

CAPÍTULO 2

ARTIGO DE REVISÃO

IMPACTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA ORIGEM DA HIPERTENSÃO ARTERIAL SOB A PERSPECTIVA DO EIXO CARDIORRESPIRATÓRIO

Autor Principal

Carlos Eduardo Silva Leão

Coautores

André Maia de Oliveira

Lucas Vieira de Almeida

Rachel Cristine Vale da Silva

Maria Adelina Roque Teixeira de Oliveira

Messias Barbosa de Macedo

Resumo A apneia obstrutiva do sono (AOS) se consolidou na literatura não apenas como um distúrbio do repouso, mas como uma patologia cardiovascular sistêmica de gravidade elevada. Caracterizada pela obstrução cíclica das vias aéreas superiores, a AOS desencadeia episódios de hipóxia intermitente que funcionam como um modelo de isquemia-reperfusão repetitiva. Esse fenômeno químico ativa intensamente os quimiorreceptores carotídeos, resultando em uma descarga simpática massiva e persistente que eleva a resistência vascular sistêmica mesmo durante a vigília. A relação entre a AOS e a hipertensão arterial sistêmica se configura como um eixo bidirecional, onde a gravidade respiratória exacerba os parâmetros pressóricos, tornando a AOS a causa secundária mais prevalente de hipertensão arterial resistente (HAR), atingindo cerca de 80% desta população em clínicas especializadas. Um marcador relevante dessa agressão cardiovascular é a interrupção do padrão circadiano de "imersão" ou *dipping*, no qual a pressão arterial permanece elevada durante a noite devido ao estresse simpático contínuo e aos microdespertares frequentes. Biologicamente, a AOS gera um surto de espécies reativas de oxigênio (EROs) que reduz a biodisponibilidade de óxido nítrico, promovendo rigidez arterial e inflamação sistêmica crônica. Além disso, a ativação anômala do sistema renina-angiotensina-aldosterona favorece a retenção hídrica e o deslocamento de fluidos para a região cervical durante o decúbito, o que reduz o diâmetro da via aérea e facilita o seu colapso. O diagnóstico por polissonografia permite quantificar essa severidade através do Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), correlacionando a fragmentação do sono com o risco de eventos fatais. No campo terapêutico, o uso da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) interrompe a cascata de estresse oxidativo e restaurando o equilíbrio autonômico e o padrão *dipping*. Estratégias complementares incluem a perda de peso, intervenções cirúrgicas e o manejo farmacológico com antagonistas de mineralocorticoides para neutralizar o excesso de aldosterona.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono; Hipertensão arterial; Sistema nervoso simpático; Hipóxia intermitente; Doenças cardiovasculares.

1. ESTRUTURA CLÍNICA DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: DEFINIÇÕES E EPIDEMIOLOGIA

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é consolidada na literatura como um distúrbio crônico de natureza sistêmica e elevada prevalência, representada pela obstrução mecânica — parcial ou completa — das vias respiratórias superiores durante o repouso noturno. Este fenômeno ocorre devido ao comprometimento da patência da faringe, onde a falha dos músculos dilatadores em contrabalançar a pressão intratorácica negativa resulta em episódios cíclicos de cessação do fluxo aéreo. A interrupção respiratória desencadeia uma sequência de dessaturação de oxigênio hemoglobínico e hipercapnia transitória, forçando o indivíduo a microdespertares frequentes para restaurar o tônus muscular e a ventilação.

A magnitude epidemiológica da AOS revela uma disparidade de gênero significativa, afetando tradicionalmente de 2% a 4% da população masculina e aproximadamente 2% das mulheres em idade adulta. Porém, a prevalência apresenta uma trajetória ascendente em conformidade com o envelhecimento populacional e, principalmente, com a pandemia global de obesidade. O excesso de tecido adiposo, particularmente na região cervical, exerce uma compressão extrínseca sobre as estruturas das vias aéreas, reduzindo seu lúmen e aumentando a propensão ao colapso. Em pacientes com obesidade mórbida ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$), a incidência de AOS atinge níveis alarmantes, sugerindo que o índice de massa corporal atua como um preditor direto da gravidade do distúrbio.

Além da obesidade, a etiologia da AOS envolve variáveis anatômicas e genéticas complexas. Estruturas como uma úvula proeminente, retrognatia (deslocamento posterior da mandíbula), macroglossia e a hipertrofia de tecidos linfóides aumentam a resistência à passagem do ar. A circunferência do pescoço surge como um marcador clínico objetivo, sendo valores superiores a 40 cm em mulheres e 42 cm em homens considerados indicadores de alto risco para a obstrução noturna. A influência hereditária também é reportada, sugerindo que a conformação craniofacial predisponente pode ser transmitida entre gerações, agravando o quadro quando associada a hábitos deletérios como o tabagismo e o consumo de álcool, que reduzem o tônus muscular faríngeo.

2. O EIXO BIDIRECIONAL ENTRE DISTÚRBIOS DO SONO E PRESSÃO ARTERIAL

A relação entre a AOS e a hipertensão arterial sistêmica pode ser considerada uma interação bidirecional em que a gravidade de uma patologia eleva os parâmetros da outra. Evidências epidemiológicas demonstram que pacientes diagnosticados com AOS apresentam uma probabilidade substancialmente maior de desenvolver hipertensão em comparação à população hígida. Esta correlação é medida com

precisão pelo Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), que quantifica o número de eventos respiratórios por hora de sono. À medida que o IAH escala, observa-se um aumento proporcional na resistência vascular sistêmica e na severidade da hipertensão.

A AOS é reconhecida por órgãos internacionais, como o *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*, como uma das principais causas identificáveis de hipertensão arterial resistente (HAR). A HAR é definida pela persistência de níveis pressóricos elevados (> 140/90 mmHg) mesmo com o uso otimizado de três ou mais classes de anti-hipertensivos, incluindo obrigatoriamente um diurético. Em clínicas especializadas, a prevalência de AOS em pacientes com hipertensão resistente atinge a marca de 80%, consolidando o distúrbio respiratório como um fator de resistência farmacológica primordial.

A disparidade de gênero também se manifesta na apresentação clínica da hipertensão associada ao sono. Embora os homens sejam mais propensos a desenvolver AOS, as mulheres tendem a sofrer do distúrbio em idades mais avançadas, frequentemente após a menopausa, devido à redução dos hormônios sexuais como estrogênio e progesterona, que possuem efeito protetor sobre o impulso ventilatório. Em adultos jovens (idade inferior a 50 anos), a associação entre AOS e hipertensão é ainda mais significativa, sugerindo que o estresse fisiológico imposto pelas apneias em um sistema cardiovascular mais jovem precipita precocemente o remodelamento vascular. A Tabela 1 sintetiza as principais variáveis que predisõem ao colapso respiratório e os respectivos mecanismos de contribuição para a patogênese cardiovascular.

Tabela 1 – Fatores de risco para aos e suas implicações fisiopatológicas

Fator de Risco	Descrição Clínica	Implicação Fisiopatológica Cardiovascular
Obesidade (IMC > 35 kg/m²)	Acúmulo de gordura perifaríngea e visceral.	Aumento da carga mecânica torácica e secreção de citocinas inflamatórias.
Circunferência do Pescoço	> 40 cm (mulheres) e > 42 cm (homens).	Estreitamento do lúmen das vias aéreas superiores e aumento da colapsabilidade.
Retrognatia / Macroglossia	Anomalias craniofaciais e	Obstrução anatômica direta e redução do espaço orofaríngeo.

Fator de Risco	Descrição Clínica	Implicação Fisiopatológica Cardiovascular
	volume lingual excessivo.	
Envelhecimento	Degeneração dos tecidos e perda de elasticidade.	Redução da sensibilidade de quimiorreceptores e desregulação neuronal respiratória.
Sexo Masculino	Predisposição hormonal e padrão de distribuição de gordura.	Ausência do estímulo ventilatório mediado pela progesterona e estrogênio.
Comorbidades (ICC / DRT)	Falência cardíaca e renal terminal.	Sobrecarga de volume e deslocamento rostral de fluidos para o pescoço durante o decúbito.

3. HIPÓXIA INTERMITENTE E A ESTRUTURA DO ESTRESSE SIMPÁTICO

O principal aspecto fisiopatológico que vincula a apneia obstrutiva do sono ao desenvolvimento da hipertensão arterial sistêmica reside na natureza cíclica e intermitente da hipóxia. Diferente da hipóxia contínua encontrada em grandes altitudes ou na doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), a hipóxia intermitente (HI) característica da AOS mimetiza um modelo de isquemia-reperfusão repetitiva. Durante o colapso das vias aéreas, a pressão parcial de oxigênio (PaO₂) cai abruptamente, enquanto a pressão de dióxido de carbono (PaCO₂) se eleva. Estes estímulos químicos são detectados pelos quimiorreceptores periféricos, situados principalmente nos corpos carotídeos, que enviam sinais aferentes intensos para os centros respiratórios e cardiovasculares no tronco encefálico.

A resposta imediata a essa sinalização consiste em uma descarga simpática massiva. O sistema nervoso simpático, ao ser ativado, promove uma vasoconstrição periférica intensa e um aumento na frequência cardíaca e na contratilidade miocárdica, mecanismos destinados a preservar a perfusão cerebral e cardíaca durante a asfixia temporária. Mas, na AOS, esse aumento da atividade simpática não se limita aos episódios de apneia. A exposição crônica à hipóxia intermitente induz uma sensibilização duradoura dos quimiorreceptores carotídeos, resultando em uma atividade nervosa simpática persistentemente

elevada mesmo durante o período de vigília, quando a respiração está normalizada. Esta hiperatividade tônica é um dos principais motivos para o estabelecimento da hipertensão fixa e para o remodelamento vascular adverso.

4. DESREGULAÇÃO DO RITMO CIRCADIANO PRESSÓRICO

Em condições fisiológicas normais, a pressão arterial segue um padrão circadiano caracterizado por uma redução de 10% a 20% nos níveis sistólicos e diastólicos durante o sono, fenômeno conhecido como "imersão" ou *dipping*. Este descenso pressórico noturno é essencial para o repouso do sistema cardiovascular e a proteção dos órgãos-alvo. Na apneia obstrutiva do sono, esse equilíbrio é severamente perturbado. As descargas simpáticas recorrentes e os microdespertares frequentes impedem a transição para estágios mais profundos do sono e sustentam níveis de catecolaminas elevados durante toda a noite.

Como consequência, os pacientes com AOS frequentemente apresentam o perfil de "não imersão" (*non-dipping*), onde a pressão arterial permanece elevada ou até mesmo aumenta durante o período noturno. A ausência do descenso fisiológico está diretamente associada a um pior prognóstico cardiovascular, apresentando correlação positiva com o aumento da massa do ventrículo esquerdo, disfunção renal e risco elevado de acidente vascular cerebral (AVC). A hipertensão noturna na AOS não é apenas um marcador de severidade do distúrbio respiratório, mas um mecanismo ativo de lesão endotelial contínua, uma vez que a vasculatura é submetida a um estresse hidrodinâmico ininterrupto nas 24 horas do dia.

5. DISFUNÇÃO ENDOTELIAL, ESTRESSE OXIDATIVO E INFLAMAÇÃO SISTÊMICA

A hipóxia intermitente atua como um potente gerador de espécies reativas de oxigênio (EROs) no nível mitocondrial. Durante o ciclo de desoxigenação e subsequente reoxigenação (ao fim da apneia), ocorre um surto de radicais livres que sobrecarrega os sistemas antioxidantes endógenos. Este estado de estresse oxidativo agride diretamente a camada endotelial das artérias, reduzindo a biodisponibilidade de óxido nítrico, o principal agente vasodilatador e protetor vascular. A perda da função endotelial resulta em uma vasculatura mais rígida, reativa e propensa a processos ateroscleróticos.

Paralelamente, a AOS desencadeia uma resposta inflamatória sistêmica crônica. A hipóxia ativa fatores de transcrição sensíveis ao oxigênio, como o fator induzido por hipóxia-1 α (HIF-1 α) e o fator nuclear kappa B (NF- κ B), que coordenam a expressão de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, TNF- α) e moléculas de adesão leucocitária. Este ambiente pró-inflamatório, somado à ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) induzida pela hipoperfusão renal transitória durante as apneias, consolida um ciclo vicioso de fibrose vascular e aumento da resistência periférica. A aldosterona, em particular, contribui para a retenção de sódio e edema da mucosa das vias aéreas, agravando a severidade da obstrução

respiratória. As principais vias fisiopatológicas e suas consequências clínicas para o sistema cardiovascular estão resumidas na Tabela 2.

Tabela 2 – Comparativo dos mecanismos de agressão cardiovascular na AOS

Mecanismo Fisiopatológico	Processo Biológico	Consequência Cardiovascular Direta
Hipóxia Intermitente (HI)	Ciclos de dessaturação e reoxigenação rápida.	Produção excessiva de radicais livres e dano mitocondrial.
Ativação Simpática Tônica	Sensibilização de quimiorreceptores carotídeos.	Hipertensão persistente na vigília e aumento da FC.
Estresse Oxidativo	Redução da biodisponibilidade de óxido nítrico.	Rigidez arterial e disfunção vasomotora endotelial.
Inflamação Sistêmica	Ativação de NF- κ B e secreção de citocinas (TNF- α).	Aceleração da aterosclerose e remodelamento cardíaco.
Ativação do SRAA	Aumento da renina, angiotensina II e aldosterona.	Retenção hídrica, hipocalcemia e hipertensão resistente.
Pressão Intratorácica Negativa	Esforço inspiratório contra a via aérea colapsada.	Aumento da pós-carga do VE e distensão atrial (risco de FA).

6. AVALIAÇÃO DA DINÂMICA RESPIRATÓRIA NOTURNA

O diagnóstico definitivo da apneia obstrutiva do sono requer uma avaliação objetiva e exaustiva da estrutura do sono e dos parâmetros ventilatórios, sendo a polissonografia de noite inteira o exame de referência. Este procedimento envolve o monitoramento simultâneo de múltiplas variáveis fisiológicas, permitindo a identificação exata da natureza, frequência e severidade dos eventos respiratórios. A análise é fundamentada no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), que consolida o

número de interrupções completas (apneias) ou parciais (hipopneias) do fluxo aéreo por hora de sono, correlacionando estes dados com a saturação periférica de oxigênio e a fragmentação do sono.

A sofisticação técnica da polissonografia reside na integração de sensores que captam o esforço toracoabdominal, o fluxo aéreo nasal/bucal e a atividade eletroencefalográfica (EEG). A distinção entre uma apneia obstrutiva e uma apneia central é fundamental para a conduta terapêutica: na AOS, o esforço respiratório persiste apesar da oclusão da via aérea, enquanto na forma central há uma ausência de estímulo ventilatório pelo sistema nervoso central. Conforme os critérios estabelecidos internacionalmente, a AOS é classificada como leve quando o IAH se situa entre 5 e 15 eventos por hora, moderada entre 15 e 30, e grave quando ultrapassa a marca de 30 episódios. Níveis elevados de IAH estão ligados a picos pressóricos noturnos severos e ao aumento da variabilidade da frequência cardíaca, indicadores precoces de dano cardiovascular estabelecido.

7. A SINERGIA ENTRE AOS E HIPERTENSÃO ARTERIAL RESISTENTE

A hipertensão arterial resistente representa um dos maiores desafios da cardiologia atual, definida pela incapacidade de atingir as metas pressóricas alvo mesmo com a administração otimizada de três ou mais classes de fármacos anti-hipertensivos. Nesse cenário, a AOS emerge como a causa secundária de hipertensão mais prevalente e um dos principais determinantes da falha terapêutica. A prevalência de distúrbios respiratórios obstrutivos em pacientes com HAR atinge níveis alarmantes, variando entre 70% e 80% em diversas coortes, o que sugere que a obstrução das vias aéreas atua como um motor contínuo de ativação neuro-hormonal que neutraliza o efeito dos medicamentos.

A resistência farmacológica na presença de AOS é sustentada pela hiperatividade simpática residual e pela ativação anômala do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A hipóxia recorrente estimula a liberação de aldosterona, que promove a retenção de sódio e água, expandindo o volume intravascular e aumentando a rigidez arterial. Além disso, o excesso de aldosterona induz um processo de edema tecidual local nas vias aéreas superiores, criando um ciclo vicioso de agravamento da apneia e aumento das pressões de enchimento cardíaco. Por isso, em pacientes com dificuldade de controle pressórico, a investigação de AOS torna-se obrigatória, uma vez que o tratamento do distúrbio respiratório é frequentemente a chave para restaurar a sensibilidade aos fármacos anti-hipertensivos.

8. OBESIDADE CENTRAL E O DESLOCAMENTO DE FLUIDOS

A obesidade central, caracterizada pelo acúmulo de gordura visceral e abdominal, contribui para a patogênese da AOS e da hipertensão através de mecanismos que extrapolam a mera compressão mecânica. Um fenômeno fisiopatológico relevante

em pacientes obesos e hipertensos é o deslocamento de fluidos. Durante o período diurno em posição ortostática, ocorre um acúmulo de fluidos nas extremidades inferiores. Ao assumir a posição de decúbito dorsal para o sono, esse volume de fluido é redistribuído para a região cefálica e cervical.

Este deslocamento de fluidos aumenta o volume tecidual ao redor da faringe, reduzindo o diâmetro da via aérea e facilitando o seu colapso durante o relaxamento muscular do sono. Este processo é especialmente pronunciado em pacientes com insuficiência cardíaca ou doença renal crônica associada, onde a sobrecarga de volume é constante. A redução da capacidade residual funcional pulmonar, imposta pela pressão do abdômen obeso contra o diafragma, eleva a instabilidade ventilatória, tornando as quedas de saturação de oxigênio mais rápidas e profundas, o que por sua vez intensifica a resposta hipertensora simpática.

9. A INFLUÊNCIA DOS ESTEROIDES SEXUAIS E O IMPACTO DA MENOPAUSA

As disparidades de gênero na AOS são explicadas, em grande parte, pelo papel modulador dos hormônios sexuais no controle ventilatório e na distribuição da gordura corporal. A progesterona atua como um potente estimulante respiratório, aumentando a quimiossensibilidade e o tônus dos músculos dilatadores da faringe, enquanto o estrogênio auxilia na manutenção da complacência vascular. Estes fatores conferem às mulheres em idade fértil uma proteção relativa contra a gravidade da AOS e suas consequências hipertensivas.

Com a transição para o climatério e a menopausa, a queda abrupta nos níveis de esteroides sexuais resulta na perda desse efeito protetor. Observa-se um aumento significativo na incidência de AOS em mulheres pós-menopausa, igualando-se gradualmente ao risco observado nos homens. Além da redução do drive ventilatório, a menopausa promove uma mudança no padrão de distribuição de gordura, que deixa de ser predominantemente ginoide (quadril) para tornar-se androide (abdominal), favorecendo o colapso respiratório noturno. Este cenário ressalta a importância de uma abordagem diagnóstica sensível ao gênero, especialmente na avaliação de mulheres hipertensas na meia-idade. A classificação da severidade da AOS baseada no IAH e as respectivas manifestações hemodinâmicas esperadas são apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3 – Critérios de gravidade da AOS e correlação pressórica

Classificação da AOS	Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)	Impacto Hemodinâmico e Risco Cardiovascular
Normal	< 5 eventos/hora	Pressão arterial dentro dos padrões circadianos normais (dipping).
Leve	5 – 15 eventos/hora	Início da variabilidade pressórica noturna; risco moderado de hipertensão primária.
Moderada	15 – 30 eventos/hora	Ativação simpática persistente na vigília; perfil pressórico non-dipping frequente.
Grave	> 30 eventos/hora	Risco elevado de hipertensão resistente; picos hipertensivos graves e arritmias noturnas.
Crítica	> 30 eventos/hora + dessaturação severa	Alta probabilidade de hipertrofia de ventrículo esquerdo e eventos coronarianos agudos.

10. PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA NAS VIAS AÉREAS (CPAP) COMO BARREIRA PNEUMÁTICA

A introdução da terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) revolucionou o manejo da apneia obstrutiva do sono, consolidando-se como o tratamento de primeira escolha para pacientes com quadros moderados a graves. O mecanismo fundamental desta intervenção baseia-se na aplicação de um fluxo de ar constante através de uma interface nasal ou oronasal, que gera uma pressão transmural positiva capaz de superar a pressão de colapso da faringe. Isso impede a oclusão das vias aéreas superiores, garantindo a patência do lúmen respiratório durante todas as fases do sono e eliminando os ciclos de hipóxia e reoxigenação que alimentam a cascata hipertensiva.

A eficácia do CPAP na redução da pressão arterial é sustentada pela interrupção imediata dos mecanismos de agressão discutidos anteriormente. Ao estabilizar a saturação de oxigênio e prevenir os microdespertares, a terapia promove uma redução drástica na atividade nervosa simpática noturna e restaura a sensibilidade

dos barorreflexos. Estudos clínicos e meta-análises demonstram que o uso regular do CPAP resulta em uma redução média da pressão arterial sistêmica, com benefícios mais pronunciados na pressão arterial diastólica e no perfil pressórico noturno. Em pacientes com hipertensão resistente, a magnitude da queda tensional pode atingir níveis clinicamente significativos, auxiliando na redução da carga farmacológica e na prevenção de crises hipertensivas. A tabela a seguir organiza as principais modalidades de tratamento e os resultados esperados no controle da hipertensão arterial e saúde cardiovascular:

11. REDUÇÃO DO RISCO CARDIOVASCULAR E PROTEÇÃO DE ÓRGÃOS-ALVO

A correção dos eventos respiratórios através do CPAP exerce um efeito protetor sistêmico que transcende o controle numérico da pressão arterial. A estabilização do ambiente intratorácico reduz a pressão negativa gerada pelo esforço inspiratório ineficaz, o que diminui a pós-carga do ventrículo esquerdo e previne o estiramento atrial. Este processo é essencial para reduzir a incidência de arritmias cardíacas, particularmente a fibrilação atrial, que apresenta uma forte correlação etiológica com a AOS não tratada. A longo prazo, a redução da inflamação sistêmica e do estresse oxidativo promovida pela ventilação adequada desacelera a progressão da aterosclerose e melhora a função endotelial.

Evidências sugerem que a adesão rigorosa ao CPAP está associada a uma redução significativa no risco de eventos cardiovasculares maiores (MACE), incluindo infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral. A restauração do padrão de "imersão" (*dipping*) da pressão arterial durante o sono é um marcador de prognóstico favorável, indicando que o sistema cardiovascular recuperou sua capacidade de repouso noturno. Além disso, a melhora a qualidade do sono reduz a sonolência diurna excessiva e melhora a acuidade cognitiva, impactando positivamente na qualidade de vida e na redução de acidentes laborais e de trânsito, fatores que contribuem indiretamente para a saúde pública e longevidade do paciente.

12. DESAFIOS DE ADESÃO E ALTERNATIVAS INTERVENCIONISTAS

Apesar dos benefícios clínicos inquestionáveis, a eficácia do CPAP é severamente limitada pela taxa de adesão a longo prazo. A persistência terapêutica é influenciada por fatores como o desconforto da máscara, o ruído do dispositivo, a secura das mucosas e a dificuldade de exalação contra a pressão positiva. Dados indicam que uma parcela significativa de pacientes utiliza o dispositivo por menos de quatro horas por noite, limiar considerado mínimo para a obtenção de benefícios cardiovasculares plenos. A educação continuada do paciente, o ajuste da pressão (CPAP automático) e o suporte multidisciplinar são estratégias necessárias para aumentar a conformidade e garantir o sucesso do tratamento.

Para indivíduos que apresentam intolerância absoluta ao CPAP ou que possuem anomalias anatômicas específicas, as intervenções cirúrgicas e o uso de aparelhos intraorais de avanço mandibular surgem como alternativas viáveis. Procedimentos como a uvulopalatofaringoplastia e cirurgias de avanço maxilomandibular visam aumentar o espaço volumétrico das vias aéreas superiores. Em casos selecionados de obesidade mórbida, a cirurgia bariátrica demonstrou ser uma intervenção promissora, promovendo a remissão da AOS em uma proporção significativa de pacientes através da perda ponderal maciça e redução da gordura perifaríngea. Estas abordagens reforçam a importância de um plano terapêutico personalizado, que considere a anatomia, o fenótipo metabólico e as preferências do paciente. A Tabela 4 ilustra a comparação das diferentes intervenções terapêuticas disponíveis.

Tabela 4 – Comparativo de intervenções terapêuticas na AOS e seus impactos pressóricos

Modalidade Terapêutica	Mecanismo de Ação Primário	Impacto na Pressão Arterial	Nível de Evidência / Adesão
CPAP	Impede o colapso da via aérea.	Redução significativa (especialmente noturna).	Referência; Adesão variável.
Aparelho Intraoral	Avanço da mandíbula e língua para frente.	Redução leve a moderada.	Indicado para AOS leve/moderada; boa aceitação.
Cirurgia de Via Aérea	Remodelamento anatômico do trato respiratório.	Redução variável dependendo do sucesso técnico.	Reservado para casos anatômicos específicos.
Cirurgia Bariátrica	Redução da carga mecânica e inflamação visceral.	Redução drástica e potencial remissão da HAS.	Alto impacto metabólico e estrutural.

Modalidade Terapêutica	Mecanismo de Ação Primário	Impacto na Pressão Arterial	Nível de Evidência / Adesão
Higiene do Sono	Redução de álcool e sedativos; decúbito lateral.	Efeito adjuvante na variabilidade pressórica.	Fundamental como terapia complementar.
Perda de Peso (Clínica)	Redução do volume de tecidos moles cervicais.	Melhora gradual conforme redução do IMC.	Sustentabilidade a longo prazo é o desafio.

13. MANEJO FARMACOLÓGICO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE NO CONTEXTO DA AOS

A abordagem terapêutica de pacientes que apresentam hipertensão arterial resistente (HAR) e apneia obstrutiva do sono exige uma estratégia que harmonize a proteção farmacológica com a correção do distúrbio ventilatório. A eficácia dos anti-hipertensivos convencionais é frequentemente comprometida pela ativação neuro-hormonal induzida pela hipóxia noturna. Nesse cenário, o uso de antagonistas do receptor de mineralocorticoide, como a espironolactona, demonstrou ser uma intervenção de alta performance. A justificativa para essa escolha fundamenta-se na capacidade da droga em neutralizar o excesso de aldosterona, que é um subproduto direto da ativação simpática e da hipoperfusão renal transitória durante os eventos de apneia.

A redução da retenção hidrossalina promovida pela espironolactona não apenas estabiliza a pressão arterial sistêmica, mas também diminui o edema tecidual nas vias aéreas superiores, reduzindo indiretamente a severidade do IAH. Além disso, a otimização da terapia medicamentosa deve ser sincronizada com o início do CPAP, uma vez que a correção da obstrução respiratória pode restaurar a sensibilidade dos receptores vasculares aos fármacos. É importante que o profissional monitore de perto os níveis de potássio e a função renal, especialmente em indivíduos com obesidade e diabetes associados, garantindo que o controle pressórico agressivo não resulte em iatrogenias eletrolíticas.

14. COORDENAÇÃO MULTIDISCIPLINAR NO SUCESSO TERAPÊUTICO

A complexidade sistêmica da AOS e suas repercussões na hipertensão arterial demandam um modelo de cuidado integrado, envolvendo cardiologistas, especialistas em medicina do sono, otorrinolaringologistas, nutricionistas e fisioterapeutas. A fragmentação do cuidado é um dos principais fatores que contribuem para o subdiagnóstico e para a baixa adesão ao tratamento. O papel do cardiologista é central na triagem inicial, devendo manter um alto índice de suspeição clínica para distúrbios do sono em todos os pacientes hipertensos que apresentem roncos, sonolência diurna ou obesidade central.

A intervenção nutricional e o suporte psicológico são essenciais para promover a perda de peso sustentada, que permanece como a única intervenção capaz de modificar a anatomia da via aérea de forma natural. A redução do tecido adiposo visceral impacta diretamente na redução da carga inflamatória sistêmica e na melhora do drive ventilatório. Paralelamente, a fisioterapia respiratória auxilia na adaptação às interfaces do CPAP e no fortalecimento da musculatura dilatadora da faringe em casos selecionados. Este sistema de cuidado compartilhado assegura que o paciente receba suporte em todas as frentes — mecânica, biológica e comportamental —, elevando as chances de remissão do quadro hipertensivo.

15. NOVAS TECNOLOGIAS E FARMACOTERAPIA PARA AOS

O horizonte da medicina do sono aponta para o desenvolvimento de soluções tecnológicas e farmacológicas que visam substituir ou complementar o uso do CPAP. Entre as inovações promissoras, destaca-se a estimulação do nervo hipoglosso através de dispositivos implantáveis, que promovem o avanço da língua e a abertura da via aérea durante a inspiração. Esta tecnologia oferece uma alternativa viável para pacientes com intolerância absoluta às máscaras de pressão positiva, apresentando resultados consistentes na redução do IAH e na estabilização hemodinâmica.

No campo da farmacologia, a pesquisa concentra-se em agentes que possam aumentar o tônus dos músculos dilatadores da faringe ou modular a quimiossensibilidade respiratória. Drogas que atuam nos receptores noradrenérgicos e muscarínicos estão sendo testadas para verificar sua capacidade de prevenir o colapso respiratório noturno sem a necessidade de equipamentos externos. Embora ainda em fase experimental ou de validação clínica, essas terapias sinalizam uma transição para uma abordagem mais personalizada, onde o fenótipo específico de cada paciente — seja ele predominantemente anatômico ou relacionado à instabilidade do controle ventilatório — determinará a melhor linha de tratamento.

16. A AOS COMO DETERMINANTE DE LONGEVIDADE

A análise das evidências demonstra que a apneia obstrutiva do sono não deve ser considerada um distúrbio isolado do sono, mas sim uma doença cardiovascular sistêmica de gravidade elevada. A relação entre hipóxia intermitente, hiperatividade simpática e hipertensão arterial sistêmica configura um estado de agressão contínua à rede vascular e ao miocárdio, acelerando o envelhecimento biológico e aumentando a vulnerabilidade a eventos fatais. O controle rigoroso da pressão arterial em pacientes apneicos é indissociável do tratamento da obstrução respiratória, exigindo uma visão holística do ciclo circadiano do indivíduo.

Com isso, é possível considerar que o diagnóstico precoce por meio da polissonografia e a implementação de terapias como o CPAP, associadas a mudanças no estilo de vida e manejo farmacológico de precisão, são estratégias fundamentais para mitigar a morbimortalidade cardiovascular. O futuro da onco-cardiologia e da saúde pública depende da integração da medicina do sono na prática clínica diária, reconhecendo o sono não apenas como um período de repouso, mas como um processo dinâmico e relevante para a homeostase tensional e a preservação da vida. A Tabela 5 sintetiza os parâmetros que devem ser monitorados para validar a eficácia da intervenção multidisciplinar.

Tabela 5 – Metas clínicas e marcadores de sucesso no tratamento da AOS

Parâmetro de Monitoramento	Meta Terapêutica Desejada	Significado Clínico do Sucesso
Índice de Apneia-Hipopneia (IAH)	< 5 eventos/hora com CPAP.	Normalização da ventilação e eliminação da hipóxia.
Pressão Arterial (MAPA 24h)	Restauração do padrão dipping (>10%).	Recuperação do repouso cardiovascular noturno.
Adesão ao CPAP	> 4 horas por noite em 70% dos dias.	Limiar mínimo para redução do risco cardiovascular.
Saturação de Oxigênio (SpO2)	Tempo abaixo de 90% reduzido ao mínimo.	Mitigação do estresse oxidativo e inflamação.

Parâmetro de Monitoramento	Meta Terapêutica Desejada	Significado Clínico do Sucesso
Escala de Sonolência de Epworth	< 10 pontos.	Melhora da funcionalidade diurna e segurança social.
Peso Corporal / Circunferência	Redução sustentada de 5% a 10% do peso.	Melhora da patência anatômica da via aérea.

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, Sakhujia 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 cohort 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 nocturnal cyclo-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, Mancia 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, Ilicin 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, Nopmaneejumrusters 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.