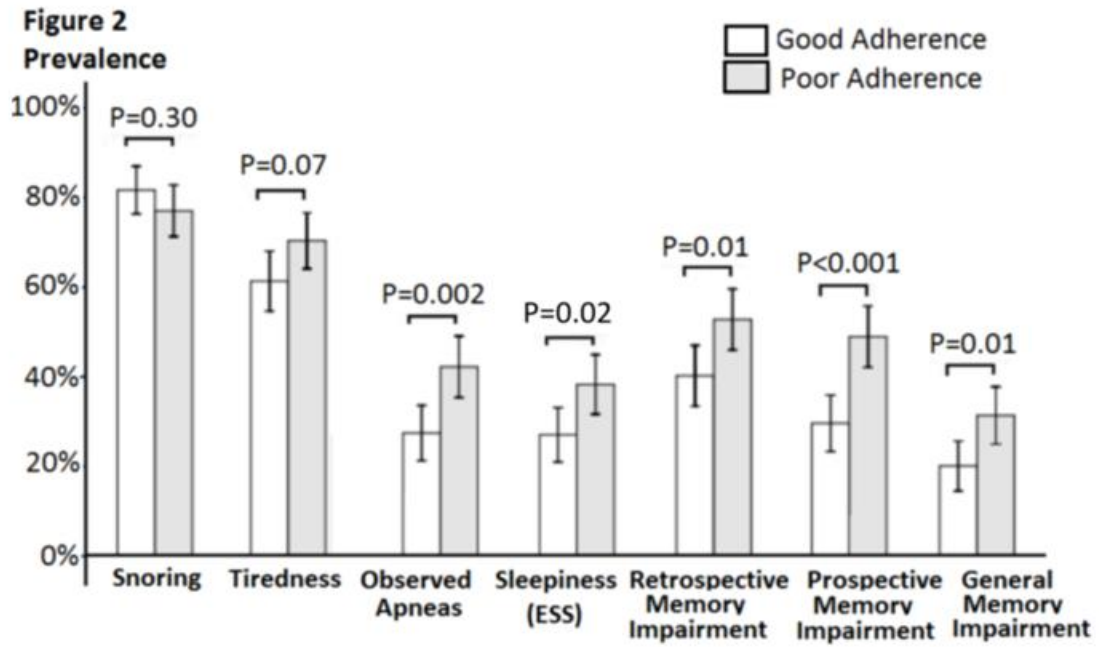
Variables		Total	Poor Adherence (n:209)	Good Adherence (n:207)	P	
<b>DRUGS</b>	Number	3.6 ± 1.3	3.7 ± 1.3	3.5 ± 1.4	<b>0.037</b>	
	≤ 2	90 (21.6)	37 (9)	53 (12.7)		
	3 or more	326 (28.2)	172 (78.4)	154 (37)		
	Dosing frequency	1.7 ± 0.95	1.7 ± 0.87	1.8 ± 1.02	0.284	
	Having help from someone to remember to take medication	45 (11)	26(12)	19(9)	0.279	
	Gratuitous	213 (51.1)	(53.6)	(48.8)	0.328	
	Previous adverse-effects	168 (40.2)	(40.2)	(40.6)	0.936	
	<b>Classes</b>	Diuretic	382 (91.8)	(90.9)	(92.8)	0.492
		ACEI	292 (69.9)	(70.3)	(70)	0.949
		ARB	46 (11)	(11)	(11.1)	0.972
		Beta-blockers	275 (65.8)	(70.3)	(61.8)	0.084
		Central action	14 (3.3)	(3.3)	(3.4)	0.985
		Alpha-blockers	9 (2.2)	(1.4)	(2.9)	0.301
		Calcium channel blockers	228 (54.5)	(58.9)	(50.7)	0.117
Direct vasodilator	111 (26.6)	(30.1)	(23.2)	0.135		
<b>BLOOD PRESSURE</b>	Systolic (mm Hg)	144.52 ± 23.3	146 ± 23	143 ± 23	0.171	
	Diastolic (mm Hg)	82.4 ± 13	82 ± 13	83 ± 13	0.641	
	Resistant	189 (45.2)	(48.3)	(42.5)	0.275	
	Uncontrolled	241 (57.7)	(59.8)	(55.6)	0.436	
	Pulse pressure	62 ± 19	64 ± 19	60 ± 19	0.068	
	Hypertension duration (years)	20.4 ± 13.4	18.9 ± 12.2	22 ± 12.4	<b>0.003</b>	
	Measurements outside consultation	297 (71.1)	(70.8)	(71.5)	0.878	

\* Number (%) or means ± standard deviations are reported; P: 2-tailed probability values of results from Student's t, chi-square or Mann-Whitney's U tests. ACEI=Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors; ARB=Angiotensin Receptor Blocker.

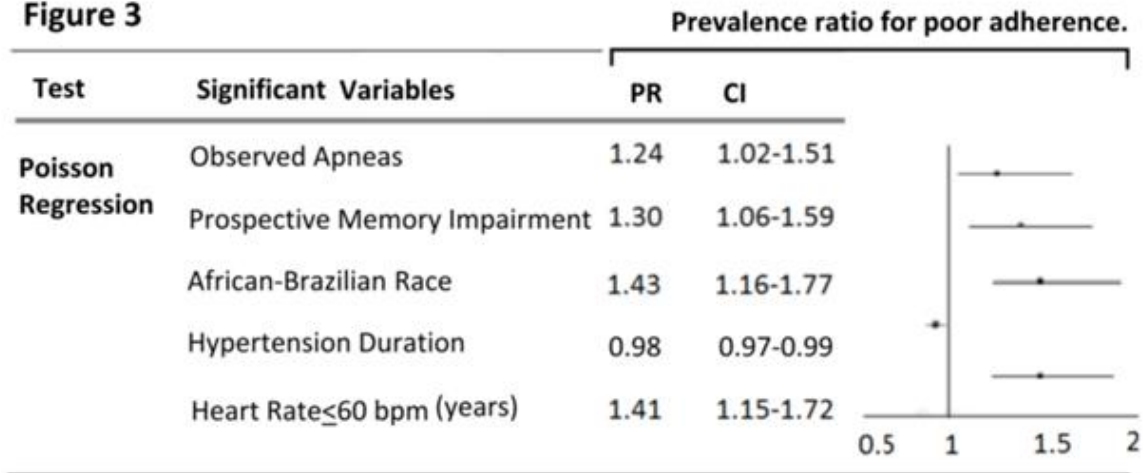


## Figuras do Artigo em Inglês

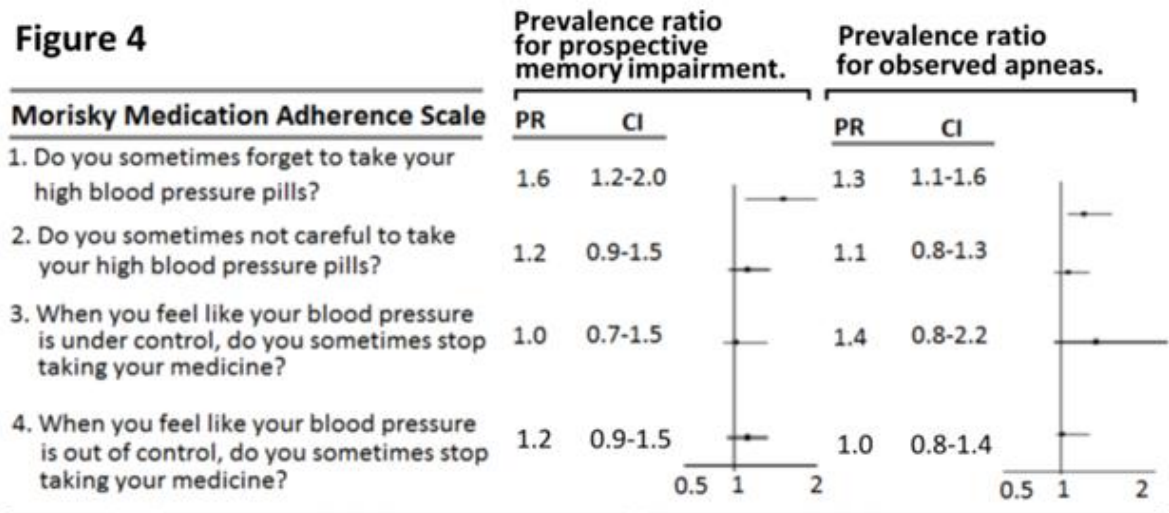




**Figure 3**



**Figure 4**



## ANEXOS

## Anexo I- Questionário de Memória Prospectiva e Retrospectiva

Questões	5	4	3	2	1
Você decide fazer alguma coisa e depois de alguns minutos se esquece de fazer?	Quase sempre	Frequentemente	Algumas vezes	Raramente	Nunca
Você deixa de reconhecer um lugar em que você já esteve antes?					
Você se esquece de fazer alguma coisa que você deveria fazer alguns minutos mais tarde mesmo que esteja bem na sua frente, como tomar um remédio ou apagar o fogo da chaleira?					
Você esquece alguma coisa que lhe foi contada alguns minutos antes?					
Você esquece compromissos se não for lembrado por outra pessoa ou por um lembrete, como um calendário ou agenda?					
Você não reconhece um personagem em um programa de rádio ou de TV de uma cena para outra?					
Você se esquece de comprar algo que você planejou comprar, como um cartão de aniversário, mesmo quando você vê a loja?					
Você deixa de lembrar coisas que aconteceram com você nos últimos dias?					
Você repete a mesma história para a mesma pessoa em ocasiões diferentes?					
Você pretende levar algo com você, antes de deixar uma sala ou sair para a rua, mas minutos depois deixa o que queria levar para trás, mesmo que esteja lá na sua frente?					
Você esquece o lugar onde recém colocou alguma coisa, como uma revista ou óculos?					
Você deixa de dar um recado ou um objeto que lhe pediram que desse a um visitante?					
Você olha para algo sem notar que viu a mesma coisa momentos antes?					
Se você tentasse entrar em contato com um amigo ou parente que estivesse fora, você se esqueceria de tentar novamente mais tarde?					
Você se esquece do que viu na televisão no dia anterior?					
Você se esquece de falar para alguém algo que você queria falar alguns minutos antes?					
Total:					

---

**Anexo II- Questionário de Morisky de quatro itens**

1	De vez em quando, você se esquece de tomar os remédios para a pressão?	SIM	NÃO
2	De vez em quando, você é descuidado para tomar os remédios para a pressão?	SIM	NÃO
3	Quando se sente bem, às vezes para de tomar os remédios para a pressão?	SIM	NÃO
4	Se às vezes se sente pior quando toma os remédios, você para de tomar?	SIM	NÃO

## Anexo III- Questionário de Sonolência de Epworth

As perguntas se referem ao seu modo de vida habitual, nos tempos atuais. Ainda que você desconheça ou não tenha passado por essas situações, tente imaginar como elas poderiam o afetar. Marque a opção que melhor descreve sua chance de cochilar.

0 – Nunca cochilaria.

1 – Chance pequena de cochilar.

2 – Chance média de cochilar.

3 – Chance alta de cochilar.

1- Sentado e lendo	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
2 – Assistindo TV	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
3- Sentado em um lugar público, por ex. sala de espera, igreja	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
4 – Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
5 – Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
6 – Sentado ou conversando com alguém	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
7 – Sentado calmamente, após almoço sem álcool	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
8 – Se você tiver carro, enquanto pára por alguns minutos, no trânsito intenso	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3

---

## Anexo IV- Questionário STOP-BANG

	Sim	Não
Alguém já lhe disse que você ronca?		
Você sabe se você para de respirar durante o sono ou se alguém já testemunhou paradas na sua respiração enquanto dormia?		
Você se sente frequentemente cansado durante o dia?		
Você tem pressão arterial alta ou utiliza medicações para controle da pressão arterial?		
$IMC \geq 35 \text{ Kg/m}^2$		
Idade $\geq 50$ anos?		
Circunferência do pescoço $\geq 40 \text{ cm}$ ?		
Sexo masculino?		