

# Hipertensão arterial resistente e apneia do sono

## Resistant hypertension and sleep apnea

Denis Martinez<sup>1</sup>, Sandro Cadaval Gonçalves<sup>2</sup>, Flavio Danni Fuchs<sup>3</sup>

### RESUMO

A associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) resistente está bem estabelecida, conferindo risco relativo próximo a 4,0. O relatório do *Joint National Committee* (JNC-VII) propôs novo paradigma de investigação da HAS ao introduzir a AOS entre as nove causas identificáveis de HAS. Assim, a investigação de AOS deve ser parte integral da avaliação de qualquer paciente com HAS resistente. O estudo pioneiro de casos e controles em hipertensos controlados e hipertensos resistentes, pareados para os principais fatores de confusão, encontrou prevalência de AOS de 38% nos hipertensos controlados contra 71% nos hipertensos resistentes ( $p < 0,001$ ). O tratamento da AOS, principalmente o uso de pressão positiva contínua em via aérea (CPAP), promove a melhora dos sintomas e da qualidade de vida dos pacientes e pode auxiliar no controle dos níveis pressóricos. Há indícios de que o tratamento da AOS possa reverter HAS resistente. Os recursos instalados para realizar polissonografia são insuficientes para avaliar todos os casos de HAS, até mesmo apenas os casos resistentes. Evidência da possibilidade de se diagnosticar AOS, em larga escala, com métodos mais facilmente utilizáveis como polissonografia portátil e questionários, cria possibilidades para pesquisa e melhor cuidado clínico.

### PALAVRAS-CHAVE

Sono, apneia do sono, hipertensão, hipertensão resistente.

### ABSTRACT

The association between obstructive sleep apnea (OSA) and systemic hypertension (HTN) is well documented, with a relative risk of 4.0. The Seventh Report of the Joint National Committee (JNC-VII) introduced OSA among the nine identifiable causes of HTN, creating a new paradigm for the evaluation of HTN. It is recommended that OSA should be investigated in any patient with resistant hypertension. The pioneering case-control study assessing OSA in patients with resistant HTN and matched controls with well controlled HTN, reported an OSA prevalence of 71% and 38% respectively ( $p < 0.001$ ). The treatment for OSA, chiefly with continuous positive airway pressure (CPAP) improves symptoms and the quality of life of patients and possibly helps to control blood pressure levels. There is no strong evidence that OSA treatment could restore normal blood pressure in resistant HTN. Polysomnography resources are insufficient to evaluate every patient with HTN, even if only resistant HTN patients were assessed. Recent evidence that OSA can be investigated with tools such as questionnaires and portable polysomnography adds opportunities for research and better clinical management.

### KEYWORDS

Sleep, sleep apnea, hypertension, resistant hypertension.

De acordo com o sétimo relatório do Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC-VII), a apneia obstrutiva do sono (AOS) é a primeira de uma lista de causas identificáveis de hipertensão arterial sistêmica (HAS)<sup>1</sup>. A HAS está na raiz das doenças

cardiovasculares. É responsável por aproximadamente 50% da etiologia da cardiopatia isquêmica, por 60% da etiologia dos acidentes vasculares encefálicos e está na origem de diversas doenças crônico-degenerativas, portanto, reduzindo a expectativa e a qualidade de vida dos indivíduos<sup>2,3</sup>.

Recebido: 24/6/2009 Aceito: 15/9/2009

1 Professor do Departamento de Medicina Interna da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Serviço de Cardiologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA).

2 Médico internista e cardiologista. Doutor em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares pela UFRGS.

3 Chefe do Serviço de Cardiologia do HCPA, UFRGS.

Correspondência para: Denis Martinez. Serviço de Cardiologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Rua Ramiro Barcelos, 2.350, Porto Alegre, RS. E-mails: dm@ufrgs.br/dm@ufrgs.br

A redução da pressão arterial (PA) é certamente o principal mecanismo pelo qual se promove a prevenção da doença cardiovascular<sup>4</sup>. Entretanto, a prevalência de HAS não controlada, definida como a manutenção da PA em níveis iguais ou superiores a 140/90 mmHg em vigência de tratamento, permanece muito elevada. São considerados alarmantes os baixos níveis de controle da PA em diversos contextos. Em estudos observacionais, nos quais foram verificados registros de atendimentos ambulatoriais<sup>5-9</sup> ou mesmo em ensaios clínicos randomizados<sup>10-13</sup>, sua prevalência situou-se em torno de 40%. No estudo ALLHAT, com 33.357 participantes acima de 55 anos randomizados para diferentes esquemas anti-hipertensivos escalonados, 47% apresentavam HAS não controlada ao final de um ano, a despeito dos cuidados de um ensaio clínico desse porte. Nesse estudo, 27% dos pacientes utilizavam três fármacos anti-hipertensivos no quinto ano de seguimento<sup>10</sup>.

Entre os casos de HAS não controlada, define-se como HAS resistente aqueles em que não se atingem níveis pressóricos inferiores a 140/90 mmHg em vigência de três ou mais fármacos anti-hipertensivos em doses plenas, incluindo-se um diurético<sup>1</sup>. Estima-se prevalência de HAS resistente em torno de 15% a 20% dos casos de HAS não controlada<sup>14</sup>, podendo alcançar 50% em serviços de referência e em pacientes com maior número de comorbidades como insuficiência renal<sup>15</sup>. A pressão sistólica é mais frequentemente a responsável pelo não controle da PA<sup>16</sup>.

Conforme o método de avaliação da PA, pode-se classificar casos de hipertensão em diferentes categorias, com diferentes implicações prognósticas. Estudos com monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) vêm criando novo paradigma no controle da PA. Indivíduos com níveis pressóricos elevados no consultório e normais na MAPA são considerados portadores de hipertensão do avental branco (HAB)<sup>17</sup>. Verdecchia *et al.*<sup>18</sup> analisaram quatro estudos de coorte com seguimento médio de 5,4 anos de pacientes submetidos à MAPA. A prevalência de HAB foi de 9%. A incidência de acidente vascular cerebral (AVC) foi 3,5% em normotensos, 5,9% naqueles com HAB e 6,5% em indivíduos com hipertensão na MAPA. As razões de risco para HAB e hipertensão na MAPA foram, respectivamente, de 1,15 (IC 95%: 0,61-2,16) e de 2,01 (IC 95%: 1,31-3,08). Portanto, a HAB não pode ser considerada, com segurança, condição benigna.

Indivíduos com níveis pressóricos normais no consultório e elevados na MAPA são considerados portadores de hipertensão mascarada<sup>17</sup>. Sua prevalência é estimada em torno de 10% dos hipertensos<sup>19</sup>. Além do impacto em desfechos intermediários<sup>20</sup>, esses pacientes parecem apresentar maior risco também para desfechos primordiais. Em uma coorte de 578 homens seguidos por um período médio de 8,4 anos, com uma incidência

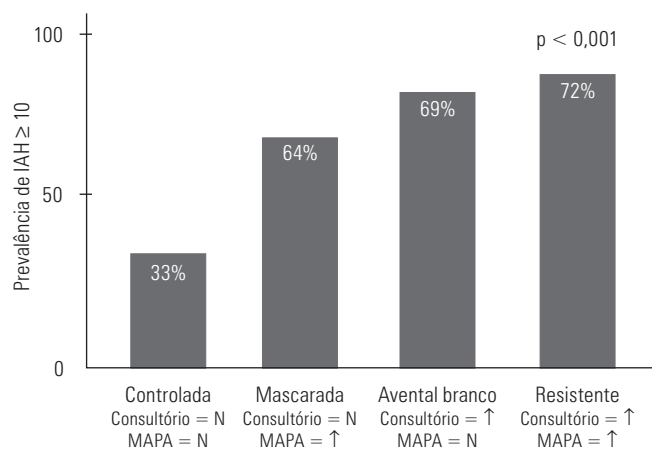
de 2,4% de desfechos cardiovasculares como morte, AVC e revascularização miocárdica, foram comparados indivíduos com HAS sustentada (PA elevada no consultório e na MAPA), HAS mascarada e indivíduos normotensos em ambos os métodos. Análise multivariada, ajustada para outros fatores de risco, demonstrou aumento independente da morbidade cardiovascular tanto nos com HAS mascarada (RR = 2,77; IC 95%: 1,15-6,68) quanto nos com HAS sustentada (RR = 2,94; IC 95%: 1,49-5,82) em comparação aos normotensos. Esse estudo sugere que a MAPA, assim como pode ocorrer com a aferição domiciliar da PA<sup>21</sup>, revela grupo de importante implicação prognóstica<sup>22</sup>.

## APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E HIPERTENSÃO RESISTENTE

O estudo da associação entre HAS resistente e presença de AOS ainda não conta com estudos de coortes. Lavie *et al.*<sup>23</sup> avaliaram 393 pacientes que vinham utilizando anti-hipertensivos dentre 1.485 pacientes com AOS submetidos à polissonografia (PSG). Constataram que, naqueles sem controle adequado da PA, quando comparados com pacientes com bom controle pressórico, a AOS era significativamente mais grave<sup>23</sup>. Outro estudo transversal de 41 pacientes com HAS resistente submetidos à PSG encontrou AOS em 83%, definida por índice de apneia + hipopneia (IAH) igual ou superior a 10 AH/hora, prevalência superior à encontrada em hipertensos em geral. A limitação principal desse estudo consiste na ausência de grupo controle, uma vez que diversos fatores de risco, como obesidade e idade avançada, são comuns à HAS resistente e à AOS.

Em estudo de casos e controles, nosso grupo identificou prevalência de AOS, definida por um IAH > 10/hora em 52% dos hipertensos do sexo masculino controlados contra 86% dos hipertensos resistentes (p = 0,016). Em mulheres, as respectivas proporções foram de 30% e 64% (p = 0,002). No grupo todo, com 126 casos, as porcentagens foram 38% e 71%, respectivamente (p < 0,001). Caracterizando-se os pacientes de acordo com o controle de PA no consultório e pela MAPA, foi possível observar que a prevalência de AOS em pacientes com HAS mascarada e HAS do avental branco era maior que as prevalências observadas em pacientes normotensos no consultório e fora dele (Figura 1)<sup>24</sup>.

Achados semelhantes foram obtidos utilizando-se apenas o questionário de Berlim<sup>25</sup>. O questionário classifica os indivíduos com baixa ou alta probabilidade de apresentar AOS de acordo com o grau de ronco, a sonolência diurna ou a fadiga e a presença de obesidade e de hipertensão. O questionário de Berlim tem sensibilidade de 86% para detectar AOS (definida por IAH > 5/h)<sup>26</sup>. O custo da investigação é irrisório e a evidência existente já tem peso suficiente para que os cardiologistas passem a indagar sobre o roncar noturno de hipertensos.



**Figura 1.** Prevalência de casos de apneia obstrutiva do sono definida por um índice de apneia e hipopneia (IAH) > 10 eventos/hora em quatro grupos, segundo o comportamento da pressão arterial (PA), cotejando a medida de PA no consultório e na monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Os grupos com PA não controlada, seja no consultório, na MAPA ou em ambos, apresentam prevalência significativamente maior de IAH > 10/hora. Modificado de Gonçalves *et al.*<sup>24</sup>.

Em hipertensos resistentes, a associação com AOS deve ser mais insistentemente investigada, incluindo a realização de PSG, principalmente em homens, por ser uma causa tratável de HAS<sup>27,28</sup>. A PSG é o padrão-ouro para o diagnóstico de AOS, mas é subutilizada com esse fim. Estimativas revelam que mais de dois terços das mulheres e homens com AOS moderada a grave permanecem sem diagnóstico<sup>29</sup>.

Estudos em que a AOS é tratada representam o mais forte indício da relação causa-efeito entre AOS e HAS. O uso durante o sono de aparelho que impede o colapso da faringe e elimina as apneias por manter pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP – do inglês *Continuous Positive Airway Pressure*) proporciona a redução da atividade simpática<sup>30</sup>.

A redução da capacidade excretora de sódio por ativação simpática e do sistema renina-angiotensina-aldosterona está presente na AOS<sup>31</sup>. Pacientes com HAS resistente foram submetidos a dosagens de renina e aldosterona plasmáticas e ao questionário de Berlim, estimando a chance de serem portadores de AOS. Valores diagnósticos de hiperaldosteronismo primário foram encontrados em 36% daqueles com alta probabilidade de AOS e em 19% dos com baixa probabilidade ( $p < 0,05$ )<sup>32</sup>. Pressupõe-se que a AOS possa contribuir para o aparecimento de HAS resistente por meio do aumento na produção de aldosterona. Níveis plasmáticos elevados de leptina, que têm primariamente efeito redutor do apetite, são encontrados em pacientes obesos, provavelmente em razão do aumento da resistência periférica a essa substância<sup>33</sup>. A hiperleptinemia prolongada parece provocar elevação da PA e, em alguns

estudos, demonstrou-se que pacientes com AOS apresentam níveis de leptina mais elevados do que controles sem AOS, mesmo pareados para o peso<sup>34</sup>.

Pacientes com AOS apresentam indícios de disfunção endotelial, independente de outros fatores como obesidade<sup>35</sup>, além de níveis elevados de proteína C-reativa, endotelina-1 e insulina<sup>36,37</sup>. Demonstraram-se níveis reduzidos de óxido nítrico, um marcador de disfunção endotelial reconhecidamente associado à HAS, em pacientes com AOS; esses níveis elevaram-se após o tratamento com CPAP<sup>38,39</sup>. Outros estudos, que avaliaram a vasodilatação dependente do endotélio como parâmetro de disfunção endotelial, demonstraram disfunção endotelial em pacientes com AOS, que melhora durante o tratamento com CPAP<sup>40-42</sup>. Recentemente, Drager *et al.* demonstraram, em pacientes de meia-idade com AOS, sem doença cardiovascular manifesta, sinais precoces de aterosclerose identificada por diferentes métodos não invasivos<sup>43</sup>. O mesmo grupo demonstrou, em ensaio clínico randomizado, que o tratamento da AOS por meio do uso de CPAP, por quatro meses, reduziu sinais precoces de aterosclerose<sup>44</sup>.

Embora o emprego de CPAP seja indicado nos Estados Unidos a pacientes com IAH igual ou maior a 15 AH/hora e comorbidade<sup>45</sup>, não existe evidência definitiva de estudos bem controlados e com suficiente número de pacientes que demonstre que o uso de CPAP possa ser indicado como tratamento de HAS. Estudo de Logan *et al.*<sup>46</sup> demonstrou, em 11 pacientes com HAS resistente e AOS, que o emprego noturno de aparelho de CPAP por dois meses reduziu a média da PA sistólica nas 24 horas, avaliada pela MAPA, em 11 mmHg. Resultado semelhante foi encontrado por Dhillon *et al.*<sup>47</sup>. Porém, em ambos os estudos, a ausência de grupo controle impede que seja quantificada qual a proporção de queda da PA ocorreu simplesmente por regressão à média.

Pepperell *et al.*<sup>48</sup> avaliaram, por meio de PSG, 118 pacientes com diagnóstico de AS e com mais de 10 pontos na Escala de Sonolência de Epworth. Os pacientes foram randomizados para receber CPAP ajustado com nível terapêutico de pressão nas vias aéreas ou ajustado com nível subterapêutico como placebo durante um mês. A PA foi avaliada por MAPA antes e após o período com CPAP. Houve queda significativa da PA média nas 24 horas de 2,5 mmHg no grupo que recebeu níveis terapêuticos e elevação de 0,8 mmHg no grupo controle. O efeito sobre a PA foi semelhante nos pacientes com e sem HAS e mais intenso naqueles com AOS mais acentuada.

Em estudo semelhante, porém com menor poder, foram avaliados 60 pacientes com diagnóstico de AS, a maioria hipertensos, todos com IAH superior a 5 AH/h e mais de dez pontos na Escala de Sonolência de Epworth<sup>49</sup>. Foram randomizados para receber CPAP terapêutico ou subterapêutico, como

placebo, por nove semanas. Houve redução de 10,5 mmHg na PA média (-18,5 a -2,4;  $p = 0,01$ ) no grupo tratado em relação aos controles, os quais não apresentaram queda pressórica.

Quatro metanálises publicadas em 2007 denotam que, apesar das limitações da evidência disponível sobre esse assunto, o uso de CPAP reduz a PA. Uma delas<sup>50</sup> não mostrou queda significativa de PA quando analisou em conjunto 10 ensaios de CPAP. Entretanto, analisando em separado seis estudos que incluíram casos de AS com IAH > 30/h, apontou redução de 3,03 mmHg na PA sistólica e de 2,03 na PA diastólica. Na metanálise de Haentjens *et al.*<sup>51</sup>, de 12 ensaios controlados de CPAP, os autores descrevem redução bruta significativa, em média, de 1,69 mmHg da PA média de 24 horas. Esses autores mostraram quedas maiores de PA para cada aumento do IAH em 10 pontos e para cada hora a mais de uso de CPAP. Na metanálise<sup>52</sup> de Bazzano *et al.*, incluindo 16 ensaios controlados de CPAP, portanto, com a contribuição de mais estudos, o efeito é maior do que na metanálise de Haentjens *et al.*<sup>51</sup> e os autores descrevem redução de 2,22 mmHg na PA média. Reduções de PA dessa magnitude já são suficientes para reduzir riscos de desfechos clínicos primordiais. A metanálise de Mo e He<sup>53</sup>, publicada em chinês, incluiu apenas estudos com MAPA. No resumo em inglês ao qual se tem acesso, os autores concluem que a diferença média ponderada dos sete estudos incluídos mostra redução significativa da PA diastólica.

Surpreendentemente, porém, ainda falta estudo clínico controlado do uso de CPAP em hipertensos resistentes. Nas metanálises, alguns dos trabalhos incluídos avaliam o efeito do tratamento com CPAP sobre a PA de indivíduos normotensos ou de hipertensos tratados e controlados. Alguns estudos incluídos analisaram o efeito de CPAP em indivíduos com AS leve ou moderada, nos quais apenas 15%<sup>54</sup> ou 25%<sup>55</sup> dos casos tinham HAS, todos em tratamento. O número de horas de uso efetivo do tratamento nesses ensaios girava em torno de três horas por noite. Atualmente, portanto, se pode ter mais certeza sobre a ausência de efeitos negativos do uso de CPAP em indivíduos sem AS e sem HAS, usando o aparelho por poucas horas, do que sobre o efeito terapêutico de CPAP em pessoas com pressão alta e com AOS grave.

## REFERÊNCIAS

- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
- Fuchs FD. Hipertensão arterial sistêmica. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ, editores. Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2004.
- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-13.
- Gonçalves SC, Silva EOA, Bertoluci C, Manfro WC, Fuchs FD. Hipertensão arterial não-controlada: causas e condutas. *Hipertensão*. 2005;8(2):56-9.
- Berlowitz DR, Ash AS, Hickey EC, *et al.* Inadequate management of blood pressure in a hypertensive population. *N Engl J Med*. 1998;339(27):1957-63.
- Degli Esposti E, Di Martino M, Sturani A, *et al.* Risk factors for uncontrolled hypertension in Italy. *J Hum Hypertens*. 2004;18(3):207-13.
- Amar J, Chamontin B, Genes N, Cantet C, Salvador M, Cambou JP. Why is hypertension so frequently uncontrolled in secondary prevention? *J Hypertens*. 2003;21(6):1199-205.
- Salako BL, Ayodele OE. Observed factors responsible for resistant hypertension in a teaching hospital setting. *Afr J Med Med Sci*. 2003;32(2):151-4.
- Knight EL, Bohn RL, Wang PS, Glynn RJ, Mogun H, Avorn J. Predictors of uncontrolled hypertension in ambulatory patients. *Hypertension*. 2001;38(4):809-14.
- ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA*. 2002;288(23):2981-97.
- Staessen JA, Fagard R, Thijs L, *et al.* Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. The Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. *Lancet*. 1997;350(9080):757-64.
- Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, *et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(9311):1004-10.
- Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, *et al.* High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens*. 2004;22(3):479-86.
- Vidt DG. Pathogenesis and treatment of resistant hypertension. *Minerva Med*. 2003;94(4):201-14.
- Kaplan NM. Resistant hypertension. *J Hypertens*. 2005;23(8):1441-4.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008;117(25):e510-26.
- Sociedade Brasileira de Cardiologia. IV Diretriz para Uso da Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial; II Diretriz para Uso da Monitorização Residencial da Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2005;85 Suppl II:13:34.
- Verdecchia P, Reboldi GP, Angeli F, *et al.* Short- and long-term incidence of stroke in white-coat hypertension. *Hypertension*. 2005;45(2):203-8.
- Pickering TG, Davidson K, Gerin W, Schwartz JE. Masked hypertension. *Hypertension*. 2002;40(6):795-6.
- Tomiyama M, Horio T, Yoshii M, *et al.* Masked hypertension and target organ damage in treated hypertensive patients. *Am J Hypertens*. 2006;19(9):880-6.
- Bobrie G, Chatellier G, Genes N, *et al.* Cardiovascular prognosis of "masked hypertension" detected by blood pressure self-measurement in elderly treated hypertensive patients. *JAMA*. 2004;291(11):1342-9.
- Björklund K, Lind L, Zethelius B, Andrén B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. *Circulation*. 2003;107(9):1297-302.
- Lavie P, Hoffstein V. Sleep apnea syndrome: a possible contributing factor to resistant. *Sleep*. 2001;24(6):721-5.
- Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, *et al.* Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132(6):1858-62.
- Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, *et al.* Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens*. 2008;21(7):832-5.
- Hiestand DM, Britz P, Goldman M, Phillips B. Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: results from the National Sleep Foundation Sleep in America 2005 poll. *Chest*. 2006;130(3):780-6.
- Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
- Mion Jr D, Machado CA, Gomes MAM, *et al.* IV Diretrizes Brasileiras de Hipertensão Arterial. *Arq Bras Cardiol*. 2004;82(Suppl 4):7-22.
- Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*. 1997;20(8):608-13.
- Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, *et al.* Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2004;23(2):255-62.
- Hall JE. The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension*. 2003;41(3 Pt 2):625-33.

32. Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Harding SM. Aldosterone excretion among subjects with resistant hypertension and symptoms of sleep apnea. *Chest*. 2004;125(1):112-7.
33. Savoia C, Schiffrin EL. Significance of recently identified peptides in hypertension: endothelin, natriuretic peptides, adrenomedullin, leptin. *Med Clin North Am*. 2004;88(1):39-62.
34. Carlyle M, Jones OB, Kuo JJ, Hall JE. Chronic cardiovascular and renal actions of leptin: role of adrenergic activity. *Hypertension*. 2002;39(2 Pt 2):496-501.
35. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;21;102(21):2607-10.
36. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105(21):2462-4.
37. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-6.
38. Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(3):348-53.
39. Wolk R, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003;42(6):1067-74.
40. Carlson JT, Rångemark C, Hedner JA. Attenuated endothelial-dependent vascular relaxation in patients with obstructive sleep apnoea. *J Hypertens*. 1996;14(5):577-84.
41. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(8 Suppl):S15-21.
42. Ohike Y, Kozaki K, Iijima K, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure – possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circ J*. 2005;69(2):221-6.
43. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(5):613-8.
44. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(7):706-12.
45. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, 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.
46. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *Eur Resp J*. 2003;21(2):241-7.
47. Dhillon S, Chung SA, Fargher T, Huterer N, Shapiro CM. Sleep apnea, hypertension, and the effects of continuous positive airway pressure. *Am J Hypertens*. 2005;18(5 Pt 1):594-600.
48. Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet*. 2002;359(9302):204-10.
49. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(1):68-73.
50. Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, et al. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185(2):67-72.
51. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, et al. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med*. 2007;167(8):757-64.
52. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 2007;50(2):417-23.
53. Mo L, He QY. Effect of long-term continuous positive airway pressure ventilation on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a meta-analysis of clinical trials. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2007;87(17):1177-80.
54. Barnes M, McEvoy RD, Banks S, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):656-64.
55. Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(6):773-80.