

CAPÍTULO 7

RELAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO: MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS E IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

Alex Fófano da Rocha;
Ana Carolina do Amaral Santos de Carvalho Rocha;
Éric Sanders Gomes;
Gabriela Tocantins Tepedino;
Grazielle Buzelli Teixeira;
Gustavo Catizani Faria Oliveira;
Leonardo Gomes Carneiro;
Nathalia Trombini Belarmino Calleri
Flávio Augusto de Almeida Rangel.

RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio caracterizado por episódios repetidos de obstrução das vias respiratórias superiores durante o sono, levando à interrupção da respiração e à diminuição dos níveis de oxigênio no sangue. A hipertensão arterial é uma condição médica comum e um fator de risco significativo para doenças cardiovasculares, acidente vascular cerebral e outras complicações graves de saúde. Vários estudos têm demonstrado uma forte associação entre a AOS e a hipertensão arterial. Pacientes com AOS têm uma prevalência significativamente maior de hipertensão em comparação com a população em geral. Além disso, a gravidade da AOS, medida pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), está positivamente correlacionada com a gravidade da hipertensão. Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à relação entre AOS e hipertensão são multifacetados e complexos. Durante os episódios de apneia, ocorrem flutuações na pressão arterial, aumentos na atividade do sistema nervoso simpático e liberação de hormônios do estresse. Essas respostas fisiológicas podem contribuir para o desenvolvimento e a manutenção da hipertensão em pacientes com AOS. Além disso, a privação crônica de oxigênio durante os episódios de apneia pode desencadear uma série de processos fisiológicos adversos, incluindo ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, inflamação sistêmica, entre outros, que podem promover o desenvolvimento da hipertensão. O tratamento da AOS, por meio de terapias como pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), tem sido associado a reduções significativas na pressão arterial e na incidência de eventos cardiovasculares

adversos em pacientes com AOS e hipertensão. Portanto, o reconhecimento precoce e o tratamento eficaz da AOS são cruciais para a prevenção e o manejo da hipertensão arterial e suas complicações associadas.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono. Hipertensão. Doenças cardiovasculares. Mecanismo fisiopatológicos.

1. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio crônico e altamente prevalente, caracterizado pelo colapso parcial ou completo persistente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipóxia e interrupção do sono¹. De acordo com o Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure a AOS é uma causa significativa de hipertensão resistente². A prevalência da AOS varia de 2 a 4% em homens e 2% em mulheres de meia-idade. Sua prevalência continua com o aumento da idade e da obesidade^{3,4}. Outros fatores de risco associados incluem úvula grande, doença cardiovascular, retrognatia, macroglossia, via aérea nasal obstrutiva e pescoço maior (> 40 cm em mulheres e > 42 cm em homens)⁴.

A razão de risco de mulheres para homens na população geral e na população com outras comorbidades varia de 1:3 a 5:11 e 1:8 a 1:10⁵. As mulheres sofrem de AOS em idades mais avançadas, com poucos eventos de apneia e são menos graves que os homens. Adultos jovens (<50 anos) têm uma forte associação de AOS com hipertensão do que adultos mais velhos (>50 anos)⁶. O ensaio clínico randomizado (ECR) Heart Biomarker Evaluation in Apnea Treatment (HeartBEAT) revelou que a AOS moderada estava associada a uma baixa prevalência de hipertensão de difícil tratamento do que a AOS grave não tratada⁷.

A hipertensão resistente geralmente ocorre em 12 a 15% dos pacientes hipertensos tratados⁸. Pacientes hipertensos com AOS apresentam incidência significativa de queda noturna atenuada da pressão arterial (PA). O Wisconsin Sleep Cohort Study demonstrou uma associação significativa entre AOS e comportamentos noturnos de não-diminuição da PA com 7,2 anos de acompanhamento médio⁹.

A hipertensão é uma das principais causas de doenças cardiovasculares, incapacidade por acidente vascular cerebral e mortalidade em todo o mundo. A hipertensão resistente é caracterizada como pressão arterial elevada, que persiste apesar do uso concomitante de pelo menos 3 ou mais medicamentos anti-hipertensivos, incluindo diuréticos, bloqueadores dos canais de cálcio e bloqueadores dos receptores de angiotensina ou inibidores da enzima conversora de angiotensina administrados na dose máxima tolerada. Além disso, pacientes com não adesão à terapia anti-hipertensiva, pseudoresistência ou efeitos do avelar branco são sempre excluídos da categoria de hipertensão resistente^{10,11}. A hipertensão resistente

também inclui pacientes com hipertensão controlada que consomem 4 classes de medicamentos anti-hipertensivos prescritos¹¹.

Segundo a National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2003–2008, 12,8% dos pacientes hipertensos dos Estados Unidos que receberam medicação anti-hipertensiva sofriam de hipertensão resistente¹². A prevalência de pacientes tratados aumentou de 15,9% em 1998–2004 para 26% em 2019^{13,14}. Pacientes com hipertensão resistente apresentam risco significativamente maior de complicações cardiovasculares e falência de órgãos do que pacientes hipertensos não resistentes¹⁵. Assim, o manejo do prognóstico do paciente com hipertensão resistente é essencial. Os fatores de risco associados para seu desenvolvimento incluem idade avançada, sexo feminino, diabetes mellitus, obesidade, álcool, sódio na dieta, inatividade física, doença renal crônica, distúrbio do sono, pseudofeocromocitoma, não adesão à dieta, uso de AINEs e apneia do sono¹⁴.

Vários estudos relataram a AOS como um forte fator de risco para o desenvolvimento de hipertensão resistente^{10,16}, com 83% dos pacientes recorrendo à clínica por hipertensão resistente¹⁷. Calhoun et al¹⁸ revelaram que o risco de AOS foi maior entre 63% dos pacientes que se apresentaram em clínicas por hipertensão resistente, enquanto Gonçalves et al¹⁹ observaram que pacientes com AOS têm um risco quase 5 vezes maior de desenvolver hipertensão resistente do que pacientes sem AOS. Em um estudo prospectivo, Lavie et al²⁰ relataram que a gravidade e a prevalência da hipertensão crescem com o aumento do índice de apneia-hipopneia.

O índice de apneia-hipopneia (IAH) mede a frequência de apneia e hipopneia por hora. A American Academy of Sleep Medicine define os critérios de diagnóstico de AOS como >15 IAH sem sintomas de AOS ou >5 IAH com sintomas de AOS¹. Muitos estudos observacionais demonstraram que a prevalência da AOS é de cerca de 80% em indivíduos hipertensos resistentes e de mais de 30% em pacientes hipertensos^{21,22}. Alguns estudos não conseguiram demonstrar a associação entre hipertensão e AOS, apesar da óbvia associação existente entre ambas²³. Mais de 8 estudos não registraram nenhuma associação entre hipertensão e AOS, provocando incredulidade do efeito da AOS no risco de hipertensão^{24,25}.

2. DEFINIÇÃO, DIAGNÓSTICO E FATORES DE RISCO DA AOS

A AOS ocorre durante o sono noturno e o diagnóstico de AOS requer polissonografia para avaliar variáveis-chave como saturação arterial de oxigênio, movimento respiratório do tórax e abdômen, achados do eletroencefalograma e fluxo de ar quantificado. Todos esses índices são posteriormente usados para determinar o índice de apneia-hipopneia. Resumidamente, o índice de apneia-hipopneia é o número total de episódios de apneia (bloqueio completo do fluxo aéreo por >10 s) e hipopneia (redução >50% no fluxo aéreo respiratório acompanhada de redução >3% na saturação arterial de oxigênio por >10 segundos) por hora de sono. Os

pacientes com AOS são classificados nas categorias leve (5–15), moderada (15–30) e grave (>30)²⁶.

Além do índice de apneia-hipopneia, os sintomas clínicos típicos da AOS, incluindo sonolência diurna e fadiga, despertares frequentes durante o sono, ronco, noctúria, concentração reduzida e comprometimento da memória também são pistas importantes para o diagnóstico clínico²⁶. Nas últimas décadas, vários estudos identificaram múltiplos preditores sensíveis que são úteis para identificar populações de alto risco. Por exemplo, pacientes com qualquer anormalidade anatômica das vias aéreas superiores – como colapso faríngeo devido a macroglossia e hipertrofia adenotonsilar, ou deslocamento da língua e estreitamento da faringe devido a retrognatia – aos quais as populações asiáticas e não obesas estão predispostas, podem desenvolver AOS^{27,28}.

Estudos epidemiológicos também demonstraram que os homens estão predispostos à AOS e que sua probabilidade de desenvolvimento aumenta gradualmente com a idade e o aumento de peso^{29,30}. Fatores hereditários podem ter um papel no desenvolvimento da AOS, conforme relatado por Buxbaum et al³¹, assim como o tabagismo, o abuso de álcool, a depleção hormonal em mulheres na pós-menopausa e a congestão nasal devido à rinite alérgica são considerados fatores de risco significativos²⁹.

3. EFEITOS FISIOPATOLÓGICOS DA AOS NO SISTEMA CARDIOVASCULAR

A AOS causa efeitos fisiopatológicos no sistema cardiovascular por meio de vários mecanismos. Essencialmente, a hipercapnia e a hipoxemia periódicas devido a episódios de apneia-hipopneia causam ativação do nervo simpático e elevação das catecolaminas séricas, ambas aumentando subsequentemente a frequência cardíaca e a PA^{32,33}. Além disso, os despertares frequentes e a privação de sono devido à asfixia periódica resultam na ativação do nervo simpático e contribuem para taquicardia e hipertensão³⁴.

Com o tempo, essas alterações hemodinâmicas levam à hipertrofia ventricular esquerda e à insuficiência cardíaca³⁵. Foi relatado que a hipoxemia promove estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial, capazes de contribuir para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares ateroscleróticas^{36,37}. Para neutralizar o estreitamento da faringe, é gerada pressão intratorácica negativa, o que aumenta o estresse mecânico nos ventrículos e átrios³⁸. Com o tempo, ocorre remodelação cardíaca, incluindo hipertrofia do ventrículo esquerdo e aumento do átrio esquerdo, sendo que essas alterações desadaptativas podem se manifestar-se, em última instância, como doenças cardiovasculares evidentes, como insuficiência cardíaca diastólica e fibrilação atrial^{38,39}.

Outros efeitos fisiopatológicos, incluindo a sensibilidade barorreflexa prejudicada e a ativação contínua do eixo renina-angiotensina-aldosterona, também contribuem para distúrbios cardiovasculares associados à AOS.

Coletivamente, os dados clínicos acumulados apoiam fortemente a noção de que a AOS tem um papel central na patogênese das doenças cardiovasculares, sendo clinicamente importante controlar eficazmente a AOS, para reduzir seus efeitos adversos no sistema cardiovascular³⁴.

4. MECANISMOS DA AOS E HIPERTENSÃO

As conexões fisiológicas entre AOS e hipertensão são complexas e multifatoriais. A fisiopatologia começa com a obstrução do fluxo de ar para os pulmões, o que causa hipóxia e hipercapnia transitórias. Esses distúrbios repetitivos dos gases sanguíneos iniciam a hiperatividade simpática, resultando em despertares noturnos, sono fragmentado e picos na PA. O insulto inicial da hipóxia e da hiperatividade simpática contribui para inúmeras alterações mecânicas que pioram a hipertensão⁴⁰⁻⁴².

4.1 HIPÓXIA E ATIVIDADE NERVOSA SIMPÁTICA

A anoxia é incompatível com a vida, portanto o corpo humano está bem adaptado para reconhecer e corrigir a hipóxia transitória e crônica. Quando a tentativa de inspiração é interrompida por obstrução orofaríngea, a pressão intratorácica negativa da contração diafragmática não consegue se equilibrar com a pressão do ar atmosférico. A persistência da pressão intratorácica negativa estabelece um gradiente patológico de pressão transmural com o compartimento intravascular, enquanto a vasodilatação ocorre em resposta a esse gradiente de pressão, diminuindo assim a pressão intravascular e reduzindo a pressão de enchimento do átrio direito. A vasodilatação também estimula os barorreceptores endoteliais a transmitir sinais aferentes viscerais gerais ao núcleo do trato solitário na medula ventral. A atividade nervosa simpática eferente (SNA) é então aumentada, resultando em aumento da frequência cardíaca, ativação da renina-angiotensina e aumento da PA⁴³.

A SNA está intimamente ligada ao sono. Os níveis de catecolaminas urinárias de 24 horas, que são marcadores de SNA, estão elevados em correlação com os sintomas de AOS, incluindo aumento da latência para o início do sono, diminuição do tempo e da eficiência do sono⁴⁴. Embora a PA possa flutuar durante o sono com AOS, a PA máxima corresponde temporalmente ao momento imediatamente anterior à resolução do episódio apnéico, sugerindo uma associação entre os dois fenômenos⁴⁵.

Na fisiologia normal do sono, o SNA diminui durante o sono não REM em comparação com o SNA diurno. Como o sono não-REM é responsável por 80% do tempo líquido de sono, a maior parte do sono é descrita como repousante e restauradora, com baixos níveis de SNA. O tônus muscular da faringe, a frequência cardíaca e o débito cardíaco são modulados autonomicamente e diminuem durante o sono devido à redução do SNA, sem causar sintomas de colapso faríngeo, bradicardia ou hipotensão grave, respectivamente. Na fisiopatologia anormal da AOS, a estimulação noturna do SNA durante eventos apnéicos inibe a redução da FC e do débito cardíaco.

A FC noturna, portanto, apresenta menor variabilidade em comparação com pessoas com sono saudável. Este achado patológico se correlaciona com o agravamento da doença cardiovascular (DCV)⁴⁶.

Os efeitos do SNA na PA são bem compreendidos. Alguns agentes anti-hipertensivos funcionam antagonizando a atividade adrenérgica, principalmente bloqueando os receptores beta. A SNA eleva a PA diastólica, enquanto as elevações na PA são causadas por artérias ateroscleróticas e não complacentes. A obesidade e os eventos de apneia estimulam particularmente o SNA, aumentando assim a PA diastólica matinal. Em um estudo que utilizou PSG para avaliar pacientes com triagem positiva para AOS, elevações na PAD na manhã seguinte à PSG puderam ser estatisticamente previstas por duas variáveis, IAH e IMC. Além da DCV e do agravamento da hipertensão, a estimulação crônica do SNA durante o sono faz com que os pacientes experimentem ansiedade diurna com características depressivas, fadiga significativa e desejo por alimentos ricos em energia, reduzindo assim a qualidade de vida geral do paciente⁴⁷.

4.2 FENÔMENO DE NÃO IMERSÃO

A PA sistólica e a PA diastólica reduzem em cerca de 10 mmHg (quase 10 a 20%) durante o sono, mas esse fenômeno de queda é revertido naqueles com AOS⁴⁸. O fenômeno de imersão ocorre deitado em decúbito, em parte porque o fluido da perna se desloca na direção rostral, aumentando o volume do fluido intravascular carotídeo e acionando os barorreceptores carotídeos para reduzir reflexivamente o SNA, causando assim uma queda noturna na PA. Pacientes com AOS apresentam SNA elevado nas vias aéreas obstruídas, antagonizando assim o fenômeno natural de imersão e causando elevações da pressão intravascular. Com o tempo, a hipertensão crônica leva a vasculatura esclerótica e não complacente, diminuição da produção endotelial de óxido nítrico vasodilatador e barorreceptores insensíveis – inibindo ainda mais o fenômeno de mergulho reflexo⁴⁸⁻⁵⁰.

O implante de stent na artéria carótida pode exercer pressão crônica sobre os barorreceptores relativamente insensíveis nos pacientes com AOS crônica. Um estudo descobriu que 64% dos indivíduos converteram de um padrão de PA sem mergulho para um padrão de PA com mergulho um ano após o procedimento⁵¹. Uma análise transversal encontrou uma associação significativa entre AOS e elevações noturnas da PA sistólica em comparação com a PA sistólica diurna (sem imersão). A análise também revelou um aumento da PA diastólica noturna em comparação com a PA diastólica diurna (sem imersão), assim como a redução da queda noturna da PA diastólica (redução de 0-10% em comparação com a PA diastólica diurna) aumentou a probabilidade de AOS em 2,7 e 3,5 vezes, respectivamente⁵².

4.3 ESTERÓIDES SEXUAIS

Dados do Wisconsin Sleep Cohort Study⁵³, os homens têm 2 a 4 vezes mais probabilidade de ter AOS em comparação com as mulheres, e a

progesterona e o estrogênio podem desempenhar um importante papel protetor. Os esteroides sexuais são neuroesteroides que atravessam facilmente a barreira hematoencefálica, onde regulam a função respiratória ligando-se a vários receptores, incluindo GABA A, NDMA, receptores serotoninérgicos e receptores de neuroquinina-1 no complexo pré-Bötzinger. Níveis elevados de progesterona durante a fase lútea estão correlacionados com hiperventilação e hipocapnia, aumentando a resposta de excitação à hipoventilação transitória e hiperapnéia associada a episódios de apnéia⁵⁴.

Os efeitos mediados pela progesterona na fisiologia respiratória ocorrem independentemente do sexo. Um estudo descobriu que ratos machos que receberam progestina sintética tiveram respirações mais altas por minuto em comparação com ratos machos não tratados. O estrogênio aumenta a sensibilidade dos centros ventilatórios reduzindo o limiar hipercápnico no qual ocorre a hiperventilação reflexiva⁵⁴. Em um estudo, mulheres pós-menopáusicas com níveis reduzidos de estrogênio tinham três vezes mais probabilidades de ter AOS em comparação com mulheres pré-menopáusicas com níveis mais elevados de estrogênio. As participantes na pós-menopausa que faziam terapia de reposição hormonal (TRH) tinham 4 vezes menos probabilidades de ter AOS em comparação com aqueles que não recebiam TRH⁵⁵.

A principal fonte de estrogênio e progesterona nas mulheres são as gônadas (ovários), enquanto nos homens apenas cerca de 20% do estrogênio e da progesterona são produzidos nas gônadas (testículos). O estrogênio e a progesterona circulantes restantes nos homens são produzidos pela conversão da aromatase da testosterona no tecido adiposo, no cérebro, na pele e nos tecidos ósseos⁵⁶. O precursor dessa conversão é a testosterona. Como a maior parte da testosterona nos homens é produzida nas gônadas (testículos), a gonadectomia reduz indiretamente os níveis de estrogênio e progesterona, alterando assim a função respiratória⁵⁷.

Em um experimento em ratos machos, a resposta funcional respiratória à hipóxia induzida foi reduzida após gonadectomia. Os ratos foram então suplementados com testosterona numa forma suscetível à conversão da aromatase em estradiol e em uma forma insuscetível à atividade da aromatase. Somente a forma de testosterona suscetível à conversão da aromatase em estradiol normalizou a resposta funcional respiratória à hipóxia induzida⁵⁷.

4.4 DISTÚRBIOS METABÓLICOS E O MICROBIOMA INTESTINAL

A gravidade da AOS está correlacionada com a síndrome metabólica e o IMC, que estão associadas à hipertensão. A disbiose intestinal, que ocorre comumente em pessoas com síndrome metabólica, é foco de pesquisa em muitas doenças, incluindo a AOS. A AOS crônica aumenta os microdespertares noturnos e o gasto energético, resultando em desejo diurno por alimentos ricos em energia. Muitos desses alimentos são ricos em gordura, carboidratos e sal, que modulam o microbioma intestinal. A

neocolonização de bactérias do cólon se adapta aos hábitos alimentares e à hipóxia crônica do hospedeiro humano. O sistema imunológico do hospedeiro regula positivamente em resposta à neocolonização de micróbios estranhos no intestino, e os distúrbios imunológicos reforçam a gravidade da AOS⁵⁸.

Alterações do microbioma intestinal exercem um efeito endócrino nas sinapses neurobiológicas no cérebro por meio do eixo intestino-cérebro, gerando mudanças no impulso respiratório e humor. Um estudo em ratos analisou os efeitos da AOS comórbida e de uma dieta rica em sal, que foi usada para simular hipertensão pela retenção osmótica de água. As colônias de *Lactobacillus rhamnosus*, que são probióticos que beneficiam o microbioma intestinal, foram significativamente reduzidas nos ratos expostos à apneia e dieta rica em sal. Além disso, os níveis sanguíneos de óxido de trimetilamina pró-inflamatório e da citocina IFN- γ relacionada a Th1 aumentaram significativamente nos ratos expostos à apneia e dieta rica em sal. A AOS e a HSD também reduziram os níveis sanguíneos da citocina anti-inflamatória TGF- β 1. Quando os ratos experimentais foram reabastecidos com colônias de *Lactobacillus rhamnosus*, os níveis de óxido de trimetilamina e o desequilíbrio das citocinas Th-1 / Th-2 foram corrigidos⁵⁹.

A hipótese de que a administração de prebióticos e probióticos alivia a hipertensão associada à AOS continua a ser investigada. Em outro estudo, dessa vez em ratos expostos à hipóxia noturna crônica intermitente, os pesquisadores observaram que os níveis de acetato cecal – que tem um efeito preventivo sobre a inflamação intestinal e hipertensão – foram 48% mais baixos nos ratos do estudo com AOS que não foram tratados com prebióticos e probióticos. Após a administração de Hylon VII (prebiótico) e *Clostridium butyricum* (probiótico), os níveis de acetato e PA sistólica normalizaram para corresponder aos dos ratos de controle⁶⁰.

Hylon VII é um amido de milho resistente à digestão enzimática da borda em escova humana. Por isso, fornece um substrato disponível para fermentação bacteriana em ácido acético, um ácido graxo de cadeia curta (AGCC) que melhora a função de barreira e a integridade da mucosa do revestimento epitelial gastroentérico, ao mesmo tempo que reduz a ativação da microglia neuronal, que são as células inflamatórias do SNC. A abundância de bactérias produtoras de AGCC foi significativamente menor em ratos com hipertensão em comparação com ratos normotensos, e a ativação da microglia neuronal foi 3 vezes maior em ratos com hipertensão⁶⁰.

4.5 INFLAMAÇÃO

Os mediadores inflamatórios são regulados positivamente na AOS secundária à hipóxia crônica, dano endotelial e disbiose intestinal. Uma meta-análise de 18 estudos independentes relatou que pacientes com AOS apresentavam marcadores inflamatórios e velocidades de onda de pulso carotídeo-femoral mais altas quando comparados a pacientes sem AOS⁶¹. A inflamação, por sua vez, é regulada positivamente em resposta a fatores induzíveis por hipóxia, que são transcritos na presença de hipóxia. Os fatores

induzíveis por hipóxia são associados à progressão do câncer e à metástase. Dados de um estudo indicaram que a transcrição elevada de fatores induzíveis por hipóxia estimula o crescimento de células do carcinoma colorretal de maneira dependente da dose de hipóxia⁶². O dano endotelial induzido pela AOS que também é elevado em outros tipos de doença vascular esclerótica, aumenta a transcrição do TNF- α . A AOS está relacionada com elevações em outros mediadores inflamatórios, incluindo PCR, IL-6, IL-8, ICAM, selectinas e VCAM⁶³. Os marcadores anti-inflamatórios TGF- β e a proteína alfa de ligação ao componente 4 são reduzidos na AOS⁶².

4.6 HIPERALDOSTERONISMO

O sistema renina-angiotensina aldosterona (SRAA) é regulado secundariamente ao SNA durante eventos de apneia noturna. O hiperaldosteronismo se correlaciona com escores de IAH, redução da saturação de oxigênio e PA diastólica noturna elevada em comparação com aqueles com níveis normais de aldosterona no contexto de AOS^{64,65}. A aldosterona funciona nos túbulos distais do néfron para reabsorver sódio pelos canais epiteliais de sódio, levando a um estado hipervolêmico osmótico. Também atua centralmente para aumentar o SRAA, o estresse oxidativo e o impulso simpático, funcionando assim como um ciclo de feedback positivo⁶⁶.

A retenção de líquidos intravasculares amplia o gradiente de pressão transmural que ocorre durante a obstrução noturna das vias aéreas e aumenta os deslocamentos de líquidos na parte inferior da perna na direção rostral enquanto está em decúbito. Estudos sobre correção de hipervolemia em pacientes com AOS e doença renal terminal (DRT) revelam que a realização de pesos secos direcionados durante as modalidades de diálise se correlaciona inversamente com a gravidade da AOS, e a diálise peritoneal noturna otimiza o peso seco em comparação à hemodiálise⁶⁷.

Os bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA) são eficazes na redução dos efeitos da aldosterona em pacientes com hiperaldosteronismo primário, mas a AOS comórbida desafia essa abordagem. O estudo de Thunström et al⁶⁸ revelou que a redução nos níveis de aldosterona após a terapia com BRA foi atrofiada em pacientes com AOS concomitante, mas o efeito de atrofiamento foi melhorado quando a terapia concomitante com terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) foi usada com a terapia com BRA. Os pesquisadores também constataram que a terapia com CPAP juntamente com os BRA também reduziu os níveis de noradrenalina simpática em comparação com a terapia com BRA isoladamente, indicando que o SNA induzido pela AOS pode causar resistência ao hiperaldosteronismo à terapia com BRA.

4.7 HIPERCORTISOLISMO

Hipercortisolismo, AOS e obesidade estão interligados. A obesidade, especialmente no contexto da AOS, estimula a produção de cortisol. O tecido adiposo gera cortisol ativo a partir da cortisona inativa usando 11 β -

hidroxiesteroide desidrogenase-1 (11HSD1) – uma enzima bidirecional que também regula positivamente os receptores de glicocorticoides e promove a hipertrofia dos adipócitos, estimulando o ganho de peso. A localização do excesso de tecido adiposo pode desempenhar um papel no metabolismo do cortisol. A excreção urinária de cortisol é maior quando o tecido adiposo está centralizado no abdômen, em oposição ao corpo periférico. Quando a produção de glicocorticoides excede a disponibilidade de seus receptores, esses hormônios esteroides começam a se ligar aos receptores mineralocorticoides, agindo como agonistas da aldosterona e favorecendo a retenção de líquidos⁶⁹.

O hipercortisolismo regula negativamente os vasodilatadores, incluindo prostaciclina, calcitreína-cininas e óxido nítrico. Por outro lado, a mobilização de cálcio e a sensibilidade do miofilamento ao cálcio nos miócitos cardíacos são reguladas positivamente, resultando em remodelação cardíaca a longo prazo e risco elevado de síndromes coronarianas agudas (SCA)⁷⁰. Na população geral sem AOS, o horário mais provável para sofrer um infarto agudo do miocárdio é entre 6h e 11h, horário em que os níveis de cortisol são mais elevados. Apenas 7% das pessoas sem AOS sofrem infartos do miocárdio entre meia-noite e 6h, enquanto 32% das pessoas com AOS sofrerão SCA durante esse período noturno, devido aos níveis de cortisol patologicamente elevados observados na AOS⁷¹.

4.8 REMODELAÇÃO CARDÍACA

A hipertrofia concêntrica está significativamente associada à AOS. A razão de chances de hipertrofia ventricular esquerda concêntrica em pacientes com AOS em comparação com aqueles sem AOS é de 1,62⁷². A massa ventricular esquerda, a espessura da parede e a área ventricular direita aumentam à medida que a dessaturação de oxigênio piora⁷³. Curiosamente, a apneia do sono moderada tem uma taxa de risco menor do que a apneia do sono leve em relação às DCV, destacando o efeito protetor que o condicionamento isquêmico tem na aptidão cardiovascular^{74,75}. Quando a artéria descendente anterior esquerda foi ocluída em um experimento em ratos expostos à hipóxia crônica intermitente em comparação com ratos controle, os ratos expostos a ratos hipóxia crônica intermitente apresentaram menor tamanho de infarto do miocárdio e menos taquiarritmias⁷⁶. O efeito de condicionamento isquêmico é decorrente da neovascularização de vasos colaterais em resposta à isquemia de cardiomiócitos. Outro estudo em ratos descobriu que após a SCA, a densidade capilar aumentou 60% na zona peri-infarto e o VEGF aumentou 134%⁷⁷.

4.9 ATIVIDADE ELEVADA DE ANIDRASE CARBÔNICA

A anidrase carbônica compensa a acidose respiratória secundária à hipercapnia relacionada à apneia, regulando positivamente a reabsorção de bicarbonato no néfron proximal. A concentração arterial de bicarbonato está positivamente correlacionada com a gravidade da AOS, independentemente

da hipertensão^{78,79}. Em um estudo em pacientes com AOS, as reduções do IAH se correlacionaram com reduções nas concentrações de bicarbonato venoso. Os inibidores da anidrase carbônica perpetuam a acidose respiratória durante eventos de apneia, eliminando a capacidade compensatória dos rins de reabsorver bicarbonato. A acidemia persistente estimula o impulso respiratório para eliminar o excesso de dióxido de carbono, corrigindo assim o episódio de apneia e a hipercapnia⁷⁹. O estudo de Eskandari et al⁸⁰ sobre participantes com AOS mostrou que a acetazolamida – um inibidor da anidrase carbônica, que também funciona como um vasodilatador fraco por meio de canais de potássio ativados por cálcio – reduz o IAH e a PA com ou sem terapia concomitante com CPAP. Isto identifica os inibidores da anidrase carbônica como um potencial tratamento de primeira linha para AOS e hipertensão associada.

5. DIFERENTES TIPOS DE HIPERTENSÃO RELACIONADOS À AOS

Vários estudos epidemiológicos indicaram a existência de categorias especiais de hipertensão relacionadas com a AOS, sendo as mais comuns e clinicamente relevantes a hipertensão resistente, hipertensão noturna e hipertensão mascarada^{64,81}.

5.1 AOS E HIPERTENSÃO RESISTENTE

Definida como PA que permanece superior a 140/90 mm Hg apesar do tratamento com 3 classes diferentes de medicamentos anti-hipertensivos – incluindo diuréticos – em suas doses ideais, a hipertensão resistente é um efeito secundário comum da AOS^{82,83}. Calhoun et al⁸⁴, por exemplo, observaram que 90% dos pacientes do sexo masculino e 77% dos pacientes do sexo feminino com hipertensão resistente apresentavam AOS. Em outro estudo clínico conduzido por Ruttanaumpawan et al⁸⁵, foi relatado que a AOS estava associada a um risco aumentado de hipertensão resistente, com uma razão de chances ajustada de 1,025. Além disso, 2 estudos transversais indicaram a existência de uma relação dose-efeito entre a gravidade da AOS e o aumento da PA, assim como a quantidade de anti-hipertensivos utilizados para controlar a hipertensão^{86,87}.

Um estudo clínico também revelou que a AOS significativa estava independentemente associada à hipertrofia concêntrica em pacientes com hipertensão resistente, sugerindo que a AOS pode acelerar o remodelamento cardiovascular adverso em indivíduos com hipertensão resistente⁸⁸. Um número significativo de mecanismos contribui para a hipertensão resistente relacionada à AOS. Além dos efeitos fisiopatológicos da AOS, que podem levar à elevação da PA, considera-se que o hiperaldosteronismo primário também seja responsável por esses fenômenos⁶⁴.

Foi relatado que o hiperaldosteronismo primário é prevalente em pacientes com AOS e hipertensão resistente, como evidenciado pela descoberta de que os níveis de aldosterona na urina e no plasma são mais elevados nesta população^{89,90}. A retenção de sódio e água causada pelo

hiperaldosteronismo pode levar à sobrecarga de volume e elevação da PA, enquanto o edema parafaríngeo induzido pela retenção de líquidos poderia exacerbar a AOS e, assim, promover maior elevação da PA⁹⁰⁻⁹².

Estudos sugeriram que esse ciclo vicioso pode ser interrompido pelo tratamento com antagonistas da aldosterona e pela terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas. Porém, ensaios clínicos randomizados e controlados ainda são necessários para fornecer evidências sólidas de que essas modalidades terapêuticas ajudam a melhorar o controle da PA em indivíduos com hipertensão resistente. Além disso, também é clinicamente importante examinar os benefícios cardiovasculares dessas terapias^{93,94}.

5.2 AOS E HIPERTENSÃO NOTURNA

Um padrão de queda da PA ocorre quando há uma diminuição de mais de 10% na PA noturna em comparação com a diurna. A hipertensão noturna está presente quando há menos de 10% de redução (sem queda) na PA à noite ou quando a PA noturna é mais alta do que durante o dia. Vários estudos relataram que a hipertensão noturna gerou mais efeitos adversos ao sistema cardiovascular do que a hipertensão diurna^{95,96}. Também foi observado que a prevalência de hipertensão noturna é maior em indivíduos com AOS. O estudo de Loredó et al⁹⁴ identificou que cerca de 84% dos pacientes com AOS apresentavam hipertensão noturna. Dados do Wisconsin Sleep Cohort Study indicaram que havia uma relação dose-efeito entre a gravidade da AOS e o risco de elevação noturna da PA⁴⁸. O principal mecanismo que contribui para a elevação noturna da PA é a superativação simpática causada pela hipoxemia, despertares frequentes e privação de sono. O tratamento da AOS com terapia CPAP reverteu a elevação noturna da PA. É clinicamente importante o rastreio de AOS em pacientes com hipertensão não-dipping ou de difícil tratamento⁹³.

5.3 AOS E HIPERTENSÃO MASCARADA

Hipertensão mascarada é o termo usado para descrever a condição quando a PA medida no consultório está dentro da faixa alvo, mas a PA avaliada em casa ou por monitoramento ambulatorial de 24 horas está acima da faixa normal. Um estudo epidemiológico realizado por Baguet et al⁹⁸ mostrou que a incidência de hipertensão mascarada em indivíduos com AOS recém-diagnosticada foi de quase 30%. Outro estudo identificou que entre 61 participantes do sexo masculino, que foram considerados normotensos por uma avaliação clínica da PA, um terço tinha hipertensão mascarada e os pacientes com AOS tinham uma incidência maior da condição do que aqueles sem AOS. Esses dados sugerem uma associação potencial entre AOS e hipertensão mascarada⁹⁹. Porém, são necessários estudos prospectivos para reforçar esses achados e auxiliar na identificação de pacientes que apresentam risco aumentado de hipertensão mascarada incidente^{98,99}.

6. DIAGNÓSTICO

O diagnóstico e a gravidade da AOS se baseiam no índice IAH, que relata o número de eventos apneicos e/ou hipopneicos durante uma hora de sono¹⁰⁰. Os eventos apneicos obstruem >90% do fluxo aéreo intratorácico, enquanto os eventos hipopneicos obstruem >30-90% do fluxo aéreo intratorácico. Os 2 tipos de eventos duram pelo menos 10s e resultam em dessaturação de oxigênio de 3% ou mais. A AOS leve causa IAH de 5–14 eventos/h; enquanto a AOS moderada causa 15–29 eventos/h; e AOS grave causa >30 eventos /h^{101,102}.

A AOS deve ser suspeitada em pacientes com sonolência diurna, maus hábitos de sono, queixas de ronco do parceiro, obesidade, baixa qualidade de vida ou falha em atingir as metas de PA apesar da adesão à medicação anti-hipertensiva. Os principais fatores de risco para AOS são obesidade, sexo masculino e idade avançada. A obesidade confere o maior risco e a prevalência de AOS é a mais alta entre aqueles com IMC >35 kg/m². A obesidade também é reconhecida como um fator de risco para hipertensão. Os efeitos da AOS na hipertensão são semelhantes aos da obesidade na hipertensão, independentemente um do outro. Cada aumento no IMC em 1 kg/m² ou no IAH em 1 evento/h afeta de forma semelhante a PA^{103,104}.

Conforme mencionado, os esteroides sexuais femininos, progesterona e estrogênio, aumentam o impulso ventilatório, reduzindo assim o risco de AOS em mulheres em comparação com homens. O processo de envelhecimento também diminui a sensibilidade dos quimiorreceptores carotídeos e a eficiência da função pulmonar, além de desregular os circuitos neuronais respiratórios. Outras condições crônicas que aumentam o risco de AOS incluem doença renal terminal (DRT), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), doença pulmonar crônica e anomalias craniofaciais. No contexto destes fatores de risco, a triagem clínica identifica os pacientes que devem ser testados para AOS¹⁰⁵.

6.1 PESQUISAS DE TRIAGEM

Os questionários utilizados para rastrear a AOS incluem a Epworth Sleep Scale, o questionário de Berlim e o questionário STOP-BANG^{106,107}. Mais popular, o questionário STOP-BANG corresponde a 8 questões subjetivas – ronco, cansaço, apneia observada – e objetivas – PA, IMC >35 kg/m², idade >50 anos, circunferência do pescoço >40 cm, sexo masculino. As sensibilidades diagnósticas da pesquisa em pacientes com IAH >5 eventos/h, >15 eventos/h e >30 eventos/h são 83,6%, 92,9% e 100%, respectivamente. Respostas afirmativas a cada uma das 8 questões recebem um ponto, e uma pontuação >3 merece um estudo formal do sono. Em todos os pacientes com AOS, a hipertensão concomitante e a adequação do tratamento da hipertensão devem ser investigadas. Isso é importante caso a pontuação do STOP-BANG for ≥ 5–8, o que está altamente correlacionada com AOS moderada a grave e hipertensão resistente¹⁰⁷.

6.2 POLISSONOGRAFIA

A polissonografia (PSG) laboratorial noturna é o padrão-ouro diagnóstico para o diagnóstico de AOS. Os estudos de PSG analisam mudanças de posição e movimentos corporais durante o sono, atividade de eletroencefalograma (EEG), frequência respiratória, qualidade da respiração, saturação de oxigênio, PA, movimento da parede torácica e frequência cardíaca. As prescrições de máquinas de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), um dos pilares do tratamento da AOS, se baseiam nos dados adquiridos durante os estudos do sono. Apesar de sua utilidade, muitos fatores temporais, ambientais, de transporte e financeiros podem impedir os pacientes de irem ao centro do sono para estudo¹⁰⁸.

Embora a PSG continue a ser o padrão tradicional para o diagnóstico de AOS, os modernos testes de sono domiciliares (HBST) estão a aumentar em popularidade entre prescritores e pacientes. Os HBST são mais convenientes, menos invasivos e quase metade do custo da PSG e as sensibilidades diagnósticas entre os dois testes são estatisticamente iguais. Apesar disso, as prescrições de CPAP ocorrem com 15% mais frequência quando baseadas em estudos de PSG, o que confere custos de tratamento desnecessários e inconvenientes aos pacientes que de outra forma não necessitariam de terapia com CPAP com base na análise de HBST¹⁰⁸.

6.3 TAXA DE DESSATURAÇÃO DE OXIGÊNIO

A taxa de dessaturação de oxigênio identifica pacientes com AOS que apresentam maior risco de hipertensão, sendo um dado relativamente novo adquirido durante PSG ou HBST. É definida como a alteração na porcentagem de saturação de oxihemoglobina de pulso (SpO₂) por segundo após um evento apneico/hipopneico. Um ensaio clínico incluindo 102 pacientes com AOS grave identificou que RDOs rápidas se correlacionam com a gravidade da hipertensão essencial e da hipertensão r. O desenho do estudo definiu uma taxa de dessaturação de oxigênio rápida como qualquer valor acima da média para todos os 102 participantes, enquanto os valores de taxa de dessaturação de oxigênio lenta ficaram abaixo da média geral. Aqueles com taxas mais rápidas apresentaram PA sistólica mais elevada enquanto acordados e dormindo em comparação com aqueles com taxas mais lentas¹⁰⁹.

6.4 RELAÇÃO BIDIRECIONAL E DOSE-RESPOSTA

A AOS e a hipertensão existem em uma relação bidirecional, pois a presença de uma doença aumenta o risco da outra¹¹⁰. Os pacientes podem não ser diagnosticados com as 2 condições no momento da avaliação clínica, mas a descoberta de uma doença merece a investigação da outra. O estudo de Hsu et al¹¹¹ avaliou a prevalência de AOS em uma coorte de 215 pacientes com hipertensão preexistente, sendo 81,9% diagnosticados com novo início de AOS. Um estudo que utilizou PSG para observar os efeitos da hipertensão nas características do sono em 304 participantes, que não tinham diagnóstico

prévio de AOS, descobriu que a hipertensão estava associada à diminuição da eficiência do sono e da saturação média e mínima de oxigênio durante episódios de apneia, além de aumento do IAH e taxa de dessaturação de oxigênio, resultando em reduções na saturação de oxigênio em $\geq 4\%$ em relação ao valor basal¹¹². Um estudo com 4.500 pessoas com AOS identificou que AOS leve aumentou a probabilidade de ter hipertensão em 78% quando comparado a indivíduos controle sem AOS¹¹³.

7. MÉTODOS DE TRATAMENTO

7.1 PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA EM VIAS AÉREAS (CPAP)

Nas diretrizes de hipertensão ACC/AHA, a AOS é reconhecida como causa de 25 a 50% dos casos de hipertensão secundária. As diretrizes recomendam que pacientes com hipertensão resistente, ronco, sono interrompido, pausas respiratórias durante o sono e sonolência diurna sejam submetidos a triagem e tratamento de AOS. O CPAP é um tratamento eficaz para AOS e há evidências de sua eficácia na redução da PA, especialmente na hipertensão resistente^{114,115}, gravidade da AOS¹¹⁶ e sonolência diurna autorreferida¹¹⁷.

No entanto, os efeitos do CPAP na PA são geralmente modestos, uma vez que a maioria das revisões sistemáticas e meta-análises indiquem uma redução média da PA de apenas 2–3 mmHg^{118,119}. Além disso, a redução mediada pelo CPAP na PA sistólica noturna é maior do que a sua redução na PA sistólica diurna^{120,121}. Porém, esta evidência pode ter sido confundida pelo fato de vários estudos terem recrutado pacientes que tinham a PA controlada no início da avaliação^{122,123}. Isso é apoiado por uma meta-análise que mostra que, em comparação aos pacientes com PA controlada no início do estudo, aqueles com PA não controlada apresentaram uma redução maior na PA (4,14 mmHg) em resposta ao tratamento com CPAP¹²⁴. Além disso, a eficácia do CPAP para o controle da PA está relacionada à adesão ao CPAP, que geralmente é baixa¹²⁵.

Taxas de adesão ao CPAP de aproximadamente 5 a 5,5 horas/noite são necessárias para alcançar a redução da PA, especialmente para aqueles com fenótipos de AOS não sonolentos¹²⁶. Porém, estudos relataram baixas taxas de adesão, com apenas 30% a 80% dos pacientes com AOS tratados com CPAP usando o equipamento por mais de 4 horas/noite^{127,128}, embora a adesão é geralmente maior naqueles com AOS grave do que naqueles com AOS moderada ou leve. Devido ao efeito limitado do CPAP no controle da PA, o tratamento eficaz da hipertensão em pacientes com AOS depende de terapia farmacológica¹²⁸.

7.2 DISPOSITIVO DE AVANÇO MANDIBULAR (MAD)

O MAD é um tratamento alternativo para pacientes com AOS, que também se mostrou eficaz na redução da PA. Em uma meta-análise de 68 ECR que compararam CPAP e MAD com tratamento passivo ou ativo, o

tratamento com MAD mostrou uma redução na PA sistólica e na PA diastólica em comparação com o tratamento de controle passivo¹²⁴. MAD e CPAP também mostram eficácia semelhante na redução da PA em pacientes com AOS^{119,124}.

7.3 CIRURGIA DO SONO

Alterações cirúrgicas das vias aéreas superiores podem diminuir a PA em pacientes com AOS. Uma meta-análise de 26 estudos que avaliaram o efeito da cirurgia do sono na PA em adultos com AOS descobriu que a cirurgia do sono levou a uma redução significativa na PA sistólica e na PA diastólica de consultório. Esse estudo utilizou uma definição ampla para cirurgia do sono e incluiu estudos que utilizaram vários procedimentos, como procedimentos cirúrgicos nasais, uvulopalatofaringoplastia, suspensão do hioide, cirurgia da língua, cirurgia da base da língua, avanço maxilomandibular, traqueostomia, cirurgia multinível, estimulação das vias aéreas superiores, estimulação do nervo hipoglosso. Porém, a maioria dos estudos incluídos eram séries de casos e nenhum deles comparou o efeito de redução da PA da cirurgia com o efeito de redução da PA do CPAP ou MAD¹²⁹.

7.4 PERDA DE PESO

Existe uma forte associação entre AOS e obesidade. No entanto, poucos estudos compararam o efeito da perda de peso na redução da PA com os efeitos de outros métodos de tratamento da AOS na redução da PA. Uma forma de intervenção para perda de peso é a cirurgia bariátrica, que de acordo com dados de ECR realizado no Brasil, registrou que uma porcentagem maior de pacientes no grupo de cirurgia bariátrica (31%) do que no grupo de terapia médica atingiu a PA alvo em 3 anos de acompanhamento. O número de medicamentos para redução da PA foi menor no grupo de cirurgia bariátrica do que no grupo de terapia médica¹³⁰. Uma meta-análise de 5 estudos observacionais investigou o efeito de redução da PA da banda gástrica ou do by-pass gástrico em pacientes com AOS moderada a grave, registrando uma redução clinicamente significativa na PA sistólica na PA diastólica pós-operatória em comparação com PA sistólica e diastólica basal, respectivamente¹³¹.

A intervenção para perda de peso também pode ser alcançada usando uma abordagem farmacológica, como os agonistas do receptor do peptídeo 1 semelhante ao glucagon. Um ECR estudou o efeito da liraglutida na redução da PA em pacientes com diabetes mellitus tipo 2, AOS grave e em tratamento com CPAP. Um total de 90 pacientes foram recrutados. A PA sistólica basal de 24 horas no grupo liraglutida foi de 130 ± 12 mmHg e 132 ± 13 mmHg no grupo controle. Após 3 meses de tratamento, o grupo liraglutida alcançou uma redução significativamente maior na PA sistólica de 24 horas do que o grupo controle¹³².

REFERÊNCIAS

1. Qaseem A, Holty JEC, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American college of physicians. *Ann Intern Med.* 2013;159:471–83.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. Seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension.* 2003;42:1206–52.
3. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:1159–64.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006–14.
5. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev.* 2008;12:481–96.
6. Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, et al. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation.* 2005;111:614–21.
7. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, et al. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:835–43.
8. Pasha K, Towhiduzzaman M, Manwar A, Jahan MU. Resistant hypertension—An update. *Mymensingh Med J.* 2015;24:434–43.
9. Mokhlesi B, Hagen EW, Finn LA, Hla KM, Carter JR, Peppard PE. Obstructive sleep apnoea during REM sleep and incident non-dipping of nocturnal blood pressure: a longitudinal analysis of the Wisconsin sleep cohort. *Thorax.* 2015;70:1062.
10. Carey RM, Calhoun DA, Bakris GL, Brook RD, Daugherty SL, Dennison-Himmelfarb CR, et al. Resistant hypertension: detection, evaluation, and management: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2018;72:e53–90.
11. Acelajado MC, Hughes ZH, Oparil S, Calhoun DA. Treatment of resistant and refractory hypertension. *Circ Res.* 2019;124:1061–70.
12. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003–2008. *Hypertension.* 2011;57:1076–80.
13. Egan BM, Zhao Y, Axon RN, Brzezinski WA, Ferdinand KC. Uncontrolled and apparent treatment resistant hypertension in the United States, 1988 to 2008. *Circulation.* 2011;124:1046–58.

14. Carey RM, Sakhuja S, Calhoun DA, Whelton PK, Muntner P. Prevalence of apparent treatment-resistant hypertension in the United States. *Hypertension*. 2019;73:424–31.
15. Naseem R, Adam AM, Khan F, Dossal A, Khan I, Khan A, et al. Prevalence and characteristics of resistant hypertensive patients in an Asian population. *Indian Heart J*. 2017;69:442–6.
16. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27:1069–78.
17. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271–7.
18. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125:112–7.
19. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132:1858–62.
20. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320:479–82.
21. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JC, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension*. 2015;65:736–42.
22. Thunström E, Manhem K, Rosengren A, Peker Y. Blood pressure response to losartan and continuous positive airway pressure in hypertension and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:310–20.
23. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47–112.
24. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA*. 2000;283:1829–36.
25. Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, Lang CJ, Wittert GA, Taylor AW, et al. Hypertension is associated with undiagnosed OSA during rapid eye movement sleep. *Chest*. 2016;150:495–505.
26. 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: 667–689.
27. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2440–2450.
28. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea

syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope* 2000;110: 1689–1693.

29. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults.

JAMA 2004; 291: 2013–2016.

30. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284: 3015–3021.

31. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol* 2002; 22: 243–253.

32. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancia G, McNicholas WT. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2012; 30: 633–646.

33. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–1904.

34. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63: 203–209.

35. Niroumand M, Kuperstein R, Sasson Z, Hanly PJ. Impact of obstructive sleep apnea on left ventricular mass and diastolic function. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1632–1636.

36. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–2610.

37. McNicholas WT. Obstructive sleep apnea and inflammation. *Prog Cardiovasc Dis* 2009; 51: 392–399.

38. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 1998; 98: 2269–2275.

39. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* (1985) 1992; 72: 583–589.

40. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63(2):203–9.

41. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47–112.

42. Chouchou F, Pichot V, Pépin JL, Tamisier R, Celle S, Maudoux D, et al. Sympathetic overactivity due to sleep fragmentation is associated with elevated diurnal systolic blood pressure in healthy elderly subjects: the PROOF-SYNAPSE study. *Eur Heart J*. 2013;34(28):2122–31.

43. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apnoeas on baroreflex function in humans. *J Physiol*. 2006;574(Pt 2):605–13.
44. Zhang J, Ma RC, Kong AP, So WY, Li AM, Lam SP, et al. Relationship of sleep quantity and quality with 24-hour urinary catecholamines and salivary awakening cortisol in healthy middleaged adults. *Sleep*. 2011;34(2):225–33.
45. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, Van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071–7.
46. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep apnea, hypertension and the sympathetic nervous system in the adult population. *J Clin Med*. 2020;9(2):591.
47. Mokros Ł, Kuczyński W, Franczak Ł, Białasiewicz P. Morning diastolic blood pressure may be independently associated with severity of obstructive sleep apnea in nonhypertensive patients: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(7):905–10.
48. Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin sleep chort study. *Sleep*. 2008;31(6):795–800.
49. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11): e002454.
50. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev*. 2015;20:15–26.
51. Köklü E, Yüksel İÖ, Arslan Ş, Bayar N, Köklü F, Erkal Z, et al. Effects of carotid stenting on nocturnal nondipping phenomenon. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2015;24(9):2102–9.
52. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Nondipping blood pressure patterns predict obstructive sleep apnea in patients undergoing ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension*. 2018;72(4):979–85.
53. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14.
54. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164(1–2):213–21.
55. Galvan T, Camuso J, Sullivan K, Kim S, White D, Redline S, et al. Association of estradiol with sleep apnea in depressed perimenopausal and postmenopausal women: a preliminary study. *Menopause*. 2017;24(1):112–7.
56. Cooke PS, Nanjappa MK, Ko C, Prins GS, Hess RA. Estrogens in Male Physiology. *Physiol Rev*. 2017;97(3):995–1043.

57. Zabka AG, Mitchell GS, Behan M. Conversion from testosterone to estradiol is required to modulate respiratory long-term facilitation in male rats. *J Physiol*. 2006;576(3):903–12.
58. Mashaqi S, Gozal D. Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: gut dysbiosis as the mediator? *J Clin Sleep Med*. 2019;15(10):1517–27.
59. Liu J, Li T, Wu H, Shi H, Bai J, Zhao W, et al. Lactobacillus rhamnosus GG strain mitigated the development of obstructive sleep apnea-induced hypertension in a high salt diet via regulating TMAO level and CD4+ T cell induced-type I inflammation. *Biomed Pharmacother*. 2019;112: 108580.
60. Ganesh BP, Nelson JW, Eskew JR, Ganesan A, Ajami NJ, Petrosino JF, et al. Prebiotics, probiotics, and acetate supplementation prevent hypertension in a model of obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2018;72(5):1141–50.
61. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: an updated meta-analysis and metaregression of 18 studies. *J Am Heart Assoc*. 2015;4(11): e0024
62. Martinez CA, Kerr B, Jin C, Cistulli PA, Cook KM. Obstructive sleep apnea activates HIF-1 in a hypoxia dose-dependent manner in HCT116 colorectal carcinoma cells. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):445.
63. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, et al. Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(10):1003–12.
64. Pratt-Ubunama MN, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131(2):453–9.
65. Goodfriend TL, Calhoun DA. Resistant hypertension, obesity, sleep apnea, and aldosterone: theory and therapy. *Hypertens*. 2004;43(3):518–24.
66. Barbot M, Ceccato F, Scaroni C. The pathophysiology and treatment of hypertension in patients with Cushing's syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:321.
67. Tang SCW, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnalycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(9):2607–16.
68. Thunström E, Manhem K, Yucel-Lindberg T, Rosengren A, Lindberg C, Peker Y. Neuroendocrine and inflammatory responses to losartan and continuous positive airway pressure in patients with hypertension and obstructive sleep apnea. A randomized controlled trial. *Ann Am Thorac Soc*. 2016 Nov;13(11):2002–2011.
69. Varughese A, Nimkevych O, Uwaifo G. Hypercortisolism in obesity-associated hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(7):1–10.

70. Sert-Kuniyoshi F, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers V. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res.* 2010;131:196–205.
71. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, Van der Walt C, Pusalavidyasagar S, et al. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:343–6.
72. Cuspidi C, Tadic M, Sala C, Gherbesi E, Grassi G, Mancina G. Targeting concentric left ventricular hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. A meta-analysis of echocardiographic studies. *Am J Hypertens.* 2020;33(4):310–15.
73. Korcarz CE, Peppard PE, Young TB, Chapman CB, Hla KM, Barnet JH, et al. Effects of obstructive sleep apnea and obesity on cardiac remodeling: the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep.* 2016;39(6):1187–95.
74. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, et al. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin sleep cohort study. *Sleep.* 2015;38(5):677–84.
75. Ozeke O, Ozer C, Gungor M, Celenk MK, Dincer H, Ilcin G. Chronic intermittent hypoxia caused by obstructive sleep apnea may play an important role in explaining the morbidity-mortality paradox of obesity. *Med Hypotheses.* 2011;76:61–3.
76. Neckar J, Ostadal B, Kolar F. Myocardial infarct size-limiting effect of chronic hypoxia persists for five weeks of normoxic recovery. *Physiol Res.* 2004;53:621–8.
77. Xu WQ, Yu Z, Xie Y, Huang GQ, Shu XH, Zhu Y, et al. Therapeutic effect of intermittent hypobaric hypoxia on myocardial infarction in rats. *Basic Res Cardiol.* 2011;106:329–42.
78. Eskandari D, Zou D, Grote L, Schneider H, Penzel T, Hedner J. Independent associations between arterial bicarbonate, apnea severity and hypertension in obstructive sleep apnea. *Respir Res.* 2017;18(1):1–9.
79. Hoff E, Zou D, Schiza S, Demir Y, Grote L, Bouloukaki I, et al. Carbonic anhydrase, obstructive sleep apnea and hypertension: effects of intervention. *J Sleep Res.* 2020;29(2).
80. Eskandari D, Zou D, Grote L, Hoff E, Hedner J. Acetazolamide reduces blood pressure and sleep-disordered breathing in patients with hypertension and obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(3):309–17.
81. Shirasaki O, Yamashita S, Kawara S, Tagami K, Ishikawa J, Shimada K, Kario K. A new technique for detecting sleep apnea-related 'midnight' surge of blood pressure. *Hypertens Res* 2006; 29: 695–702.
82. Pimenta E, Calhoun DA. Resistant hypertension: incidence, prevalence, and prognosis. *Circulation* 2012; 125: 1594–1596.
83. Parati G, Ochoa JE, Bilo G, Mattaliano P, Salvi P, Kario K, Lombardi C. Obstructive sleep apnea syndrome as a cause of resistant hypertension. *Hypertens Res* 2014; 37: 601–613.

84. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest* 2004; 125: 112–117.
85. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumruslers C, Logan AG, Lazarescu A, Qian I, Bradley TD. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2009; 27: 1439–1445.
86. Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep* 2001; 24: 721–725.
87. Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000; 18: 679–685.
88. Dobrowolski P, Prejbisz A, Klisiewicz A, Florczak E, Rybicka J, Januszewicz A, Hoffman P. Determinants of concentric left ventricular hypertrophy in patients with resistant hypertension: RESIST-POL study. *Hypertens Res* 2015; 38: 545–550.
89. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Thomas SJ, Harding SM, Oparil S, Cofield SS, Calhoun DA. Severity of obstructive sleep apnea is related to aldosterone status in subjects with resistant hypertension. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 363–368.
90. Gaddam KK, Nishizaka MK, Pratt-Ubunama MN, Pimenta E, Aban I, Oparil S, Calhoun DA. Characterization of resistant hypertension: association between resistant hypertension, aldosterone, and persistent intravascular volume expansion. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1159–1164.
91. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2013; 61: 240–245.
92. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2010; 56: 1077–1082.
93. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, de Atauri MJD, Somoza M, Masa JF, Gonzalez M, Sacristan L, Barbe F, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, Manas E, Barreiro B, Mosteiro M, Cebrian JJ, de la Pena M, Garcia-Rio F, Maimo A, Zapater J, Hernandez C, Grau SN, Montserrat JM. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310: 2407–2415.
94. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010; 24: 532–537.
95. Boggia J, Li Y, Thijs L, Hansen TW, Kikuya M, Bjorklund-Bodegard K, Richart T, Ohkubo T, Kuznetsova T, Torp-Pedersen C, Lind L, Ibsen H, Imai Y, Wang J, Sandoya E, O'Brien E, Staessen JA. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet* 2007; 370: 1219–1229.

96. Hoshida S, Kario K, Hoshida Y, Umeda Y, Hashimoto T, Kunii O, Ojima T, Shimada K. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *Am J Hypertens* 2003; 16: 434–438.
97. Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens* 2001; 14: 887–892.
98. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, Mallion JM, Pepin JL. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens* 2008; 26: 885–892.
99. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, Marcondes B, Giorgi DM, Lorenzi-Filho G, Krieger EM. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens* 2010; 23: 249–254.
100. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21–34.
101. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597–619.
102. Laratta CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ*. 2017;189(48):E1481–8.
103. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74(9):834–8.
104. Mokros Ł, Kuczyński W, Franczak Ł, Białasiewicz P. Morning diastolic blood pressure may be independently associated with severity of obstructive sleep apnea in nonhypertensive patients: a cross-sectional study. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(7):905–10.
105. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164(1–2):213–21.
106. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesth*. 2008;108(5):812–21.
107. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-BANG score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Surv of Anesthesiol* 2012;56(6).
108. Corral J, Sánchez-Quiroga MÁ, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol Á, de la Torre AS, Durán-Cantolla J, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea. Noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1181–90.
109. Wang N, Meng Z, Ding N, Chen W, Zhang X, Huang M, et al. Oxygen desaturation rate as a novel intermittent hypoxemia parameter in severe

obstructive sleep apnea is strongly associated with hypertension. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(7):1055–62.

110. Jhamb M, Unruh M. Bidirectional relationship of hypertension with obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2014;20(6):558–64.

111. Hsu HC, Chen NH, Ho WJ, Lin MH. Factors associated with undiagnosed obstructive sleep apnoea among hypertensive patients: a multisite cross-sectional survey study in Taiwan. *J Clin Nurs.* 2018;27(9–10):1901–12.

112. Martynowicz H, Skomro R, Gać P, Mazur G, Porębska I, Bryłka A, et al. The influence of hypertension on daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(5):295–302.

113. Bouloukaki I, Grote L, McNicholas WT, Hedner J, Verbraecken J, Parati G, et al. Mild obstructive sleep apnea increases hypertension risk, challenging traditional severity classification. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(6):889–898.

114. Gottlieb DJ, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014;370(24):2276–85.

115. Pedrosa RP, et al. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest* 2013;144(5):1487–94.

116. Gay P, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep* 2006;29(3):381–401.

117. Kushida CA, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006;29(3):375–80.

118. Duran-Cantolla J, et al. Continuous positive airway pressure as treatment for systemic hypertension in people with obstructive sleep apnoea: randomised controlled trial. *BMJ* 2010;341:c5991.

119. Bratton DJ, et al. CPAP vs mandibular advancement devices and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;314(21):2280–93.

120. Hu X, et al. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Hypertens* 2015;17(3):215–22.

121. Martinez-Garcia MA, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310(22):2407–15.

122. Posadas T, et al. Obstructive sleep apnea and arterial hypertension: implications of treatment adherence. *Curr Hypertens Rep* 2020;22(2):12.

123. Faccenda JF, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):344–8.

124. Pengo MF, et al. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020;55(5):1901945.

125. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2016;45(1):43.
126. Barbe F, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181(7): 718–26.
127. Campos-Rodriguez F, et al. Long-term continuous positive airway pressure compliance in females with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2013;42(5): 1255–62.
128. Baratta F, et al. Long-term prediction of adherence to continuous positive air pressure therapy for the treatment of moderate/severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2018;43:66–70.
129. Kang KT, et al. Effect of sleep surgery on blood pressure in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2022;62: 101590.
130. Schiavon CA, et al. Three-year outcomes of bariatric surgery in patients with obesity and hypertension: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2020;173 (9):685–93.
131. Kent D, et al. Referral of adults with obstructive sleep apnea for surgical consultation: an American academy of sleep medicine systematic review, metaanalysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2021;17(12):2507–31.
132. Jiang W, et al. Efficacy and safety of liraglutide in patients with type 2 diabetes mellitus and severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2022.