

FERNANDA CAROLINA SILVA GUIMARÃES CRUZ

**Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com pressão positiva
contínua nas vias aéreas na rigidez arterial em pacientes com hipertensão**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

São Paulo

2022

FERNANDA CAROLINA SILVA GUIMARÃES CRUZ

**Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com pressão positiva
contínua nas vias aéreas na rigidez arterial em pacientes com hipertensão**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências.

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

São Paulo

2022

FICHA CATALOGRÁFICA**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Cruz, Fernanda Carolina Guimarães Silva
Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com pressão positiva contínua nas vias aéreas na rigidez arterial em pacientes com hipertensão / Fernanda Carolina Guimarães Silva Cruz. -- São Paulo, 2022.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Geraldo Lorenzi Filho.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Rigidez arterial
3.Velocidade de onda de pulso 4.Espessura íntima-média carotídea 5.Apneia obstrutiva do sono
6.Pressão positiva contínua nas vias aéreas

USP/FM/DBD-433/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

Dedico este trabalho à minha amada família. Em especial ao meu esposo **Eduardo**, que sempre esteve presente em cada momento desta trajetória, me incentivando e apoiando. Aos meus pais: à minha mãe **Marlene**, por todo esforço e dedicação; ao meu pai **Fernando**, por toda ajuda. À minha tia **Maria Neuza**, grande inspiração e exemplo de perseverança. Aos meus gentis e queridos avós **Terezinha** e **Joaquim**, por toda torcida e orações.

Agradecimentos

À **Deus**, que sempre está presente em cada passo, e dá forças para seguir em frente.

Ao grande mestre, **Dr. Geraldo Lorenzi-Filho**, com quem tive a honra de tanto aprender sobre a fascinante área da medicina do sono. Sou grata pelo tempo dispendido nesta minha trajetória de doutorado. Ser sua aluna foi realmente um privilégio.

Ao também grande mestre, **Dr. Luciano Ferreira Drager**, que muito me ensinou, ajudou e incentivou durante toda trajetória de estudos e pesquisa.

Ao Dr. Pedro Rodrigues Genta, pelos ensinamentos passados durante minha permanência no Laboratório do Sono do InCor.

À minha grande incentivadora, Dra. Emília Nozawa; e a todo o Serviço de Fisioterapia do InCor, do qual tive a honra de fazer parte.

Ao amigo Daniel Queiróz, por toda paciência em ensinar sobre a condução de uma pesquisa clínica e por seus conselhos para a vida.

Ao amigo Gustavo Grad, por todos os conselhos e auxílio, sobretudo em um momento crítico.

Ao amigo Paulo Fernandes, por todo auxílio durante a coleta de dados do estudo.

Aos queridos e especiais amigos do laboratório do sono: Sofia Furlan, Sara Giampá, George Pinheiro, Sara Herculano, Érika Matsmura, Mayara Cabrini – vocês foram essenciais nesta trajetória. Aos atuais e antigos pós-graduandos: Jeane, Giovani, Viviane, Mariana, Marcela, Fernanda, Melania, Fabiane e Raquel.

Ao Dr. Luiz Bortolotto, por todo suporte e ensinamentos; e à Dra. Valéria Hong, por todos os ensinamentos e treinamentos passados.

Ao Dr. Pe. Jesús, por toda ajuda, incentivo e exemplo de dedicação acadêmica e espiritual.

Às queridas Lilian e Regiane, pela oportunidade de convívio e aprendizado profissional.

À coordenação e a toda equipe de pós-graduação do programa de Pneumologia, bem como a todos os professores do Programa de Pneumologia, Cardiologia e Cirurgia torácica do InCor-HCMUSP.

À instituição de ensino da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo por toda estrutura e excelência de ensino.

A todos os pacientes que gentilmente dedicaram seu tempo para participar deste estudo.

Normatização

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)*.

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIACOES.....	XI
LISTA DE TABELAS	XIV
LISTA DE FIGURAS	XV
LISTA DE GRÁFICOS.....	XVI
RESUMO	XVII
ABSTRACT	XIX
1. INTRODUÇÃO	1
1.1. Apneia Obstrutiva do Sono.....	2
1.2. AOS e Doença Cardiovascular	5
1.3. AOS e Hipertensão Arterial Sistmica	8
1.4. AOS e Rigidez Arterial.....	13
1.4.1. Medida direta da rigidez arterial -Velocidade de Onda de Pulso	23
1.4.2. Principais determinantes e valores de referência da VOP	24
1.5. Tratamento da AOS	27
2. JUSTIFICATIVA.....	30
3. HIPÓTESE	32
4. OBJETIVOS.....	34
4.1. Primário	35
4.2. Secundários	35
5. MÉTODO	36

5.1. Desenho do estudo	37
5.2. Critérios de inclusão	38
5.3. Critérios de exclusão.....	38
5.4. Avaliações.....	39
5.4.1. Monitoramento do sono - Polissonografia	39
5.4.2. Rigidez arterial - Velocidade da onda de pulso	40
5.4.3. Espessura íntima-média das artérias carótidas	42
5.4.4. Pressão Arterial de Consultório.....	44
5.4.5. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA	44
5.4.6. Dosagem de Proteína C-reativa.....	44
5.5. Desenho Experimental	45
5.6. Etapa I: Período de <i>run-in</i>	46
5.6.1. Visita 1	46
5.6.2. Visita 2	47
5.6.3. Visita 3	47
5.6.4. Visita 4 - Randomização	48
5.7. Grupos.....	48
5.7.1. CPAP.....	48
5.7.2. Dilatador nasal.....	49
5.8. Etapa II: Acompanhamento pós-randomização	51
5.8.1. Visita 1	51

5.8.2. Visitas 2 a 5	51
5.8.3. Visitas de 6 a 10	51
5.9. Término do estudo	51
5.10. Medidas de segurança	52
6. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	53
7. RESULTADOS	55
8. DISCUSSÃO.....	65
9. LIMITAÇÕES	70
10. CONCLUSÃO.....	72
11. ANEXO	74
12. REFERÊNCIAS	80
13. APÊNDICE	99

LISTA DE ABREVIACOES

AIx – *Augmentation Index*

AOS – apneia obstrutiva do sono

AutoCPAP – CPAP automático

AVC – acidente vascular cerebral

Bpm – batimentos por minuto

CAVI – ndice vascular cardíaco-tonozelo

COVID-19 – coronavirusdisease

CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas

D – distância

DCV – doença cardiovascular

DN – dilatador nasal

DP – desvio padrão

EIMC – espessura íntima-média carotídea

FC – frequência cardíaca

GLM – modelo linear generalizado

h – horas

HAS – hipertensão arterial sistêmica

HCFMUSP – hospital das clínicas da faculdade de medicina da universidade de São Paulo

HT – hipertensão

IAH – ndice de apneia/hipopneia

IAM – infarto agudo do miocárdio

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IMC – ndice de massa corpórea

IQ – intervalo interquartílico

ITB – índice tornozelo-braquial

Kg/m² – quilogramas por metro quadrado

MAPA – monitorização ambulatorial da pressão arterial

mg/dL – miligramas por decilitro

mm – milímetros

mmHg – milímetros de mercúrio

MORPHEOS – Morbidade em Pacientes Hipertensos e Apneia do Sono

m/s – metros por segundo

n – número

NO – óxido nítrico

NT –normotensão

PA – pressão arterial

PAD – pressão arterial diastólica

PAM – pressão arterial média

Pao – pressão de aumetação

PAS – pressão arterial sistólica

PCR – proteína C-reativa

PCR-US – proteína C-reativa ultrasensível

PP – pressão de pulso

PSG – polissonografia

SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono

SpO₂ – saturação periférica de oxigênio

SRAA – sistema renina-angiotensina-aldosterona

t – tempo

VOP – velocidade de onda de pulso

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características basais demográficas, clínicas e de adesão aos tratamentos dos pacientes randomizados: Geral e separada por grupos.....	59
Tabela 2. Efeito de 24 semanas de tratamento na pressão arterial de consultório, na frequência cardíaca de consultório e na monitorização ambulatorial da pressão arterial.	60

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Adaptado de Kapur. ⁴ Evento de apneia obstrutiva do sono na polissonografia.	3
Figura 2. Apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares: Mecanismos fisiopatológicos.....	7
Figura 3. Adaptada de Safar. ⁷⁴ Reflexão da onda de incidente e refletida.	20
Figura 4. Cálculo do <i>Augmentation Index</i>	22
Figura 5. Adaptado de Boutouyrie. ⁸⁸ Distribuição dos valores da velocidade de onda de pulso (m/s) na população de referência de acordo com a idade e a categoria de pressão arterial.	25
Figura 6. Adaptada de Sullivan. ⁹⁸ Via aérea livre, colapsada e aplicação de pressão positiva com CPAP.....	27
Figura 7. Medida da velocidade de onda de pulso.	41
Figura 8. Software para medida da velocidade da onda de pulso.....	41
Figura 9. Adaptada de ALAM Medical. ⁸⁶ Princípio de medição da velocidade de onda de pulso com Complior Analyse.	42
Figura 10. Medida da espessura íntima-media da artéria carótida.	43
Figura 11. Desenho do estudo.	45
Figura 12. CPAP modelo S8, ResMed [®] e máscara nasal Mirage Micro, ResMed [®]	49
Figura 13. Dilatador Nasal.....	50
Figura 14. Fluxograma do estudo	57

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Efeito de 24 semanas de tratamento na velocidade de onda de pulso de acordo com os grupos.....	62
Gráfico 2. Efeito de 24 semanas de tratamento na espessura íntima-média carotídea de acordo com os grupos.....	63

RESUMO

Cruz FCSG. Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com pressão positiva contínua nas vias aéreas na rigidez arterial em pacientes com hipertensão [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: Apneia obstrutiva do sono (AOS) está associada de forma independente à hipertensão arterial sistêmica (HAS). O tratamento da AOS com pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP) na pressão arterial (PA) foi amplamente estudado, mostrando redução média da PA relativamente pequena. Por outro lado, o impacto do tratamento da AOS com CPAP na rigidez arterial, que é um preditor independente de eventos cardiovasculares, demonstrou resultados variáveis. As principais limitações dos estudos randomizados anteriores foram: 1. Inclusão de pacientes normotensos ou hipertensos com PA controlada 2. Falta de monitoramento da adesão aos anti-hipertensivos; 3. Ausência de grupo placebo; 4. Diferentes técnicas de avaliação da rigidez arterial. **Método:** Este estudo randomizado controlado realizado é um braço do estudo multicêntrico “Morbidity in Patients with Hypertension and Obstructive Sleep Apnea” (MORPHEOS - Clinical trials.gov: NCT02270658). O estudo MORPHEOS avaliou os efeitos do tratamento da AOS moderada a grave em pacientes HAS não controlada com CPAP ou placebo dilatador nasal (DN) na PA. O presente estudo teve como desfecho primário a rigidez arterial medida pela velocidade da onda de pulso (VOP). Os desfechos secundários foram avaliar a espessura íntima-média carotídea (EIMC) e marcador inflamatório avaliado pela proteína C-reativa ultrasensível (PCR-US). Foram incluídos adultos de 18 a 65 anos de idade, com suspeita clínica de AOS e HAS não controlada avaliadas em dois centros: InCor - HCFMUSP e Hospital Universitário - USP. A AOS moderada a grave foi confirmada pelo exame de polissonografia completa (índice de apneia-hipopneia ≥ 15 eventos/hora de sono). A HAS não controlada foi confirmada pela aferição de pressão arterial (PA) em consultório (PA sistólica ≥ 140 mmHg ou PA diastólica ≥ 90 mmHg), com ao menos um parâmetro anormal na monitorização ambulatorial da PA de 24 horas (MAPA), apesar do uso regular de no mínimo um medicamento anti-hipertensivo. O uso adequado de medicações anti-hipertensivas foi checado pela contagem de comprimidos, considerando uma boa adesão aquela $\geq 80\%$ durante o período de run-in por um mês. No final do período de run-in, foi realizado exame de monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA). Após, os pacientes foram randomizados para DN ou CPAP por 24 semanas. Medidas de PA de consultório, checagem de adesão aos medicamentos e de uso do CPAP ou DN foram realizados semanalmente no primeiro mês, e mensalmente até o final do estudo. Foram realizadas medidas de VOP, EIMC e PCR-US no início e final do estudo. **Resultados:** Setenta e três pacientes com HAS não controlada e AOS foram randomizados e 66 completaram o estudo (DN: n=35, CPAP: n=31). Os 2 grupos eram semelhantes no início do estudo. O índice de apneia-hipopneia médio foi de $46,9 \pm 25,2$ eventos/h. A adesão adequada ao DN ($\geq 80\%$) e CPAP (≥ 4 hs/noite) foi de 98,9% e 78,4%, respectivamente. A PA não apresentou modificação significativa no grupo controle ao longo do estudo, caindo significativamente no grupo CPAP: PA sistólica ($\Delta = -10$ mmHg -22 ; -4 mmHg, $p < 0.001$), PA diastólica ($\Delta = -7$ mmHg ± 9 mmHg, $p = 0.007$). A VOP não apresentou mudança significativa no grupo DN ($\Delta = -0,08$ m/s $\pm 0,93$ m/s, $p = 0,834$). Em contraste, a VOP reduziu significativamente no grupo CPAP ($\Delta = -0,78$ m/s $\pm 1,43$ m/s, $p = 0,041$). A EIMC e PCR-US não alcançaram diferenças estatísticas entre os grupos após 24 semanas de acompanhamento. **Conclusão:** O tratamento da AOS moderada a grave

com CPAP, em pacientes com HAS não controlada, promove melhora significativa da rigidez arterial, independente dos efeitos na PA. No entanto, os efeitos do CPAP não são significativos na inflamação sistêmica avaliada por PCR-US e na EIMC.

Descritores: Hipertensão; Rigidez arterial; Velocidade de onda de pulso; Espessura íntima-média carotídea; Apneia obstrutiva do sono; Pressão positiva contínua nas vias aéreas.

ABSTRACT

Cruz FCSG. Impact of obstructive sleep apnea with continuous positive airway pressure on arterial stiffness in patients with hypertension [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2022.

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is independently associated with hypertension (HTN). The OSA treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on blood pressure (BP) has been extensively studied, showing a relatively small mean reduction in BP. On the other hand, the impact of OSA treatment with CPAP on arterial stiffness, which is an independent predictor of cardiovascular events, showed variable results. The main limitations of previous randomized studies were: 1. Inclusion of normotensive or hypertensive patients with controlled BP 2. Lack of monitoring of adherence to antihypertensive drugs; 3. Absence of placebo group; 4. Different techniques for assessing arterial stiffness. **Method:** This randomized controlled study is a sub study of the multicenter study “Morbidity in Patients with Hypertension and Obstructive Sleep Apnea” (MORPHEOS - Clinical trials.gov: NCT02270658). The MORPHEOS study evaluated the effects of treating moderate to severe OSA in patients with hypertension not controlled with CPAP or placebo nasal dilator (NP) on BP. The primary outcome of the present study was arterial stiffness measured by pulse wave velocity (PWV). Secondary endpoints were to assess carotid intima-media thickness (CIMT) and inflammatory marker assessed by ultrasensitive C-reactive protein (US-CRP). Adults aged 18 to 65 years, with clinical suspicion of OSA and uncontrolled SAH, evaluated at two centers: InCor - HCFMUSP and Hospital Universitário - USP were included. Moderate to severe OSA was confirmed by complete polysomnography (apnea-hypopnea index ≥ 15 events/hour of sleep). Uncontrolled SAH was confirmed by in-office blood pressure (BP) measurement (systolic BP ≥ 140 mmHg or diastolic BP ≥ 90 mmHg), with at least one abnormal parameter on 24-hour ambulatory BP monitoring (ABPM), despite regular use of at least one antihypertensive drug. Adequate use of antihypertensive medications was checked by pill count, considering good adherence to be $\geq 80\%$ during the one-month run-in period. At the end of run-in period, ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) was performed. After, the patients were randomized to DN or CPAP for 24 weeks. Office BP measurements, medication adherence checks and CPAP or DN use were performed weekly in the first month, and monthly until the end of the study. Measurements of PWV, CIMT and US-CRP were performed at the baseline and end of study. **Results:** Seventy-three patients with uncontrolled HTN and OSA were randomized and 66 completed the study (DNS: n=35, CPAP: n=31). The 2 groups were similar at baseline. The mean apnea-hypopnea index was 46.9 ± 25.2 events/h. Adequate adherence to DN ($\geq 80\%$) and CPAP (≥ 4 hs/night) was 98.9% and 78.4%, respectively. BP did not change significantly in the control group throughout the study, falling significantly in the CPAP group: systolic BP ($\Delta = -10$ mmHg -22 ; -4 mmHg, $p < 0.001$), diastolic BP ($\Delta = -7$ mmHg ± 9 mmHg, $p = 0.007$). There was no significant change in PWV in DN group ($\Delta = -0.08$ m/s ± 0.93 m/s, $p = 0.834$). In contrast, PWV was significantly reduced in CPAP group ($\Delta = -0.78$ m/s ± 1.43 m/s, $p = 0.041$). CIMT and US-CRP did not achieve statistical differences between groups after 24 weeks of follow-up. **Conclusion:** The treatment of moderate to severe OSA with CPAP in patients with uncontrolled HTN promotes a significant improvement in arterial stiffness, regardless the effects on BP. However, the

effects of CPAP are not significant on systemic inflammation assessed by US-CRP and on CIMT.

Descriptors: Hypertension; Arterial stiffness; Pulse wave velocity; Carotid intima-media thickness; Obstructive sleep apnea; Continuous positive airway pressure.

1. INTRODUÇÃO

1. Introdução

Este estudo foi desenvolvido para avaliar o efeito do tratamento da apneia obstrutiva do sono (AOS) com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) sobre a rigidez arterial em pacientes com hipertensão arterial sistêmica (HAS) não controlada. No contexto de uma tese de doutorado, faremos uma breve revisão de vários tópicos que são importantes para colocar em perspectiva o trabalho. Seguiremos um roteiro de exposição dos temas Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), AOS e doença cardiovascular, AOS e HAS, AOS e rigidez arterial e por fim, tratamento da AOS.

1.1. Apneia Obstrutiva do Sono

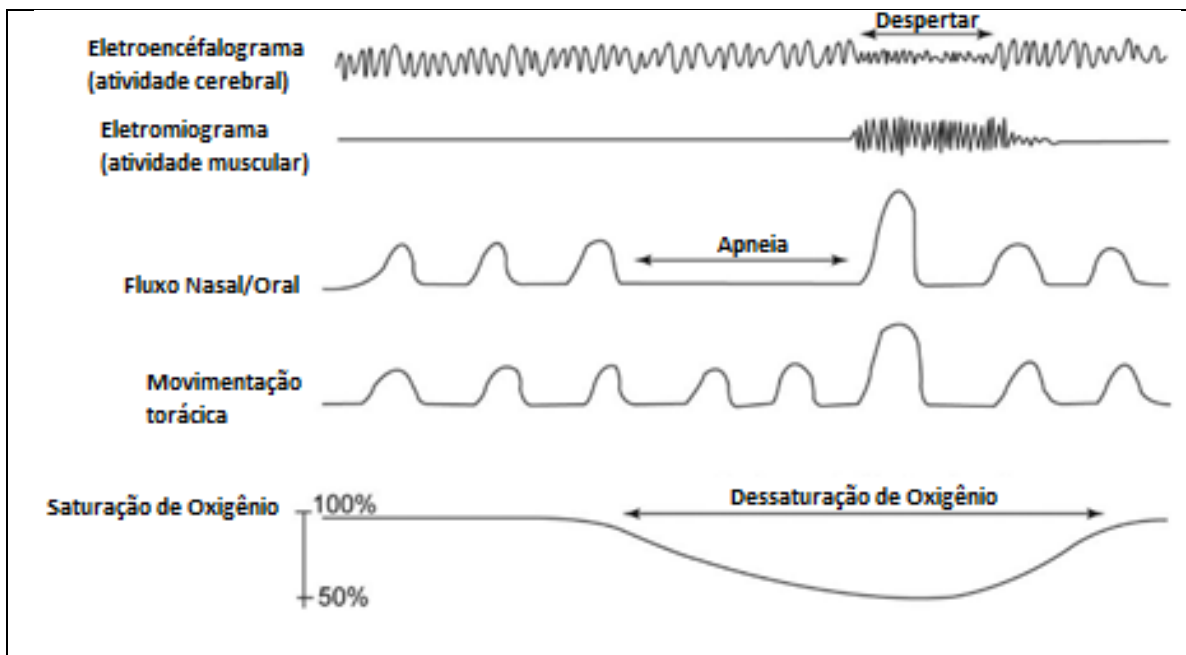
A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório caracterizado por obstruções recorrentes, parcial (hipopneia) ou total (apneia), das vias aéreas superiores durante o sono. Estes episódios obstrutivos estão associados com o esforço respiratório, que gera aumento de pressão intratorácica negativa e terminam tipicamente com um microdespertar, levando a fragmentação do sono e quedas cíclicas da saturação de oxigênio.¹

A detecção dos eventos respiratórios durante o sono pode ser realizada por meio de diferentes métodos diagnósticos, sendo eles: tipo 1- polissonografia (PSG) completa sob supervisão durante todo exame, tipo 2- PSG completa sem supervisão, tipo 3- poligrafia domiciliar com monitor portátil e tipo 4- registro de oximetria e/ou fluxo respiratório.²

O diagnóstico da AOS é feito classicamente pela PSG tipo 1, que consiste na monitorização simultânea dos canais de eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma, fluxo de ar na cânula nasal ou termistor, oximetria, cintas de tórax e abdômen, bem como sensores de posição.³

As apneias são caracterizadas por ausência de fluxo aéreo com duração mínima de 10 segundos associada a queda na saturação de oxigênio e/ou despertar. Nas apneias obstrutivas ocorre esforço respiratório com persistência da movimentação detectada pela cinta tóraco-abdominal.³ (Figura 1). Em contraste, na ocorrência de apneias centrais, há ausência de esforço respiratório. Nas apneias mistas, o evento é iniciado sem movimentação respiratória e termina com movimentação da musculatura respiratória. Já nas hipopneias, ocorre a redução parcial do fluxo aéreo com manutenção do esforço respiratório. A classificação da gravidade da AOS na PSG é feita pelo índice de apneia e hipopneia (IAH), que é representada pela somatória dos eventos respiratórios (apneias e hipopneias) por hora (h) de sono.^{4,5} Os pontos de corte de IAH para definição de normalidade, AOS leve, moderada e grave são < 5, 5 a 14,9, 15 a 29,9 e ≥ 30 eventos/h, respectivamente.^{4,5}

Figura 1. Adaptado de Kapur.⁴ Evento de apneia obstrutiva do sono na polissonografia.



Legenda: Representação esquemática dos canais de eletroencefalograma (EEG), eletromiograma, fluxo nasal/oral, movimentação torácica e saturação de oxigênio. Observe que durante a parada respiratória (apneia) vista no canal de fluxo nasal/oral, existe persistência da movimentação torácica, caracterizando uma apneia obstrutiva do sono. O paciente restaura a respiração quando apresenta um despertar observado no canal de EEG.

A síndrome da AOS (SAOS) é caracterizada pela presença de AOS no exame do sono associado à presença de sintomas.^{6,7} Entretanto, os critérios para diagnóstico de síndrome da AOS são variáveis.¹ Em 1993, Young e colaboradores utilizaram somente sonolência para classificar a SAOS, tendo como ponto de corte o IAH ≥ 5 eventos/h na PSG.⁶ Nesse estudo clássico sobre a prevalência de distúrbios respiratórios do sono publicado há 29 anos, foi selecionada uma amostra representativa da população de trabalhadores do estado de Wisconsin. Estudando 602 indivíduos com idade entre 30 e 60 anos, a prevalência da AOS foi estimada em 4% das mulheres e 9,1% dos homens quando considerado IAH ≥ 15 eventos/h. Porém, quando considerado IAH > 5 eventos/h com apenas a sonolência relatada a prevalência de AOS foi menor, sendo estimada nas mulheres e nos homens em 2% e 4%, respectivamente.⁶

Em 2010, Tufik e colaboradores utilizaram critérios mais recentes para o diagnóstico da SAOS. Foi considerada SAOS quando IAH entre 5 e 14,9 com a presença de sintomas ou IAH > 15 eventos/h independente de sintomas. Foram considerados sintomas positivos ao menos uma das seguintes queixas: ronco alto, sonolência diurna, fadiga e interrupções respiratórias durante o sono.⁷ Nesse grande estudo epidemiológico, que realizou polissonografia completa em uma amostra representativa da cidade de São Paulo de 1042 adultos com idade entre 20 e 80 anos, foi estimada em 9,6% das mulheres e 24,8% dos homens apresentam AOS moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/h). A prevalência geral da SAOS, utilizando os critérios descritos anteriormente, foi de 32,8%.⁷

Outro importante estudo populacional, realizado por Heinzer e colaboradores, denominado HypnoLaus foi desenvolvido em Lausanne, na Suíça. Nesse estudo de coorte, 2121 indivíduos com idades entre 35 e 75 anos foram submetidos à poligrafia com monitor portátil. Considerando um IAH ≥ 5 eventos/h, a prevalência da AOS foi de 83,8%

em homens e 60,8% em mulheres. Quando considerado um IAH ≥ 15 eventos/h, a prevalência da AOS foi de 49,7% em homens e 23,4% em mulheres.⁸

Os estudos acima demonstram que a prevalência de AOS na população geral é alta, sendo variável de acordo com diferentes metodologias e critérios para o diagnóstico.⁸ A AOS é seguramente um problema de saúde pública devido a sua alta prevalência e pode acarretar em múltiplas consequências quando não tratada.¹

Podemos dividir as consequências da AOS em dois grandes grupos: sintomas clínicos e risco cardiovascular/metabólico. Os sintomas incluem: aumento da sonolência excessiva diurna, redução da qualidade de vida, diminuição do rendimento no trabalho, aumento do absenteísmo, redução da memória e cognição, e, aumento de sintomas depressivos. Já as consequências cardiovasculares e metabólicas incluem: aumento da pressão arterial sistêmica, hipertensão pulmonar, arritmias, remodelamento cardíaco, diabetes, dislipidemia, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral e mortalidade cardiovascular.⁹ Vários estudos indicam que a AOS também aumenta a incidência de câncer.^{10,11}

No entanto, apesar do grande conhecimento acumulado, a AOS permanece sub diagnosticada e ainda pouco reconhecida.¹ De maneira geral, consideramos os potenciais riscos da AOS quando o IAH for ≥ 15 eventos/hora, uma vez que AOS leve parece não ter consequências cardiovasculares significativas.¹²

1.2. AOS e Doença Cardiovascular

Nos pacientes com doença cardiovascular (DCV) já estabelecida, a prevalência de AOS assume proporções muito maiores do que a descrita anteriormente na população geral. De fato, pacientes com AOS apresentam sinais de comprometimento cardiovascular independente da presença de sonolência excessiva diurna, sugerindo que

a AOS exerça papel central na gênese e manutenção de várias doenças cardiovasculares.¹³⁻¹⁶

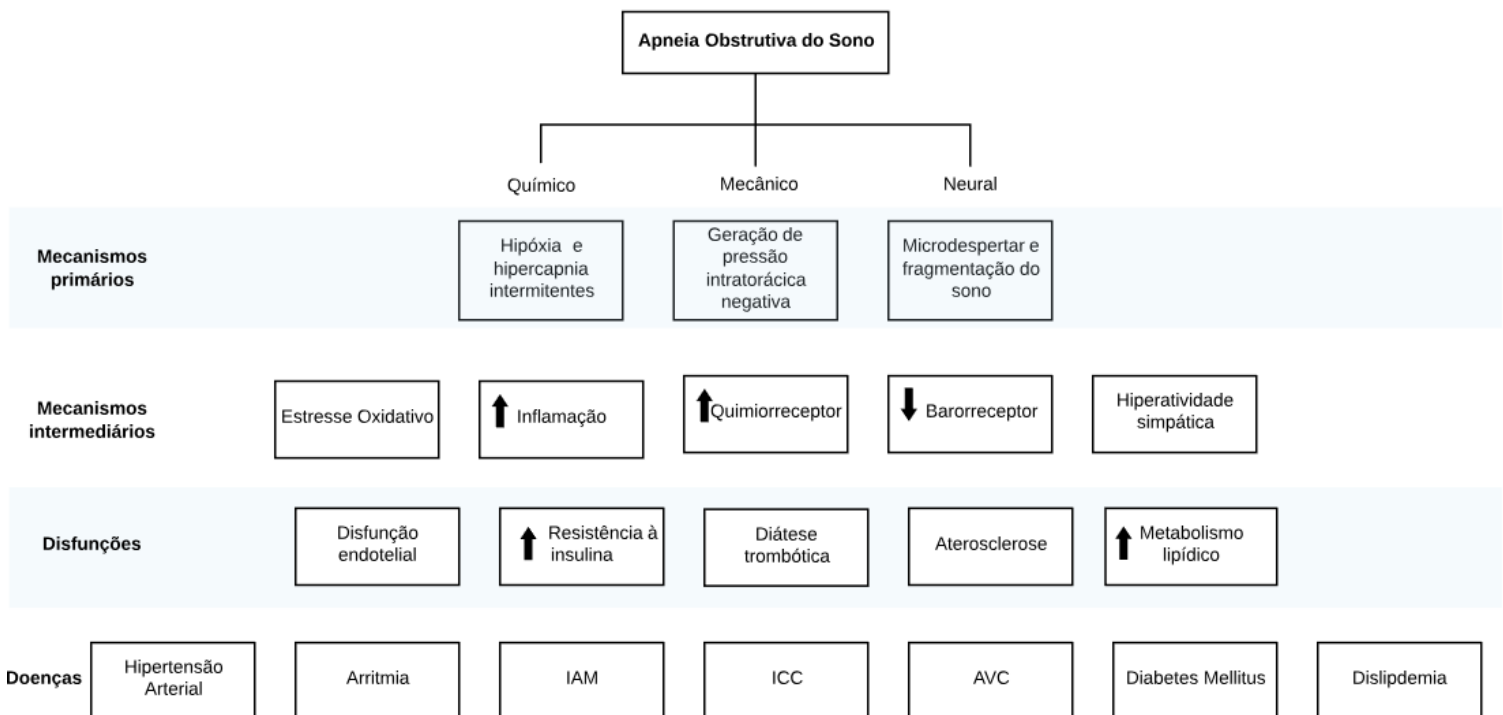
Drager e colaboradores avaliaram a prevalência de AOS em 500 pacientes consecutivos acompanhados ambulatorialmente no hospital terciário InCor em cinco subespecialidades: hipertensão, doença arterial coronariana, arritmia, insuficiência cardíaca e doença valvar. Foram aplicados questionários para avaliar o risco de AOS (Questionário de Berlim) e sonolência diurna excessiva (Escala de sonolência de Epworth). Dos 500 pacientes avaliados, 51,6% apresentavam um alto risco de AOS. A sonolência excessiva diurna esteve presente em 38% dos pacientes. Após a avaliação inicial, 50 pacientes foram selecionados para realizar a poligrafia com monitor portátil. Nesses paciente que realizaram a poligrafia, a AOS (IAH ≥ 15 eventos/h) foi confirmada em 66% da amostra.¹⁷ Apesar da prevalência extremamente alta, a maior parte dos pacientes seguia sem diagnóstico e sem suspeita diagnóstica.

A alta prevalência de AOS entre os pacientes com DCV poderia ser simplesmente decorrente de uma coincidência da associação de fatores de risco comuns, incluindo predominância no sexo masculino, obesidade, sedentarismo, dislipidemia, resistência à insulina e diabetes mellitus.¹⁸ No entanto, várias linhas de evidência, incluindo estudos experimentais em modelos animais, estudos observacionais e de intervenções em humanos mostraram que a AOS pode contribuir para o desenvolvimento de DCV.¹⁹⁻²¹

Os mecanismos intermediários propostos ligando a AOS à DCV são múltiplos e incluem ativação simpática, estresse oxidativo, inflamação, hipercoagulabilidade sanguínea, disfunção endotelial, resistência à insulina e disfunção do metabolismo lipídico.²² Os episódios obstrutivos durante a noite provocam sucessivas ativações do sistema nervoso simpático^{23,24} e são causados pela hipoxia e pelos microdespertares.³ Durante os episódios de esforço respiratório contra a via aérea superior obstruída, ocorre

elevação da pressão transmural, isto é, a diferença entre a pressão intracardíaca e a pressão intratorácica. Essa elevação da pressão transmural aumenta o retorno venoso, causando distensão do ventrículo direito e deslocamento do septo interventricular para a esquerda, levando a uma diminuição do enchimento ventricular. Em acréscimo, a elevação da pressão transmural causa também aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo.²⁵ Estes fenômenos ocorrem centenas de vezes por noite nos casos de AOS moderada a grave, e podem contribuir para o remodelamento cardíaco.^{26,27} De forma destacada, uma das principais consequências da AOS é a hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Figura 2).

Figura 2. Apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares: Mecanismos fisiopatológicos.



Legenda: ICC=insuficiência cardíaca congestiva, IAM=infarto agudo do miocárdio, AVC=acidente vascular cerebral. Figura construída a partir dos estudos de Pedrosa e colaboradores,³ Sanchez-de-la-Torre e colaboradores²² e Drager e colaboradores.⁹

1.3. AOS e Hipertensão Arterial Sistêmica

A HAS é caracterizada pela elevação sustentada do níveis de pressão arterial (PA) e está ligada a modificações metabólicas, morfológicas e funcionais de órgãos-alvo.²⁸ Segundo a Diretriz Europeia de HAS de 2018, a HAS é definida como pressão arterial sistólica (PAS) de consultório ≥ 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg.²⁹ E estes valores são semelhantes aos definidos na 7ª Diretriz Brasileira de HAS.³⁰

O número estimado de adultos com HAS no ano de 2015 foi de 1,13 bilhões em todo o mundo.³¹ A prevalência global da HAS foi estimada em 30-45% da população adulta no ano 2015.²⁹ Quando padronizada por idade, a prevalência da HAS foi de 24% em homens e de 20% em mulheres.³¹ Projeta-se que 29,2% dos indivíduos maiores de 18 anos serão hipertensos em 2025.³² Contudo, já na população adulta brasileira, estima-se que a prevalência de HAS esteja em torno de 30%.³³

Além de sua considerável prevalência, a HAS é um importante, independente, linear e contínuo fator de risco para a instalação e a progressão de outras doenças cardiovasculares.³³ Além disso, a presença da HAS representa custos médicos e socioeconômicos elevados, decorrentes principalmente das suas complicações, como o acidente vascular cerebral, o infarto agudo do miocárdio, a insuficiência cardíaca congestiva e a insuficiência renal.³³⁻³⁵

As medidas referentes às modificações no estilo de vida, especialmente a redução de peso, ingestão de sal, ingestão de álcool, bem como a adoção de uma dieta rica em fibras e pobre em gordura saturada, controle de stress e prática de atividade física regular já se mostraram comprovadamente eficazes na redução da PA, acarretando em melhora da eficácia anti-hipertensiva com a possibilidade de diminuição do risco cardiovascular associado.³⁶

Da mesma forma, já foi comprovado que o uso de terapia anti-hipertensiva é extremamente útil não só na redução da PA, mas também na ocorrência de eventos cardiovasculares. Por exemplo, uma meta-análise conduzida por Neal e colaboradores, envolvendo ensaios clínicos com hipertensos em uso de diuréticos, betabloqueadores, inibidores da enzima conversora de angiotensina e bloqueadores dos canais de cálcio, foi demonstrada uma redução de 35% a 40% no risco de acidente vascular encefálico, 20% a 25% no risco de doença arterial coronariana e 50% no risco de insuficiência cardíaca.³⁷

Em outro estudo prévio randomizado, foi estimado que com uma redução de 12 mmHg na PAS, seria possível prevenir uma morte em cada 11 pacientes hipertensos com fatores de risco adicionais tratados pelo período de dez anos. E ainda, na presença de lesão de órgão-alvo, seriam necessários somente nove pacientes tratados para prevenir uma morte.³⁶

Apesar do vasto arsenal terapêutico existente e do reconhecimento de que a morbidade e mortalidade estão diretamente associadas aos níveis elevados de PA, a dificuldade de controle pressórico permanece um desafio.³⁸ O percentual de pacientes hipertensos conscientes sobre sua condição, que estão adequadamente tratados e que estão com os níveis de PA controlados ainda permanece muito baixo.³⁹ Além disso, as taxas de controle da HAS, mesmo em países desenvolvidos, são com frequência inferiores a 50%.³⁸ Uma explicação para esta dificuldade no controle da PA poderia estar ligada ao caráter assintomático da fase inicial da HAS.

A busca por doenças associadas ou por causas secundárias de HAS é muito importante no manejo da HAS. As causas secundárias de HAS incluem: doença renal parenquimatosa, doença renovascular, aldosteronismo primário, uso de drogas ou álcool, feocromocitoma/paraganglioma, síndrome de Cushing, hipotireoidismo, hipertireoidismo, coartação aórtica (não diagnosticada ou reparada) hiperparatireoidismo

primário, hiperplasia adrenal congênita, síndromes de excesso de mineralocorticóides diferentes do aldosteronismo primário e AOS.⁴⁰

De modo particular, a AOS, quando não tratada, acarreta em múltiplas consequências, e dentre elas o desenvolvimento da HAS. Em maio de 2003, as revistas *Hypertension* e *JAMA* publicaram o 7º Relatório do *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment on High Blood Pressure (JNC-VII)*.^{39,41} Além de reafirmar a importância de algumas condições clínicas que possam causar a HAS, esta diretriz incluiu pela primeira vez a AOS como causa de HAS. E esta inclusão ocorreu devido às inúmeras evidências tanto experimentais e quanto em seres humanos confirmando o papel da AOS na gênese da HAS.

A prevalência da AOS entre os pacientes hipertensos é estimada em 38 a 56%, chegando a 82% em indivíduos com HAS refratária.^{18,42-44} Em estudo caso-controle realizado no Rio Grande do Sul, a prevalência de AOS foi significativamente menor entre pacientes com hipertensão controlada (38%) do que entre pacientes com hipertensão refratária (71%).⁴⁵

O surgimento da HAS em pacientes com AOS está relacionada aos aumentos cíclicos da PA durante os eventos respiratórios, que ativam mecanismos fisiopatológicos mecânicos, químicos, neuro-humorais, metabólicos e de disfunção endotelial, as quais descrevemos a seguir.

Durante os eventos de obstrução das vias aéreas, com o aumento da negatividade da pressão intratorácica (aumento da pressão transmural), há estimulação da atividade aferente dos barorreceptores intratorácicos.⁴⁶ Os barorreceptores arteriais são terminações nervosas sensoriais sensíveis ao estiramento e estão localizados em regiões estratégicas como o seio carotídeo e o arco aórtico. O barorreflexo arterial é o mecanismo primário de resposta compensatória às alterações agudas e contínuas flutuações da PA. A

diminuição do controle barorreflexo da frequência cardíaca é descrita na AOS, e esta diminuição do controle barorreflexo parece ser responsável pelo descontrole da PA durante as apneias.³

A pressão intratorácica negativa excessiva também pode estimular os receptores de baixa pressão nos átrios e nas artérias pulmonares. Entretanto, os receptores atriais têm pouco efeito sobre a PA ou resistência vascular. Já a estimulação dos barorreceptores pulmonares às pressões intratorácicas negativas causa vasoconstrição periférica. Pode-se esperar, portanto, que esse mecanismo de vasoconstrição seja também um dos responsáveis pelo aumento da PA em pacientes com AOS.⁴⁶

Em acréscimo, a hipóxia intermitente também é um dos elementos chaves que explicam a conexão da AOS e suas múltiplas consequências,⁴⁷ em especial, devido a ativação dos quimiorreceptores. O corpo carotídeo, que é o primeiro quimiorreceptor a detectar alterações na pressão parcial arterial de oxigênio, faz a intermediação do aumento reflexo da atividade simpática e da PA durante a hipóxia crônica intermitente.³

De forma mais detalhada, após episódios de hipóxia e hipercapnia intermitentes, o aumento da atividade do sistema nervoso simpático ocorre devido a um aumento do estímulo quimiorreflexo, e devido ao silenciamento do estímulo inibitório dos barorreceptores do seio carotídeo pela redução do volume sistólico e da PA durante apneias obstrutivas. Alterações na concentração de íon hidrogênio promovem a ativação do arco quimiorreflexo, que por sua vez aumenta a ventilação e a atividade simpática.⁴⁸

O reflexo quimiorreceptor aumentado associado à HAS é provavelmente atribuível, em parte, à supressão simultânea do reflexo barorreceptor. A ativação de barorreceptores suprime os aumentos da atividade nervosa simpática mediados pelos quimiorreceptores. Essa interação central entre os sinais de barorreceptores e quimiorreceptores, bem como a modulação respiratória central da atividade nervosa

simpática durante a hipóxia aguda ocorrem nos neurônios da medula ventrolateral caudal.⁴⁷

A curto prazo, a ativação dos quimiorreceptores promove hiperventilação para aumentar a oferta de oxigênio para o sangue, seguida de vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático para redistribuir o fluxo sanguíneo oxigenado para órgãos vitais. Ocorre também bradicardia devido ativação do sistema nervoso parassimpático para reduzir a demanda miocárdica de oxigênio e garantir a sobrevivência. Trata-se de um reflexo conservador de oxigênio. Entretanto, essa resposta fisiológica à hipóxia torna-se patológica quando a hiperativação é sustentada ao longo dos anos, como ocorre no caso da AOS.⁴⁷

É importante ressaltar que os efeitos adversos da AOS no sistema nervoso autônomo não se limitam ao sono. Eles se estendem às horas de vigília e podem estar relacionados à adaptação, a longo prazo, dos reflexos quimiorreceptores ou processos centrais que regulam o fluxo autonômico. Esta hiperativação simpática causa vasoconstrição periférica, levando ao aumento da pós-carga de ventrículo esquerdo e elevação da PA, além de promover a retenção renal de sódio diretamente e a estimulação do eixo renina-angiotensina-aldosterona.⁴⁸

O sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) desempenha um papel central na regulação do volume de fluido extracelular e na regulação da PA. Este sistema protege contra a perda de sal e água, mas pode contribuir para a excessiva retenção de sódio, levando ao aumento da PA. O SRAA pode ser ativado na presença de AOS.⁴⁹

Entretanto, o provável papel da ativação do SRAA na gênese da HAS relacionada à AOS ainda não está bem definido. Apesar das evidências de modelos animais de AOS e estudos clínicos sugerindo a ativação do SRAA e o bloqueio dos receptores da

angiotensina II eliminando a resposta da PA, não foram encontradas alterações em pacientes com AOS, incluindo aqueles sem outras comorbidades.⁴⁸

Devido seus diversos mecanismos, a AOS pode contribuir para o remodelamento do sistema cardiovascular. Em situações de remodelamento vascular podem ser observados o espessamento e o enrijecimento arterial. De forma destaca, a rigidez arterial carotídeo-femoral é um importante fator de risco para o desenvolvimento de DCV em hipertensos.⁵⁰

1.4. AOS e Rigidez Arterial

O nosso estudo aborda um aspecto particular do sistema cardiovascular que é a rigidez arterial. Os principais componentes envolvidos na rigidez arterial são a estrutura vascular, a função vascular e a PA,⁵¹ os quais detalhamos a seguir:

Estrutura vascular

Anatomicamente, a artéria aorta tem origem no ventrículo esquerdo junto à válvula aórtica e quase imediatamente curva de maneira tridimensional em torno de 180°, originando ramos para o coração, cabeça, membros superiores e membros inferiores.⁵² No eixo transversal dos grandes vasos, chamados vasos elásticos, a camada média é constituída por diversas unidades lamelares de elastina interpoladas por células musculares lisas envolvidas por colágeno e outros componentes de matriz extracelular. A elastina propicia organização e elasticidade ao vaso. As células musculares lisas são responsáveis pela degradação e síntese de matriz extracelular. Já a camada adventícia é composta de tecido conjuntivo, especialmente colágeno tipo I, de modo a fornecer ao vaso sanguíneo resistência à tração.⁵³

Ao longo do eixo longitudinal aórtico, a distribuição de elastina e colágeno varia de modo acentuado. Isto é, na aorta proximal há predominância da elastina. Já na aorta

distal, bem como nas artérias periféricas, há predominância do colágeno. Essa transição da relação colágeno-elastina ocorre ao longo dos 5 cm distais da aorta torácica acima do diafragma, e ao longo de uma distância semelhante nos ramos que emergem do arco aórtico. Após essa transição, há um predomínio de células musculares lisas vasculares. Portanto, justifica-se anatomicamente dividir a árvore arterial em dois compartimentos, proximal e distal.⁵⁴

Essas diferenças nas localizações anatômicas estão ligadas ao desenvolvimento das células musculares lisas vasculares no período embrionário, onde tanto na aorta abdominal quanto nas pequenas artérias musculares, as células musculares lisas são de origem mesodérmica. Já as células musculares lisas do arco aórtico e da aorta torácica são principalmente derivadas da crista neural cardíaca ectodérmica. A participação das células musculares lisas vasculares de origem ectodérmica é essencial na formação e organização de lâminas elásticas e dos tenso-receptores nos grandes vasos.⁵⁴ A presença e distribuição da elastina e do colágeno na parede dos vasos estão relacionadas com as propriedades mecânicas passivas das grandes artérias.⁵⁵ No entanto, as fibras elásticas estão sujeitas a degradação.⁵⁵ E a degradação da elastina leva à diminuição da complacência aórtica.⁵⁶

Em acréscimo, as propriedades mecânicas da parede arterial também são dependentes do endotélio.⁵⁷ O endotélio é uma camada única de células que revestem todo o leito vascular, e é essencial para o crescimento, regulação e proteção vascular. A integridade do endotélio é importante para que haja vasodilatação em resposta às condições de aumento do estresse de cisalhamento, *shear stress*, associado ao fluxo sanguíneo.⁵⁸ A interação entre o fluxo sanguíneo e o endotélio pode desempenhar um papel importante no processo da doença aterosclerótica. Reduções no estresse de cisalhamento endotelial forçam as células endoteliais a mudar para um fenótipo

aterogênico, facilitando o remodelamento arterial.⁵⁹ A expressão local de mediadores inflamatórios está ligada à produção sistêmica de citocinas e peptídeos vasoativos.⁶⁰

Por exemplo, um estudo em modelo animal, conduzido por Lichtenstein e colaboradores, comparou o comportamento complacência das artérias carótidas comuns em modelos de roedores normotensos e hipertensos com a preservação do endotélio. Modificações da pressão transmural foram aplicadas. Como resultado, em pressão estática (*in situ*), a complacência e a distensibilidade carotídea estáticas foram marcadamente menores em hipertensos, indicando uma parede arterial mais rígida. Em contrapartida, a complacência e distensibilidade carotídea foram semelhantes em condições dinâmicas (*in vivo*). Portanto, na presença do endotélio, poderosos mecanismos constritivos funcionam para preservar as propriedades cardiovasculares normais, anulando o relaxamento vascular.⁶¹

Diversos vasodilatadores também são liberados pelo endotélio em resposta a estressores.⁵⁸ Fisiologicamente, um dos responsáveis pelo relaxamento vascular é o óxido nítrico (NO), e esse processo de constrição e relaxamento é mantido no contexto das alterações dos níveis de pressão arterial.⁵⁰ O NO também é uma molécula antiaterogênica, e uma redução da sua biodisponibilidade pode desempenhar um papel importante na patogênese da doença vascular.⁵⁸ Além disso, como o NO é uma substância vasoativa, sua produção influencia na distensibilidade das grandes artérias.⁶²

Deste modo, NO exibe propriedade contra a disfunção endotelial por meio da inibição da proliferação das células musculares lisas vasculares.⁵¹ E, quando a produção de NO estiver comprometida, o tônus vascular terá suas respostas vasodilatadoras prejudicadas pelas citocinas inflamatórias, prejudicando assim a contração e relaxamento das artérias.⁶³

A AOS é uma doença que provoca lesão endotelial devido a ativação de mecanismos inflamatórios. A hipóxia induz ao estresse oxidativo, acarretando em inflamação e disfunção endotelial,⁶⁴ causando desequilíbrio entre os fatores de relaxamento e contração derivados do endotélio.⁶⁵ O estado hipoxêmico observado em pacientes com AOS tem sido associado à liberação de endotelina, que é um vasoconstritor potente produzido pelo endotélio.⁴⁸

Por exemplo, Nácher e colaboradores testaram as consequências biológicas agudas das dessaturações de oxigênio e do esforço respiratório na indução da resposta inflamatória e disfunção endotelial em um modelo animal de AOS. Após 3 horas, qualquer um dos estímulos testados - apneias repetitivas, dessaturações de oxigênio isoladamente ou apenas esforços respiratórios - desempenhou um papel importante na indução do processo inflamatório. Entretanto, os episódios de hipóxia intermitente mostraram-se os principais desencadeantes da disfunção endotelial.⁶⁶ E isto, porque a hipóxia causada pela AOS leva ao estresse oxidativo, que é caracterizado por um desequilíbrio entre a produção e a degradação de espécies reativas de oxigênio.⁶⁷

O estresse oxidativo causado pela hipóxia pode desencadear um processo inflamatório, e as espécies reativas de oxigênio geradas no processo inflamatório consomem ainda mais o NO existente na parede do vaso. Além disso, a proteína C-reativa (PCR), que é um marcador presente em processos inflamatórios, também reduz diretamente a produção de NO.⁶³

Níveis aumentados de marcadores circulantes de inflamação, como a PCR, estão associados com risco de eventos cardiovasculares futuros.⁶⁸ Entretanto, os níveis elevados de PCR podem também ser atribuídos à presença de fatores de risco cardiovasculares anormais, como por exemplo a obesidade. Já o papel da PCR na AOS ainda está em debate.⁶⁸

Dependendo da duração da exposição às hipoxias intermitentes, a resposta das células endoteliais ao estresse hipóxico pode resultar em duas diferentes consequências nos tecidos circundantes: uma delas é a exposição a curto prazo, que pode causar modulação fisiológica e reversível do tônus vascular e do fluxo sanguíneo; a outra é o estresse crônico por hipóxia, que pode resultar em remodelação irreversível da vasculatura e dos tecidos circundantes, com proliferação de célula muscular lisa e fibrose.⁶⁵

Em acréscimo, a hipóxia intermitente também pode acarretar em múltiplas alterações metabólicas.^{69,70} Pacientes com síndrome metabólica e AOS tendem a apresentar um espessamento da camada íntima-média das artérias carótidas.⁷¹ E os fatores como estresse oxidativo, inflamação, ativação do SRAA, fatores genéticos, entre outros desencadeados pela AOS, influenciam na estrutura vascular em longo prazo ou na função vascular em curto prazo, e podem induzir ao enrijecimento arterial.⁵¹

Função vascular

Os grandes vasos arteriais possuem duas funções distintas e que estão relacionadas como a PA: função de conduto e função de amortecimento. A função de conduto é baseada em um gradiente de pressão, que possibilita o fluxo sanguíneo suprir os tecidos e órgãos periféricos. Já a função de amortecimento é baseada nas oscilações de pressão resultantes da ejeção ventricular intermitente (efeito “*Windkessel*”).⁵⁴ Em outras palavras, o efeito “*Windkessel*”, é a capacidade de transformar o fluxo cíclico proveniente do coração em um fluxo constante no nível periférico, proporcionando assim uma adequada oxigenação dos tecidos.⁷²

Embora todas as artérias da árvore vascular participem dessas duas funções (conduto e amortecimento), as artérias proximais (ou seja, a aorta e seus ramos principais)

têm um papel dominante no amortecimento. Ao passo que as artérias distais e as arteríolas contribuem mais para a distribuição do sangue para o organismo.⁵⁴

Pressão arterial

Seguindo a teoria de *Von Foerster*, a PA é a capacidade de transferir energia e sinais mecânicos independentemente dos fatores neuro-humorais. Todavia, o papel da manutenção do níveis de PA não é de apenas o de conduzir o sangue e distender de maneira passiva os vasos da árvore arterial.⁵⁴

E na prática clínica, são utilizados dois pontos específicos para a determinação da PA, que são a pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD). Contudo, esta abordagem tende a ser simplista como justificativa para ocorrência de eventos cardiovasculares. Uma abordagem mais atual é a de considerar a totalidade da curva da PA, que é composta por um componente estático (pressão arterial média) e um componente pulsátil (pressão de pulso).⁵⁴

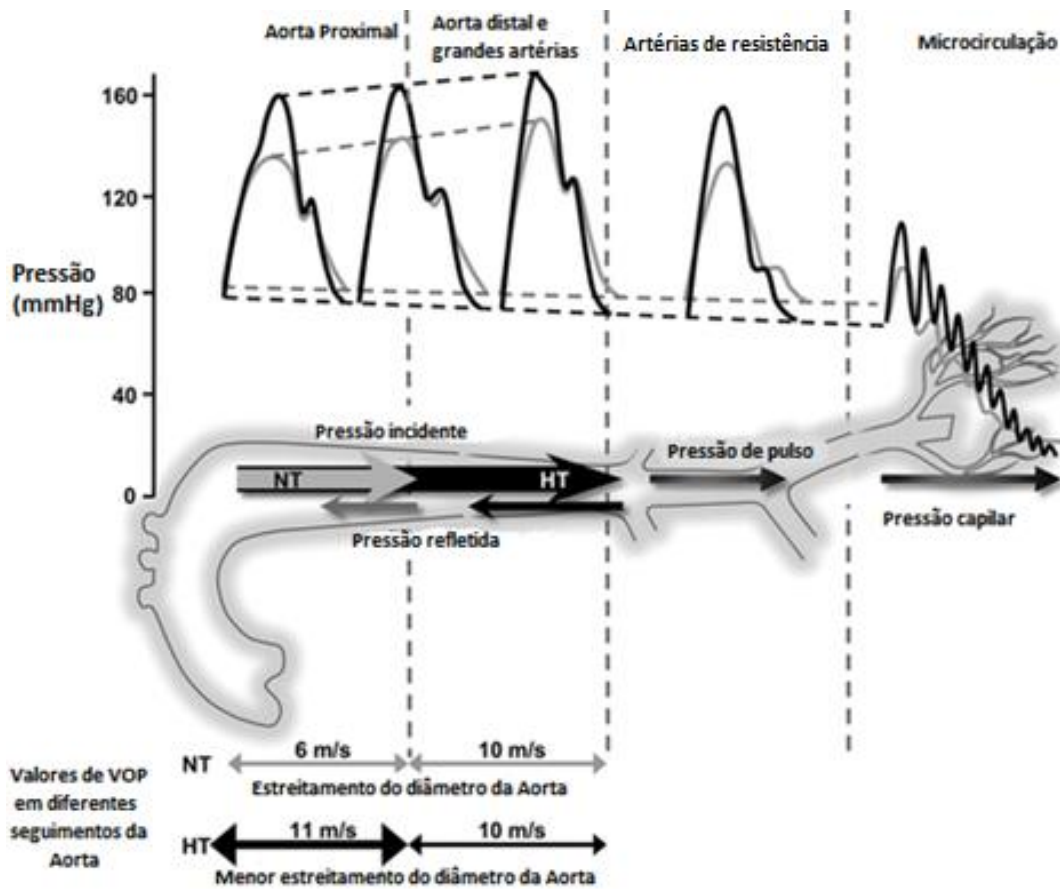
O componente estático, expresso pela pressão arterial média (PAM), é um mecanismo é indireto, proveniente do compartimento distal da aorta e sofre influências da rigidez arterial e das reflexões ondulatórias. Já o componente pulsátil, está relacionado ao desenvolvimento de uma onda de alta pressão pelo ventrículo esquerdo ao ejetar sangue na aorta proximal.⁵⁴ O componente pulsátil pode ser expresso pela pressão de pulso (PP), calculada como PAS-PAD. A PP central sofre influências do volume sistólico, dos reflexos ondulatórios e da rigidez arterial.⁷²

A forma de onda da pressão arterial é composta por uma onda incidente progressiva e por uma onda refletida. O ventrículo esquerdo ejeta sangue na aorta proximal, gerando uma onda de pressão incidente (para frente), que é propagada para as outras artérias por todo o corpo. A onda de pressão que se move para a frente pode ser

refletida para trás em locais de diferentes impedâncias, ou seja, nas regiões de afunilamento arterial e com diferenças de rigidez, que geralmente ocorrem nos locais de bifurcações.⁷³

A rigidez arterial aumenta progressivamente no sentido do coração para a periferia. As ondas de pulso (ou ondas de pressão) viajam mais rápido em artérias mais rígidas. A velocidade da onda pulso (VOP) elevada, juntamente com o aumento do componente pulsátil são características presentes na HAS,⁷⁴ conforme ilustramos à seguir (Figura 3).

Figura 3. Adaptada de Safar.⁷⁴ Reflexão da onda de incidente e refletida.

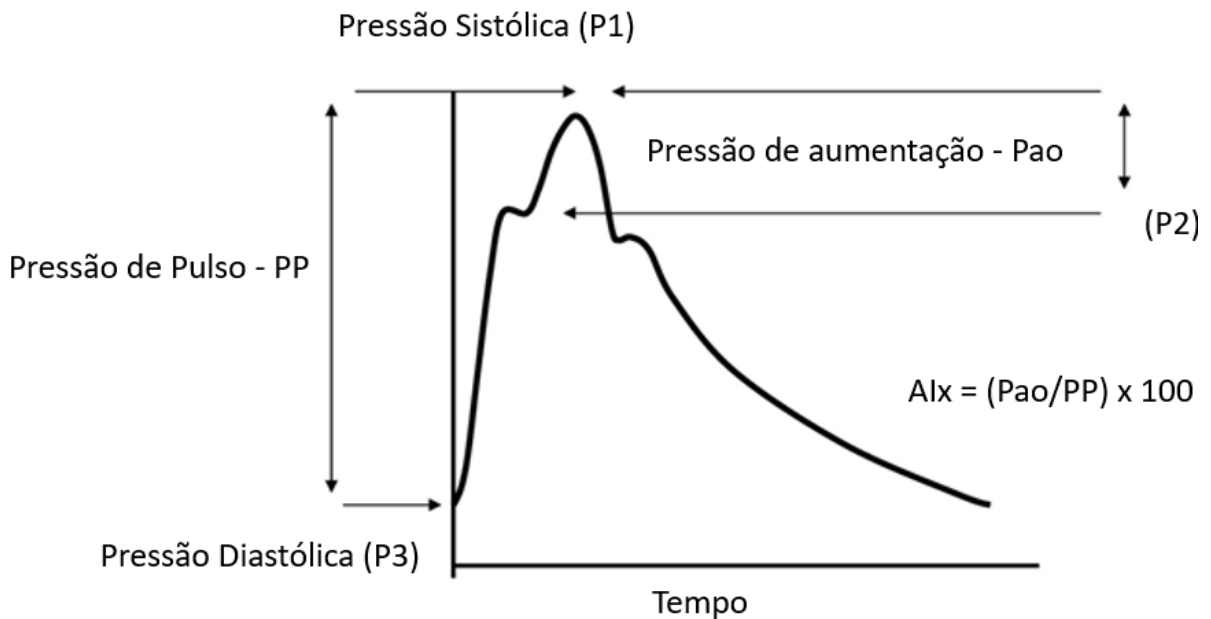


Legenda: Nas condições de normotensão (NT), a região proximal da aorta é mais distensível do que a região distal aorta, levando a um gradiente de rigidez arterial (VOP da Aorta proximal < VOP da Aorta distal). Este gradiente é equivalente ao estreitamento (afunilamento) da aorta e da árvore arterial, gerando reflexos de onda. Na VOP reduzida, reflexões parciais ocorrem a uma distância da microcirculação e retornam à aorta durante a diástole. Como a onda refletida chega tardiamente à sístole, há pouca superposição de ondas refletidas nas ondas incidentes e a PAS não aumenta. A amplificação central-periférica é mantida. Reflexões parciais limitam a transmissão da energia pulsátil à periferia e protegem a microcirculação. No entanto, com o desaparecimento ou inversão do gradiente de rigidez (VOP aórtica > VOP periférica), a pressão pulsátil é insuficientemente amortecida e é transmitida, prejudicando a microcirculação. As ondas de pressão refletidas se deslocam para trás em alta velocidade devido à elevada rigidez arterial, e chegam na aorta central no início da sístole sobrepondo-se à onda de pressão incidente, fenômeno que aumenta a PAS. Em preto, hipertensão (HT); em cinza, NT.⁷⁴

Uma das propriedades funcionais vasculares mais estudadas é a distensibilidade, que é uma medida da resistência dos vasos arteriais à deformação. Ela é determinada funcionalmente por componentes neurohumorais, incluindo fatores de relaxamento endotelial, bem como por componentes estruturais, incluindo o colágeno e a elastina.⁷⁵ A redução da distensibilidade arterial está associada com um aumento da rigidez arterial e subsequente reflexo precoce da onda de pulso durante a sístole.^{76,77} Deste modo, a rigidez arterial é considerada um marcador independente de eventos cardiovasculares.⁷⁸

A utilização de diferentes métodos não invasivos tem possibilitado o estudo das propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias.⁷⁵ As medidas de rigidez arterial podem ser realizadas com metodologias que podem ser divididas em 4 categorias: dispositivos que utilizam um tanômetro ou transdutor, dispositivos que utilizam manguitos ao redor dos membros ou pescoço para registro da onda de pulso oscilométrica, abordagens ultrassônicas e abordagens por ressonância magnética.⁷⁹

O *Augmentation Index* (AIx), ou índice de incremento é obtido pela tonometria de aplanção, e por vezes é utilizado como medida substitutiva da rigidez arterial.⁸⁰ O AIx é definido como a proporção da pressão de pulso central que é atribuível a um aumento sistólico tardio da pressão devido à sobreposição entre a onda de pressão incidente e refletida, e é uma medida da reflexão da onda periférica.⁸¹ No entanto, é altamente dependente da frequência cardíaca e de condições que alteram o tônus vascular, como por exemplo, obesidade e síndrome metabólica.⁸² Deste modo, o AIx é uma medida indireta da rigidez arterial.⁸⁰ (Figura 4).

Figura 4. Cálculo do Augmentation Index

Legenda: Reflexão da onda de incidente e refletida. A forma de onda da pressão carotídea é registrada por tonometria de aplanção. A altura do pico sistólico tardio (P1) acima da inflexão (P2) define a pressão de aumento, e a razão de pressão de aumento pela PP define o AIx (em porcentagem).⁸⁰

Diferentes seguimentos vasculares podem ser utilizados para avaliação da rigidez arterial pela VOP, como o índice tornozelo-braquial – *ITB* ou o índice vascular cardíaco-tonozelo – *CAVI*; contudo, há escassez de estudos longitudinais para comprovar sua capacidade preditora de eventos cardiovasculares. Já as medidas de VOP em um único ponto vascular não são recomendadas devido falta de evidências científicas.⁷⁹

O padrão-ouro para determinar a rigidez arterial é a medida da VOP no seguimento carotídeo e femoral.⁷⁹ A VOP é utilizada como marcador de dano precoce em vasos de hipertensos⁸³ e é um poderoso preditor de mortalidade.⁸⁴ Em nosso trabalho, utilizamos essa medida direta da rigidez arterial, e, portanto, faremos um aprofundamento desta medida no próximo item.

1.4.1. Medida direta da rigidez arterial -Velocidade de Onda de Pulso

Formas de onda de pressão podem ser gravadas simultaneamente para fornecer medição automática da VOP utilizando diferentes dispositivos. Dentre os dispositivos utilizados para medida direta não invasiva da rigidez arterial, destacamos o Complior, previamente validado.⁸⁵

O Complior System[®] (Colson, LesLilas, França) possui mecanotransdutores dedicados que são aplicados diretamente sobre a pele.⁸⁰ Os mecanotransdutores são sensores piezoelétricos montados com terminais especiais com controle de ganho automático. O software para análise da VOP não utiliza algoritmos de reconstrução ou modelos com estimativas matemáticas; sendo assim, é um método de aferição direta da VOP devido à medição simultânea do sensor de onda de pulso. Conectado a um computador, o Complior Analyse registra os sinais de sensores para calcular o tempo de trânsito da onda pulso.⁸⁶ Neste sistema, o tempo de trânsito é determinado por meio de um algoritmo de correlação entre cada onda gravada, de um ponto ao outro, e de maneira simultânea. Desta forma, o operador é capaz de visualizar as formas das ondas arteriais gravadas e validá-las.⁸⁰

O comprimento da aorta é o componente da distância necessário para o cálculo da VOP carótida-femoral. O procedimento mais comumente utilizado é medir a distância reta entre os locais de registro de pulso da artéria carótida e femoral com uma fita métrica. No entanto, este procedimento ignora a distância percorrida pela onda de pulso na direção oposta. A distância reta da superfície corpórea entre os locais de registro carotídeo e femoral superestimaram o comprimento arterial em até 25% quando comparada à medida feita por ressonância magnética.⁸⁷

Além disso, a medida da distância carótida-femoral resulta em diferença média de 2,9m/s dos achados invasivos. Devido ao deslocamento da onda de pulso em direção

oposta na aorta ascendente, a medida da distância direta sobre a superfície corporal leva a superestimação da VOP real. Deste modo, é recomendado aplicar um fator de correção de 0,8 na para converter a medida da distância direta em distância real para obter o correto valor da VOP.⁸⁸

As ondas de pressão incidente e refletida estão em constante interação ao longo do circuito arterial e são somadas na onda de pressão efetiva. A amplitude final e a forma da onda aórtica da PA medida são determinadas pela relação de fase (tempo) entre as ondas de 2 componentes. O tempo das ondas de pressão incidentes e refletidas depende da VOP, da distância de deslocamento das ondas de pressão e da duração da ejeção ventricular.⁵⁴

Em indivíduos jovens, sob condições fisiológicas, a onda de pressão refletida retorna do compartimento arterial distal durante a diástole, tornando a PP mais alta nas artérias periféricas do que nas artérias centrais. Este fenômeno fisiológico, chamado de amplificação PP, é influenciado pela VOP.⁵⁴

Com a VOP aumentada, os locais de reflexão do compartimento distal parecem “mais próximos” da aorta ascendente, e as ondas refletidas ocorrem mais precocemente, estando mais próximas das ondas incidentes nessa região. Com o retorno muito precoce das reflexões, a onda refletida chega nas artérias centrais durante a sístole e não durante a diástole, resultando em um aumento das pressões aórtica e ventricular durante a sístole, e a pressão aórtica durante a diástole é reduzida.⁵⁴

1.4.2. Principais determinantes e valores de referência da VOP

A rigidez arterial aumenta com a elevação da PA e com o avançar da idade, sendo elas os principais determinantes da VOP.⁸⁸ O aumento da rigidez arterial associado ao aumento da PAS ocorre devido as extremidades dos vasos serem semelhantes a um tubo de elevada resistência onde as ondas são refletidas, gerando ondas retrógradas. As ondas

refletidas se originam em vários locais, incluindo bifurcações periféricas de artérias condutoras e artérias musculares menores.⁸⁰

Além disso, o comprimento da aorta ascendente aumenta com o avanço da idade, porém o mesmo não ocorre com a aorta descendente e artérias carótidas e ilíacas. Como a aorta proximal é o principal segmento que absorve a ejeção do ventrículo esquerdo e amortece o fluxo pulsátil, é mais provável que ela sofra de “fadiga mecânica” com o avançar da idade. A “fadiga mecânica” causará desgaste, fragmentação e perda do arranjo ordenado das fibras de elastina, bem como maior quantidade de fibras de colágeno.⁸⁷

Boutouyrie e colaboradores realizaram um estudo transversal para determinar os valores de VOP. Nese estudo, excluíram indivíduos em tratamento para HAS, com dislipidemia e com diabetes (tratados ou não), resultando em uma população de referência de 11.092 indivíduos,⁸⁸ conforme ilustrado a seguir:

Figura 5. Adaptado de Boutouyrie.⁸⁸ Distribuição dos valores da velocidade de onda de pulso (m/s) na população de referência de acordo com a idade e a categoria de pressão arterial.

Categoria Idade (anos)	Categoria Pressão Arterial				
	Ótima	Normal	Normal elevada	HAS grau I	HAS grau II/III
VOP como média (±DP)					
<30	6,1 (4,6-7,5)	6,6 (4,9-8,2)	6,8 (5,1-8,5)	7,4 (4,6-10,1)	7,7 (4,4-11,0)
30-39	6,6 (4,4-8,9)	6,8 (4,2-9,4)	7,1 (4,5-9,7)	7,3 (4,0-10,7)	8,2 (3,3-13,0)
40-49	7,0 (4,5-9,6)	7,5 (5,1-10,0)	7,9 (5,2-10,7)	8,6 (5,1-12,0)	9,8 (3,8-15,7)
50-59	7,6 (4,8-10,5)	8,4 (5,1-11,7)	8,8 (4,8-12,8)	9,6 (4,9-14,3)	10,5 (4,1-16,8)
60-69	9,1 (5,2-12,9)	9,7 (5,7-13,6)	10,3 (5,5-15,1)	11,1 (6,1-16,2)	12,2 (5,7-18,6)
≥70	10,4 (5,2-15,6)	11,7 (6,0-17,5)	11,8 (5,7-17,9)	12,9 (6,9-18,9)	14,0 (7,4-20,6)

Abreviações: HAS=hipertensão arterial sistêmica, VOP=velocidade de onda de pulso, DP=desvio padrão.

Uma VOP>10m/s é considerada uma estimativa de alterações significativas da função aórtica em pacientes hipertensos de meia-idade.²⁹ Como a rigidez arterial é equivalente à redução da distensibilidade arterial,⁸⁴ as modificações na rigidez arterial são frequentemente avaliadas pela VOP.

Por exemplo, em uma coorte constituída por 1980 pacientes hipertensos, com seguimento médio de 9,3 anos, a medida da distensibilidade aórtica pela VOP mostrou-se um preditor independente de mortalidade. Um aumento da VOP de 5 m/s apresentou um risco relativo de 2.14 e de 2.35 para mortalidade por todas as causas e para a mortalidade cardiovascular, respectivamente.⁸⁹ Isto pode ser explicado, ao menos em parte, pelo aumento da sobrecarga ventricular esquerda e pela natureza pulsátil do fluxo, que cronicamente promovem aumento no estresse oxidativo nas células endoteliais, principalmente em locais de fluxo turbulento.⁹⁰

No estudo derivado da coorte longitudinal de Framingham, 1759 participantes foram acompanhados durante 7 anos para observar a associação entre PA e as medidas de rigidez arterial. Ao final, foi apontado que a rigidez arterial alterada é um precursor da HAS, isto é, ela antecede as modificações nas medidas da PA.⁸¹ Em outras palavras, o aumento da rigidez aórtica precede o início da HAS e é um forte preditor de risco cardiovascular futuro.⁹¹

Em uma meta-análise de 17 estudos longitudinais com 15.877 indivíduos, por aproximadamente 7,7 anos, foi observado que uma elevação da VOP em 1m/s, após ajustes para idade, sexo e fatores de risco, aumentou o risco para eventos cardiovasculares em 14%, para mortalidade cardiovascular em 15% e para mortalidade por todas as causas em 15%.⁹²

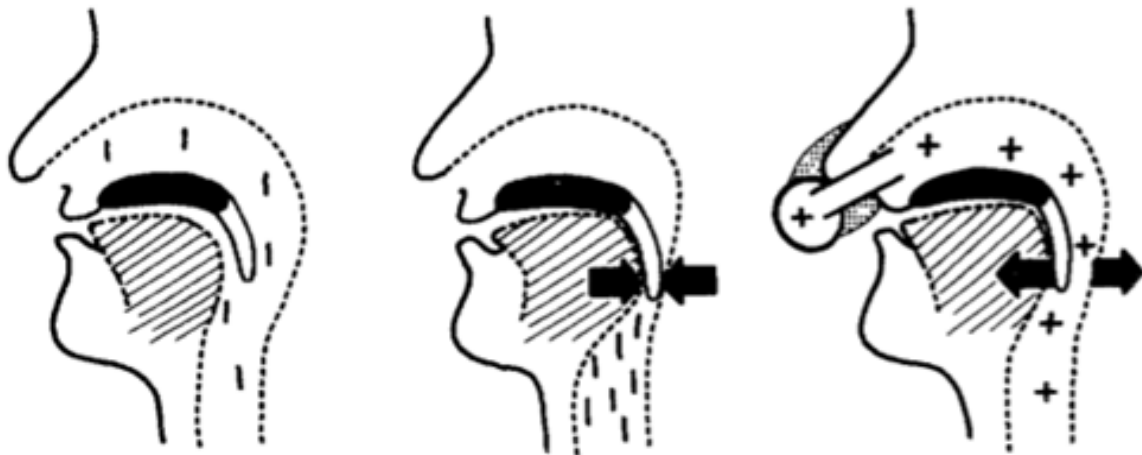
Evidências clínicas apontam a AOS como um fator de risco independente para o desenvolvimento e difícil controle da HAS,⁹³ e isto pode estar amplamente associado ao aumento da rigidez arterial,^{94,95} bem como ao remodelamento cardíaco.⁹⁴ A magnitude da rigidez arterial é aumentada de maneira isolada ou conjunta pela elevação dos níveis de vasoconstritores circulantes, inflamação subclínica, disfunção endotelial e por aumentos repetitivos de pós-carga do ventrículo esquerdo.⁹⁶ Em acréscimo, as apneias estão

associadas aos aumentos repetitivos do tônus vascular. E esses aumentos repetitivos do tônus vascular tendem ocorrer antes da elevação da PA ou da excitação eletroencefalográfica; podendo culminar em remodelação vascular.⁹¹

1.5. Tratamento da AOS

O tratamento padrão-ouro para AOS moderada a grave consiste na aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP).⁹⁷ Em 1981, pela primeira vez, foi proposto por Sullivan e colaboradores a aplicação de pressão positiva para vencer o componente obstrutivo da via aérea superior.⁹⁸

Figura 6. Adaptada de Sullivan.⁹⁸ Via aérea livre, colapsada e aplicação de pressão positiva com CPAP.



Legenda: A primeira imagem representa a via aérea livre. A segunda imagem representa a via aérea colapsada (língua e palato mole posicionados contra a parede posterior da orofaringe). E a terceira imagem empregando CPAP com máscara nasal a fim de formar uma tala pneumática para manter a via aérea aberta.⁹⁸

Há um interesse crescente no tratamento da AOS como forma de melhorar a qualidade de vida e o bem-estar de pacientes com doença cardíaca.⁹ Ensaios clínicos randomizados mostram que o tratamento com CPAP reduziu sintomas como

sonolência^{99,100} e proporcionou melhora da qualidade de vida, do humor e da ansiedade em pacientes com AOS.¹⁰⁰

A terapia com CPAP também tem sido utilizada como ferramenta para tentar comprovar a relação causal entre AOS e HAS. No entanto, investigações anteriores relataram um efeito geral modesto do CPAP na PA de pacientes com AOS.^{101–103} As limitações de estudos anteriores impedem conclusões definitivas, pois incluíram pacientes com e sem HAS, dificultando a avaliação do impacto do tratamento da AOS na PA.^{94,104} Além disso, estudos apresentaram outras limitações como a falta de um grupo controle adequado e a ausência de monitoramento da adesão à terapia anti-hipertensiva. Como resultado, o atual “*Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure*” concluiu que a eficácia do CPAP na redução da PA não está bem estabelecida em adultos com HAS.¹⁰⁵

Naqueles indivíduos com AOS grave, o tratamento com CPAP pode reduzir o risco de eventos cardiovasculares,¹⁰⁶ e tem sido apontado como benéfico na função endotelial e na melhora da sensibilidade à insulina.¹⁰⁷ De fato, os pacientes com AOS apresentam maiores sinais de aterosclerose precoce, incluindo aumento da espessura íntima-média das artérias carótidas e maior prevalência de eventos cerebrovasculares. Portanto, o tratamento de AOS com CPAP poderia reduzir os níveis de mediadores inflamatórios e a espessura íntima-média carotídea (EIMC), apoiando uma relação de causa-efeito entre AOS e aterosclerose.¹⁰⁸

Já a relação entre a gravidade da AOS e a rigidez arterial foi sugerida, porém não foi sistematicamente confirmada. E não há unanimidade sobre o tratamento da AOS com CPAP na rigidez arterial, parecendo haver um impacto modesto do CPAP na rigidez arterial.⁸² Por exemplo, Drager e colaboradores desenvolveram um estudo randomizado, com 24 indivíduos com AOS grave, não hipertensos, comparando o tratamento com

CPAP *versus* controle por 4 meses. Foi encontrada uma redução significativa da rigidez arterial, avaliada pela VOP no grupo CPAP.¹⁶ Entretanto, Jain e colaboradores trataram pacientes com AOS com CPAP, perda de peso ou ambos. Após 24 semanas, não foi observada qualquer redução significativa na rigidez arterial.¹⁰⁹

Phillips e colaboradores, na recente meta-análise que utilizou pela primeira vez dados individuais de pacientes de estudos randomizados e observacionais com o objetivo de separar as influências da AOS e suas comorbidades na rigidez arterial, apontaram uma modesta relação entre AOS e rigidez arterial.⁸² Embora a análise visasse explorar até que ponto a AOS influencia na rigidez arterial, a causalidade não pode ser inferida a partir de dados transversais. Deste modo, análises de dados de estudos randomizados são necessárias.¹¹⁰

Vários trabalhos confrontaram o tratamento com CPAP, padrão ouro de tratamento da AOS, com o Sham-CPAP. No entanto, o Sham-CPAP é um aparelho que pode causar desconforto pelo fato de oferecer uma pressão subterapêutica, culminando em piora qualidade do sono, podendo aumentar o número de hipopneias e quedas da saturação de oxigênio, podendo afetar negativamente os resultados do estudo.¹¹¹ Uma alternativa é a utilização de tiras de dilatadores nasais, que foram previamente validadas, e podem ser consideradas como um bom placebo em pacientes com AOS devido ausência de efeitos sobre os desfechos clínicos do sono.¹¹¹

2. JUSTIFICATIVA

2. Justificativa

A AOS está associada ao desenvolvimento da HAS¹¹² e desempenha um papel independente na elevação crônica da PA.³⁶ Mecanismos como hiperatividade simpática, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, indução de resposta inflamatória e estresse oxidativo estão ligados à presença de AOS e podem predispor à HAS ou interferir na modulação do controle da PA.¹¹³ Esses diversos distúrbios fisiológicos da AOS podem induzir disfunção endotelial e enrijecimento arterial, culminando em consequências cardiovasculares.^{103,114,115}

A VOP carótida-femoral é o padrão ouro para avaliar a rigidez arterial aórtica⁷⁴ e é um marcador independente de risco cardiovascular. A regressão da VOP está associada à melhora da sobrevida.^{116,117} No entanto, uma recente meta-análise concluiu que os efeitos do tratamento da AOS na VOP são heterogêneos e insuficientes para fornecer evidências robustas.¹¹⁸ Estudos anteriores apresentaram uma ou mais das seguintes limitações: 1. Inclusão de pacientes normotensos ou hipertensos com PA controlada; 2. Falta de monitoramento da adesão aos anti-hipertensivos; 3. Ausência de grupo placebo. O presente estudo foi desenhado para elucidar o impacto do tratamento da AOS na VOP (desfecho primário) e EIMC e marcador de inflamação (desfechos secundários) em pacientes com AOS moderada a grave e HAS não controlada.

3. HIPÓTESE

3. Hipótese

Neste trabalho testamos as seguintes hipóteses: primária - o tratamento da AOS moderada a grave com CPAP em adultos com HAS não controlada reduz significativamente a rigidez arterial medida pela VOP. Secundária - o tratamento com CPAP reduz a EIMC e inflamação.

4. OBJETIVOS

4. Objetivos

Avaliar o impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono moderada a grave com CPAP em pacientes com HAS não controlada, por 24 semanas:

4.1. Primário

- Na rigidez arterial medida pela velocidade de onda de pulso.

4.2. Secundários

- Espessura íntima-media carotídea;
- Na inflamação medida através da PCR ultrasensível.

5. MÉTODO

5. Método

5.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo derivado do Estudo MORPHEOS (Morbidade em Pacientes Hipertensos e Apneia do Sono) registrado no Clinical trials.gov: NCT02270658, cujo desenho foi previamente publicado.¹¹⁹ Resumidamente, o MORPHEOS foi um estudo clínico randomizado (RCT), multicêntrico, aberto, projetado para determinar os efeitos do tratamento da AOS com CPAP ou fita de dilatador nasal (DN) por 24 semanas na PA de consultório, na medidas de PA da MAPA e na PA central de pacientes com AOS e HAS não controlada (Clinicaltrials.gov: NCT02270658). O estudo foi aprovado pelo comitê de ética institucional (SDC 3230/08/146) e todos os pacientes forneceram assinatura do termo de livre consentimento e esclarecimento. Pacientes adultos consecutivos com HAS estabelecida e suspeita clínica de AOS foram recrutados nos ambulatórios de 6 locais de diferentes regiões do Brasil: Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, Unidade de Hipertensão da Divisão de Nefrologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - São Paulo, Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - São Paulo, Hospital das Clínicas de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo - Ribeirão Preto, Hospital de Clínicas de Porto Alegre da Universidade do Rio Grande do Sul – Porto Alegre, Pronto Socorro Cardiológico Universitário de Pernambuco - Recife.

O presente sub estudo foi aprovado pela CAPPesq em 16 de fevereiro de 2017 sob o registro SDC 4474/16/140. Trata-se de um estudo aberto, randomizado, desenvolvido em dois centros, desenhado para determinar os efeitos do tratamento da AOS com CPAP ou dilatador nasal (placebo) por 24 semanas na rigidez arterial em pacientes com HAS não controlada. Pacientes consecutivos com HAS estabelecida e com suspeita clínica de AOS foram recrutados nos ambulatórios de dois centros (Ambulatório de Hipertensão e

do Ambulatório do Sono do InCor - HCFMUSP e do Ambulatório de Clínica Médica do Hospital Universitário - USP). Todos os pacientes forneceram assinatura do termo de livre consentimento e esclarecimento específico deste sub estudo.

5.2. Critérios de inclusão

Foram incluídos pacientes com valores de PA de consultório ≥ 140 mmHg de sistólica **e/ou** 90 mmHg de diastólica e em uso de, no mínimo, 1 medicamento anti-hipertensivo e com no mínimo 1 parâmetro da PA sistólica **ou** diastólica da MAPA alterado, considerando as 24 horas (≥ 130 **ou** 80mmHg), vigília (≥ 135 **ou** 85mmHg) e sono (≥ 120 **ou** 70mmHg). E com suspeita clínica de AOS, confirmada posteriormente pela PSG (IAH ≥ 15 eventos/h de sono).

5.3. Critérios de exclusão

Foram excluídos pacientes com idade >65 anos; índice de massa corpórea ≥ 40 kg/m²; disfunção valvar significativa (estenoses e insuficiências moderadas e graves); fração de ejeção do ventrículo esquerdo ao ecocardiograma $<45\%$; insuficiência renal crônica com creatinina sérica maior que 2mg/dL; pacientes com baixa adesão à terapêutica; usuários de cocaína, álcool, anfetaminas e outras drogas ilícitas; usuários de simpaticomiméticos (descongestionantes, anorexígenos), anticoncepcionais orais e anti-inflamatórios não hormonais. Causas secundárias de HAS foram excluídas por meio da história clínica, exame físico e exames de rastreamento conforme rotina de cada serviço. Por uma questão de segurança à integridade dos pacientes, foram excluídos pacientes com valores de PA sistólica e diastólica persistentemente ≥ 180 mmHg **ou** ≥ 110 mmHg, respectivamente, e encaminhados para o serviço de atenção à saúde cardiológica.

5.4. Avaliações

No início do estudo e após 24 semanas de acompanhamento, foram realizados os seguintes procedimentos:

5.4.1. Monitoramento do sono - Polissonografia

Todos os pacientes foram submetidos ao exame de polissonografia (PSG) com o equipamento EMBLA®S7000, Embla Systems, Inc., Broomfield, CO., EUA. Os seguintes parâmetros foram monitorados: eletroencefalograma (EEG) canais centrais (C) e occipitais (O) referidos ao canal auricular (A) (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), eletrooculograma (EOG), eletromiograma submentoniano (EMG), EMG tibial anterior direito e esquerdo, eletrocardiograma, esforço tóraco-abdominal, fluxo oronasal, saturação de oxigênio (SpO₂) com oximetria de pulso e posição corporal.¹²⁰ A PSG foi pontuada manualmente pelo mesmo técnico, que desconhecia o estado clínico dos sujeitos. A apneia foi definida por uma diminuição $\geq 90\%$ no fluxo de ar em relação ao valor basal por tempo ≥ 10 segundos. A apneia foi especificada como obstrutiva ou central com base na presença ou ausência, respectivamente, de excursões da parede torácica relacionadas à respiração. A hipopneia foi definida por uma diminuição $\geq 30\%$ no fluxo de ar em relação ao valor basal com duração ≥ 10 segundos. Tanto as marcações de apneias quanto hipopneias foram associadas a uma dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ e/ou despertar.¹²⁰ AOS foi definida por IAH ≥ 15 eventos/hora.¹¹⁹

Os pacientes dos dois centros de pesquisa realizam o exame de polissonografia no Laboratório do Sono do InCor-HCFMUSP. Neste sub estudo, todos os pacientes realizaram simultaneamente o exame com monitor portátil¹¹⁹ para posterior validação do dispositivo nesta população.

5.4.2. Rigidez arterial - Velocidade da onda de pulso

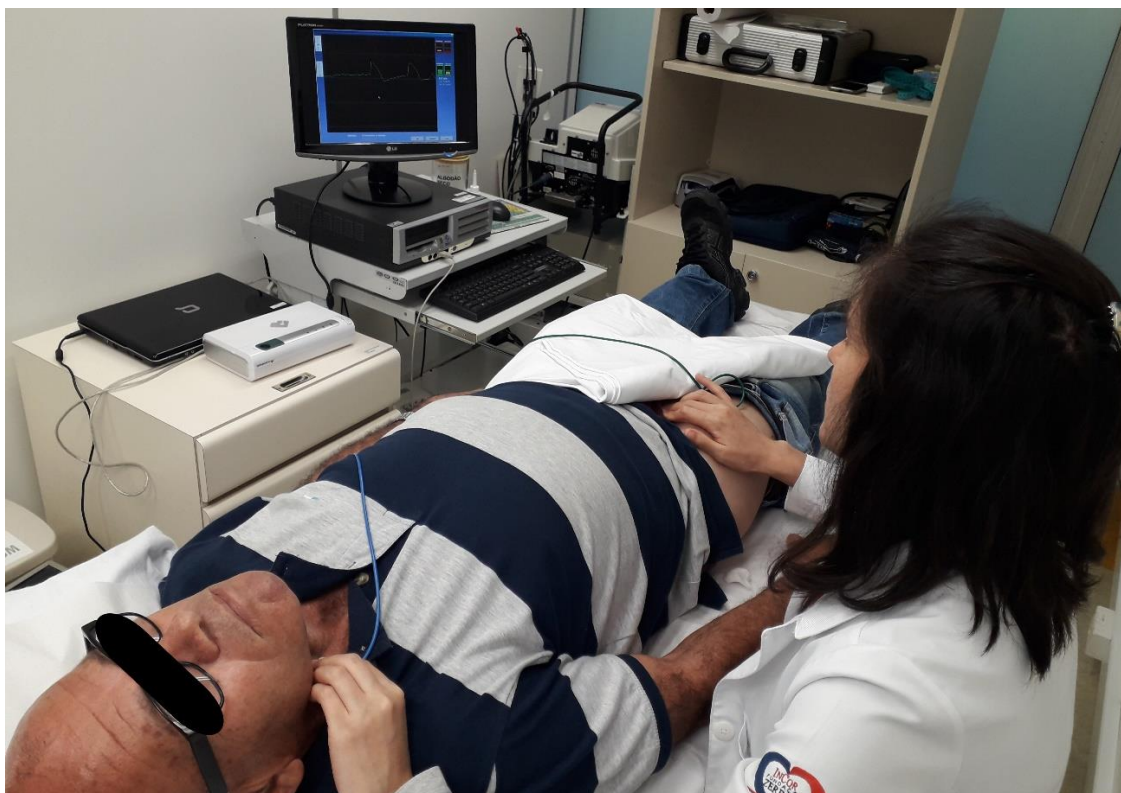
A medida da rigidez arterial pela VOP carotídeo-femoral foi aferida com o equipamento Complior[®] (Colson, GargeslesGenosse, França), conforme anteriormente descrito.¹⁵ Os exames foram realizados por técnico treinado, sempre no período matutino. Os participantes permaneceram em posição supina por no mínimo 10 minutos em um ambiente silencioso com temperatura controlada e estável.¹²¹ A média da pressão arterial de consultório era aferida, e, logo em seguida, inserida no software Complior Analyze.

As formas de ondas pressóricas da artéria carótida comum e da artéria femoral foram registradas de forma não invasiva utilizando transdutores sensíveis à pressão TY-306 Fukuda[®] (Fukuda, Tóquio, Japão) posicionados sobre as respectivas artérias. Após 10 ciclos cardíacos, as ondas carótídeas e femorais foram analisadas simultaneamente.¹²¹

As formas de onda de pressão foram digitalizadas na frequência de aquisição amostral de 500 Hz. As duas formas de onda de pressão foram armazenadas em um buffer de memória. Um sistema de pré-processamento analisava automaticamente o ganho em cada forma de onda e o ajustava para a igualdade dos dois sinais. Quando o operador técnico observava uma forma de onda de pulso de qualidade suficiente na tela do computador, a digitalização era acionada para realização do cálculo da VOP.¹⁵

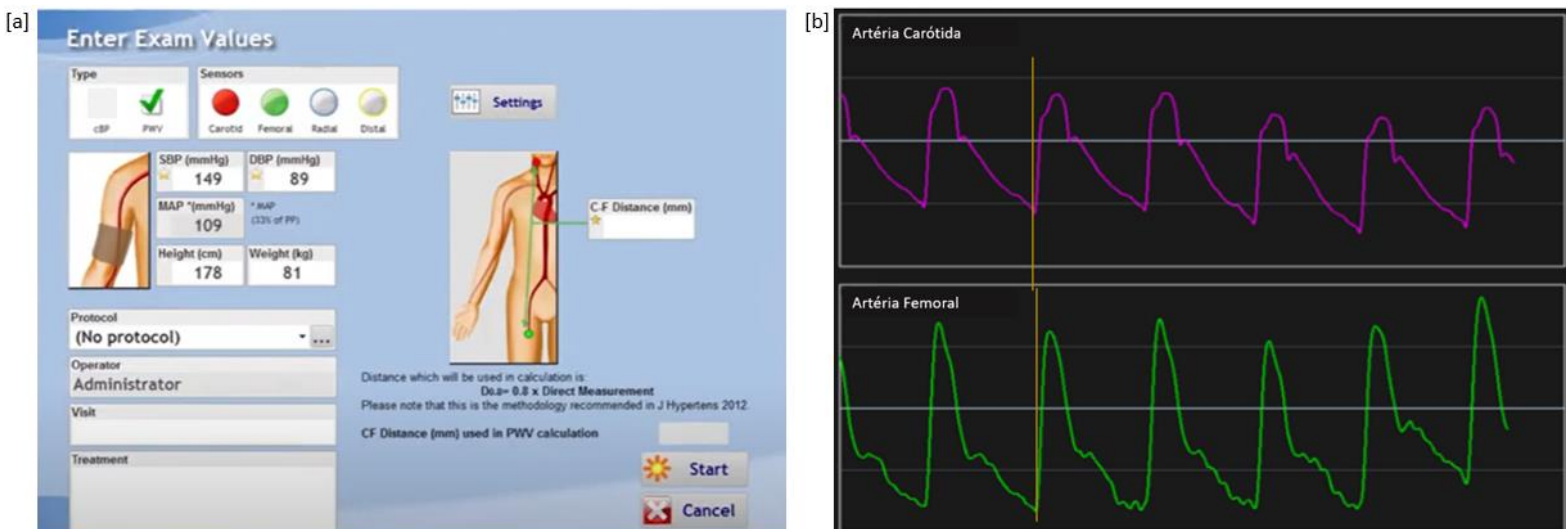
Uma fita métrica foi utilizada para medir a distância reta entre a artéria carótida e femoral, nos pontos de posicionamento dos transdutores. E o fator de correção de 0,8 foi utilizado para converter a medida da VOP obtida pela distância direta no valor real da VOP.⁸⁸ No mínimo 2 medidas foram realizadas e a média das medidas foi registrada. Caso a diferença entre as medidas fosse $>0.5\text{m/s}$, uma terceira medida era realizada. (Figuras 7 e 8).

Figura 7. Medida da velocidade de onda de pulso.



Legenda: Realização da medida da VOP com sensores mecânicos posicionados de forma não invasiva sobre nas artérias carótida e femoral simultaneamente e analisados com o aparelho Complior. Fonte: arquivo pessoal. Exibição autorizada pelo paciente.

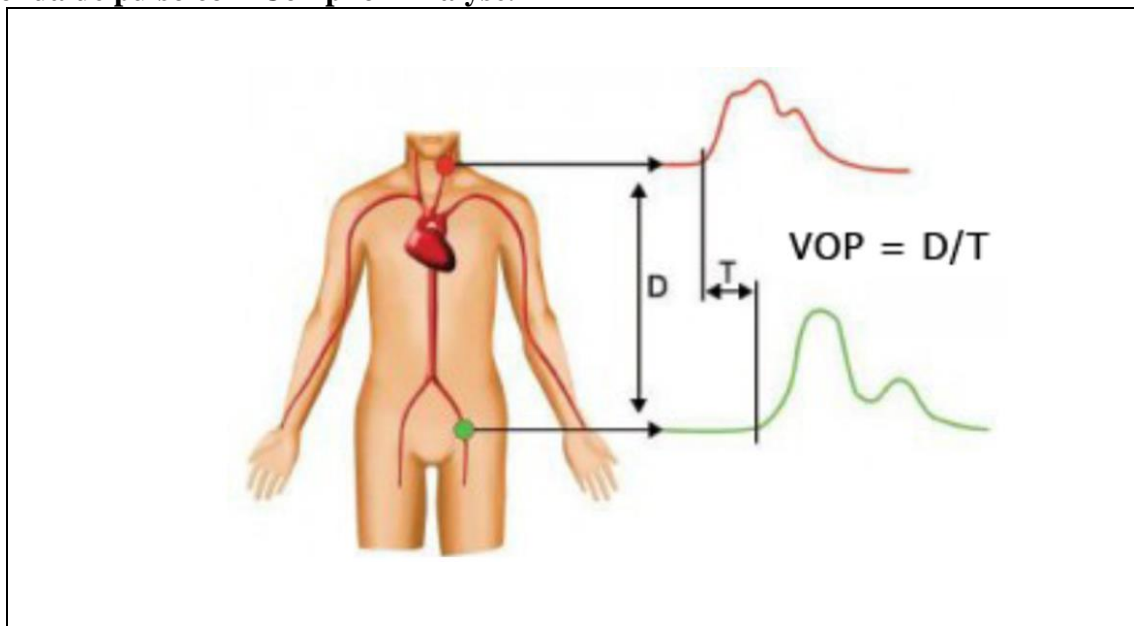
Figura 8. Software para medida da velocidade da onda de pulso.



Legenda: [a] Tela do software Complior Analyse para inserção dos valores de pressão arterial de consultório, altura, peso e distância entre as medidas das artérias carótida e femoral. [b] Exemplo do início de uma janela de aquisição para avaliação com um tempo de atualização de cinco segundos. O sinal rosa é a onda de pulso da artéria carótida, o sinal verde é a onda de pulso da artéria femoral. A linha vertical em amarelo indica o “pé da onda” para medida da velocidade da onda de pulso.

A distância percorrida pela onda de pulso é medida sobre a superfície do corpo como a distância entre os dois locais de registro (D), enquanto o tempo de trânsito do pulso (t) é determinado automaticamente pelo dispositivo Complior[®]. VOP é calculada automaticamente, onde $VOP = D / t$.¹²¹ (Figura 9).

Figura 9. Adaptada de ALAM Medical.⁸⁶Princípio de medição da velocidade de onda de pulso com Complior Analyse.



Legenda: A Velocidade de Onda de Pulso (VOP) é expressa pela divisão da distância carótida-femoral e o tempo que a onda de pulso leva para percorrer este segmento gravadas simultaneamente.⁸⁶

5.4.3. Espessura íntima-média das artérias carótidas

A EIMC foi avaliada por examinador treinado com um sistema de rastreamento de eco de alta resolução (GE Vivid 7.0, General Electric Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). Dispositivos de ultrassom fornecem medições confiáveis não invasivas relacionadas ao tamanho do lúmen, espessura da parede e presença de ateroma nas grandes artérias. A medida da EIMC tem sido amplamente utilizada como um marcador precoce de alteração na funcionalidade dos vasos sanguíneos.¹⁵

As medidas foram realizadas nas artérias carótidas comuns direita e esquerda 1 cm abaixo da região de bifurcação. A EIMC foi medida no ponto mais espesso, não incluindo placas (consideradas como espessamento maior que 1,2 mm), na parede anterior (proximal), com auxílio de um programa de computador especialmente projetado para este fim.¹²² No mínimo 2 medidas foram realizadas em cada carótida. Após, foi realizada a soma das medidas das espessuras íntima-média das artérias carótidas direita e esquerda; o valor final apresentado corresponde à média das medidas de cada paciente. (Figura 10)

Figura 10. Medida da espessura íntima-media da artéria carótida.



Legenda: Realização da medida da EIMC com cabeçote posicionado de forma não invasiva sobre a artéria carótida com aparelho Vivid 7. Fonte: arquivo pessoal. Exibição autorizada pelo paciente.

5.4.4. Pressão Arterial de Consultório

As aferições de PA de consultório foram realizadas com esfigmomanômetros digitais (modelo HEM – 742, OmronTM) acoplados em manguitos apropriados. Todas as medidas de PA foram realizadas após 5 minutos de repouso na posição sentada. Foram verificadas ao menos 2 medidas de PA com intervalo de um minuto entre elas. Na presença de diferenças de PA > 5 mmHg entre a primeira e a segunda, aferições adicionais foram realizadas e o cálculo da média entre elas foi realizado para apresentação dos valores de PA sistólica e diastólica.¹²³

5.4.5. Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial - MAPA

A Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de 24 horas foi realizada utilizando o dispositivo SpaceLabs[®] (modelo 90207, SpaceLabs Medical, Inc., Snoqualmie, WA) conforme descrito anteriormente.¹²⁴ A cada 10 minutos, uma medida da PA era realizada durante o dia. No período noturno, uma medida de PA era realizada a cada 20 minutos. A atividade, a hora de dormir e o tempo de despertar do sono foram registrados em diários pelos participantes. Os participantes foram instruídos a realizar suas atividades diárias normais e a não mover o braço selecionado durante a aferição.¹²³ PA elevada na MAPA foi definida por ao menos um dos parâmetros (sistólico e/ou diastólico) estivesse presente: média dos valores de PA $\geq 130 \times 80$ mmHg (24horas); $\geq 135 \times 85$ mmHg (vigília); $\geq 120 \times 70$ mmHg (sono).¹²³

5.4.6. Dosagem de Proteína C-reativa

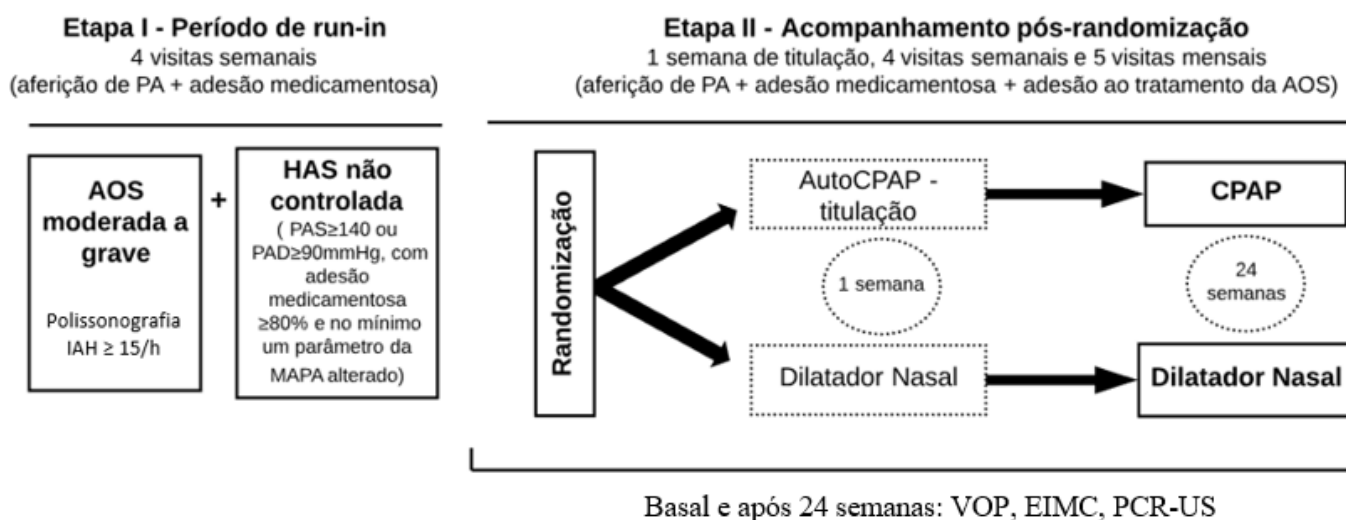
Os participantes foram orientados a comparecer às 7 horas da manhã no Laboratório de Coleta de Sangue do InCor – HCFMUSP, em jejum de 10 a 12 horas. O sangue coletado por técnico treinado do laboratório de coleta de sangue e depositado em

tubo de ensaio seco. A PCR ultrasensível (PCR-US) foi analisada utilizando material do soro sanguíneo pelo método imunonefelométrico com detecção ultrasensível em analisador automatizado modelo BN2 da Siemens®.

5.5. Desenho Experimental

Utilizamos critérios rigorosos para a seleção de pacientes com HAS não controlada determinada pela análise abrangente da PA com medidas de PA de consultório, realização da MAPA, contagem de comprimidos, e exame de polissonografia para confirmação de AOS no período de *run-in* (Etapa I). Após o período de *run-in*, os pacientes eram randomizados e acompanhados por 24 semanas (Etapa II), conforme detalhado na Figura 11.

Figura 11. Desenho do estudo.



Abreviações: AOS=apneia obstrutiva do sono, IAH=índice de apneia e hipopneia, PA=pressão arterial, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, MAPA=monitorização ambulatorial da pressão arterial, CPAP=pressão positiva contínua nas vias aéreas, VOP=velocidade de onda de pulso, EIMC=espessura íntima-média carotídea, PCR-US=proteína C-reativa ultrasensível.

5.6. Etapa I: Período de *run-in*

Todos os pacientes inicialmente selecionados foram acompanhados durante um mês para certificar sua adesão ao tratamento medicamentoso pela contagem de comprimidos, bem como para confirmar HAS não controlada em consultório e pela MAPA; assim como a presença de AOS moderada a grave, pelo exame do sono. Na primeira visita, o paciente era orientado a levar ao centro de pesquisa sua última receita médica e todos os medicamentos de uso para contagem, bem como para receber instruções corretas de uso da droga anti-hipertensiva, estimulando uma adesão mínima de 80%, como previamente descrito.¹²⁵ O participante era orientado ainda a não descartar as cartelas vazias dos medicamentos, que deveriam ser levadas sempre ao centro de pesquisa, juntamente com os comprimidos renascentes, para posterior contagem e tabulação das quantidades. A partir da segunda visita, a adesão ao tratamento medicamentoso era verificada pela contagem e tabulação dos medicamentos em comparação à contagem anterior. Uma planilha em Excel foi preenchida com a quantidade de medicamentos anti-hipertensivos, dosagem e número de dias de tratamento. Este processo foi repetido ao longo de todo acompanhamento do estudo.

A HAS não controlada foi definida por: 1. uso de no mínimo um medicamento anti-hipertensivo em dose habitual; 2. confirmação de boa adesão à terapia pela contagem de comprimidos; 3. PA de consultório elevada ao final do período de run-in (PA sistólica ≥ 140 mmHg OU PA diastólica ≥ 90 mmHg); 4. PA da MAPA elevada com no mínimo um parâmetro anormal (sistólico e/ou diastólico) no período de 24 horas e/ou vigília e/ou sono.¹²³ À seguir, descrevemos detalhadamente cada visita do estudo:

5.6.1. Visita 1

Os critérios de inclusão e exclusão foram verificados e o termo de consentimento livre e esclarecido foi assinado. Os pacientes com HAS não controlada foram submetidos

ao exame físico com aferições de peso, altura e checagem de possíveis comorbidades. Nesta visita, era realizada a primeira contagem de comprimidos e as primeiras aferições de PA de consultório. Após a avaliação clínica, o exame de polissonografia era agendado.

5.6.2. Visita 2

Após aproximadamente 14 dias da visita 1, os pacientes que apresentaram IAH ≥ 15 eventos/hora no exame de polissonografia foram avaliados na visita 2. A primeira checagem da taxa de adesão medicamentosa foi realizada nesta visita, e deveria ser $\geq 80\%$, quando comparada à primeira contagem medicamentosa. As medidas da PA de consultório foram repetidas em todas as visitas para garantir a manutenção da HAS não controlada.

No primeiro mês, os pacientes hipertensos foram acompanhados pela equipe de pesquisa. Com a manutenção da HAS nas medidas de PA de consultório associada à boa adesão ao tratamento medicamentoso, os pacientes eram submetidos ao exame da MAPA de 24 horas.

5.6.3. Visita 3

Após aproximadamente 7 dias da visita 2, a MAPA de 24 horas era realizada. Este exame foi útil para excluir pacientes com PA controlada fora do consultório. Após confirmação da presença de HAS não controlada, com no mínimo um parâmetro alterado de PA geral, vigília ou sono alterados (PAS ou PAD), eram programados os exames para avaliação da rigidez arterial pela VOP, EIMC e coleta de sangue para exame bioquímico de dosagem de PCR-US.

5.6.4. Visita 4 - Randomização

Em torno de 7 dias após a visita 3, as medidas de PA de consultório e a adesão aos medicamentos eram repetidas. Uma vez que o participante mantivesse todos os requisitos e tendo realizado todos os exames estabelecidos, um número aleatório sequencial (começando em 001) foi definido, seguindo sua ordem de entrada no estudo. Os participantes foram aleatoriamente designados para receber terapia com CPAP - grupo CPAP ou dilatador nasal (DN) - grupo controle. A randomização foi realizada por profissional independente, sem ligações com o estudo. A randomização foi estabelecida por um procedimento de minimização, com a finalidade de equilibrar as distribuições do grupo de acordo com o centro participante. Os envelopes com a informação do grupo de randomização eram opacos, selados e numerados, específicos para cada um dos 2 centros. O grupo de randomização era revelado ao paciente e pesquisador no momento da randomização, com a abertura do envelope. Nenhuma alteração nas dosagens anti-hipertensivas era adotada após a randomização.

5.7. Grupos

5.7.1. CPAP

Os participantes randomizados para o grupo CPAP recebem o dispositivo S8 AutoSet II ResMed®. A pressão de tratamento foi determinada pela titulação domiciliar. Os valores das pressões configuradas para titulação variaram de 4,0 cm H₂O a 16,0 cmH₂O. Durante uma semana, o participante randomizado para este grupo dormia utilizando o aparelho em seu domicílio e, após 7 dias, retornava ao centro de pesquisa para verificação de sua adesão ao tratamento com CPAP. A adesão era verificada utilizando o software ResScan™. O valor do percentil 95 de pressão CPAP foi considerado para tratamento e ajustado no CPAP S8 Elite II ResMed®. Uma boa adesão

ao tratamento com o CPAP era considerada quando a média de no mínimo 4 horas de uso diário fosse atingida. Como primeira escolha, foram utilizadas máscaras nasais do modelo Mirage Micro ResMed®. Nos casos em que esse modelo de máscara não fosse bem tolerado, a máscara nasal Wisp Philips® era adaptada. Ou então poderia ser indicada a máscara oronasal Quattro FxResMed®; no entanto, nenhum dos participantes migrou para máscara oronasal. As máscaras foram adaptadas de acordo com as dimensões de faciais e nasais de cada participante.

Figura 12. CPAP modelo S8, ResMed® e máscara nasal Mirage Micro, ResMed®.



5.7.2. Dilatador nasal

Este grupo utilizava fitas de dilatadores nasais (Respire Melhor™, GlaxoSmithKline, Rio de Janeiro, Brasil) nos tamanhos médios ou grandes, dependendo das dimensões nasais do participante. O uso dos dilatadores nasais foi previamente validado pelo nosso grupo, sendo considerado um placebo viável para estudos de AOS

pela ausência de efeitos significativos na gravidade da AOS.¹²⁶ O paciente era instruído a higienizar a superfície nasal externa com sabão e água, e a secar bem a região onde a fita era posicionada. Em seguida, deveria colar a parte adesiva do dilatador nasal (DN) sobre as narinas. O DN permitiu um nível de atenção similar ao paciente do grupo CPAP. Da mesma forma que era realizada a contagem de comprimidos, efetuamos a contagem dos dilatadores nasais. Consideramos uma boa adesão aquela $\geq 80\%$. O DN era fornecido aos pacientes em todas as visitas após randomização.

Figura 13. Dilatador Nasal



Legenda: Dilatador nasal em fita microporosa com tira interna de PVC posicionado sobre o nariz.
Fonte: arquivo pessoal. Exibição autorizada pelo paciente.

5.8. Etapa II: Acompanhamento pós-randomização

5.8.1. Visita 1

Nesta visita, 7 dias após a randomização, a pressão do CPAP era fixada conforme previamente validado.¹²⁷ As verificações de adesão ao CPAP e DN foram iniciadas e o acompanhamento da adesão aos anti-hipertensivos continuava.

5.8.2. Visitas 2 a 5

Todos os participantes realizavam visitas semanais, com intervalo de 7 dias entre as visitas no primeiro mês, para verificar valores de PA, adesão aos anti-hipertensivos e adesão ao CPAP ou DN. Se necessário, recomendações adicionais para o uso apropriado de todos os medicamentos eram realizadas.

5.8.3. Visitas de 6 a 10

A partir da visita 6, as visitas dos participantes no centro de pesquisa passaram a ocorrer mensalmente. Este intervalo de 30 dias entre as visitas permaneceu durante as 20 semanas subsequentes. A monitorização dos valores da PA de consultório, da adesão anti-hipertensiva e da adesão ao CPAP ou ao DN era mantidas. Se necessário, recomendações de reforço para o uso apropriado de todos os medicamentos eram realizadas.

Após a visita 10, passadas as 24 semanas de tratamento, os exames para avaliação da rigidez arterial pela VOP, EIMC, e dosagem de PCR-US foram repetidas.

5.9. Término do estudo

No final do estudo, os pacientes randomizados para o grupo CPAP permaneceram com seus equipamentos. Por razões éticas, os pacientes randomizados para tratamento

com dilatadores nasais também recebem o aparelho de CPAP e receberam acompanhamento adequado para a correta utilização do mesmo.

5.10. Medidas de segurança

A terapia anti-hipertensiva permaneceu inalterada durante todo o estudo. No entanto, se qualquer participante atingisse limites de PAS ou PAD persistentes, acima de 180mmHg ou 110 mmHg, apesar do uso regular das medicações anti-hipertensivas, o mesmo seria excluído do protocolo por razões de segurança; retornando à rotina do serviço para adequação da medicação e controle pressórico.

6. Análise estatística

Os desfechos foram analisados por “intenção de tratar”. O tamanho da amostra foi calculado utilizando a ferramenta on-line OpenEpi (www.openepi.com). Foi considerado um intervalo de confiança bilateral de 95%, com poder de 80%, diferença entre as médias de 1 e desvio padrão de $\pm 1,3$ para o grupo dilatador nasal e $\pm 0,9$ para o grupo CPAP. Chegamos então ao tamanho amostral de 40 participantes, considerando 20 participantes em cada grupo.

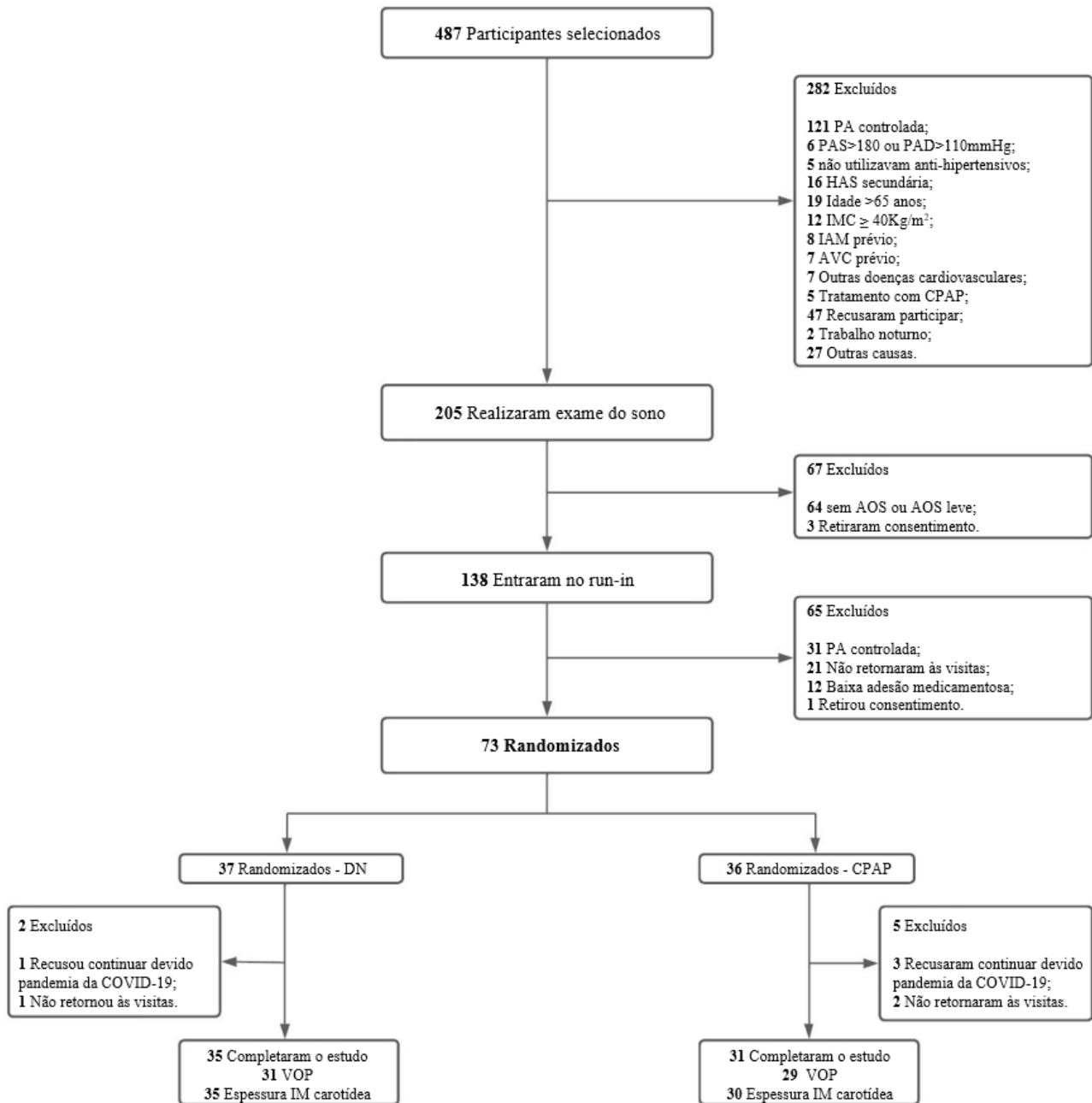
As características basais dos pacientes randomizados de acordo com o grupo designado foram comparadas utilizando testes t não pareados para variáveis contínuas e teste exato de Fisher para variáveis nominais. O GLM de medidas repetidas e o teste t pareado foram utilizados para comparar as diferenças dentro e entre grupos nas variáveis medidas no início e após 24 semanas, quando normalmente distribuídas; e o teste de Friedman e Wilcoxon, quando os dados apresentaram distribuição não normal. As variáveis descritivas foram apresentadas como média (DP) ou mediana (IQ) para variáveis contínuas e número (%) para variáveis categóricas. O coeficiente de correlação de Spearman foi calculado para determinar as relações entre a VOP e as variáveis clínicas. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software R 4.0.5 (R Core Team, 2021), e, os testes foram considerados significativos quando atingido nível $< 5\%$.

7. RESULTADOS

7. Resultados

Um total de 487 pacientes foram selecionados e avaliados; destes, 205 realizaram exame de polissonografia e 138 foram elegíveis para continuar no run-in para confirmação de PA não controlada. Ao final, 73 pacientes foram randomizados e 66 completaram o estudo. Devido as perdas dos pacientes no decorrer do estudo por: não retorno às visitas no centro de pesquisa, e devido à pandemia da covid-19, que inviabilizou a continuação do estudo, um total de 60 e 65 pacientes apresentaram medidas válidas de VOP e EIMC no início e no final do estudo, respectivamente (Figura 14).

Figura 14. Fluxograma do estudo



As características basais pacientes randomizados para DN ou CPAP foram semelhantes. A maioria da amostra foi constituída por obesos de meia idade, predominantemente do sexo masculino, com comorbidades frequentes. No grupo DN, os pacientes eram mais dislipidêmicos e apresentaram EIMC maior. A maioria dos pacientes eram hipertensos estágio I, diagnosticados há 15 anos, em média. Utilizavam em média 3 comprimidos anti-hipertensivos. A porcentagem de adesão ao tratamento da AOS foi maior no grupo DN, porém o tempo de uso do CPAP foi considerável (Tabela 1).

Tabela 1. Características basais demográficas, clínicas e de adesão aos tratamentos dos pacientes randomizados: Geral e separada por grupos.

Variáveis	Geral (n=73)	DN (n=37)	CPAP (n=36)	p-valor
Idade (anos)	54.2 ± 6.8	54.6 ± 6.2	53.8 ± 7.3	0.611
Sexo masculino, n (%)	44/73 (60.3)	21/37 (56.8)	23/36 (63.9)	0.634
Cor/raça				
Branco, n (%)	43/73 (58.9)	22/37 (59.5)	21/36 (58.3)	0.708
Preto, n (%)	22/73 (30.1)	12/37 (32.4)	10/36 (27.8)	
Pardo, n (%)	8/73 (11.0)	3/37 (8.1)	5/36 (13.9)	
Índice de massa corpórea, Kg/m ²	32.9 ± 3.4	33.1 ± 3.7	32.7 ± 3.2	0.554
Tabagismo atual, n (%)	2/73 (2.7)	2/37 (5.4)	0/36 (0)	0.493
Ex-tabagista, n (%)	29/73 (39.7)	15/37 (40.5)	14/36 (38.9)	1.000
Dislipidemia, n (%)	43/73 (58.9)	27/37 (73.0)	16/36 (44.4)	0.018*
Diabetes Mellitus, n (%)	36/73 (49.3)	20/37 (54.1)	16/36 (44.4)	0.486
Número de anti-hipertensivos	3±2	3±2	3±2	0.805
<i>Varáveis vasculares e bioquímica</i>				
Tempo de HAS, anos	14.9 ± 8.7	15.7 ± 8.7	14.1 ± 8.7	0.422
PAS de consultório, mmHg	155 ± 16	154 ± 17	155 ± 15	0.703
PAD de consultório, mmHg	97 ± 11	95 ± 12	98 ± 11	0.196
Frequência cardíaca, rpm	75 ± 13	75 ± 12	75 ± 14	0.922
EIMC, mm	0.74 ± 0.10	0.74 ± 0.10	0.69 ± 0.10	0.021*
VOP, m/s	9.1 ± 1.4	9.0 ± 1.5	9.1 ± 1.3	0.941
PCR-US, mg/dL	0.3 [0.1; 0.6]	0.3 [0.1; 0.6]	0.3 [0.1; 0.5]	0.928
<i>Dados do sono</i>				
IAH, eventos/hora	46.9 ± 25.2	41.8 ± 27.8	52.1 ± 21.3	0.078
Saturação de oxigênio média, %	92.4 ± 2.3	92.5 ± 2.6	92.3 ± 2.0	0.816
Saturação de oxigênio mínima, %	76.0 ± 8.7	77.2 ± 8.8	74.8 ± 8.6	0.253
TS<90, %	6.2 [2.4; 22.0]	4.2 [2.0; 22.6]	6.8 [4.0; 20.8]	0.337
Latência do sono, minutos	7.0 [4.3; 13.2]	7.4 [4.5; 12.8]	6.4 [3.1; 13.7]	0.895
Tempo total de sono, minutos	369.1 ± 53.4	363.2 ± 61.5	374.6 ± 44.9	0.392
N1, %	15.9 [11.4; 29.9]	15.7 [10.0; 27.0]	18.6 [13.6; 31.9]	0.383
N2, %	45.6 ± 11.7	46.3 ± 12.1	45.0 ± 11.5	0.649
N3, %	14.4 ± 9.5	14.1 ± 9.0	14.7 ± 10.0	0.804
REM, %	16.8 ± 7.1	16.6 ± 7.4	17.0 ± 6.9	0.827
Despertares, eventos/hora	10.8 [7.2; 23.5]	13.9 [7.8; 21.5]	10.5 [6.4; 29.0]	0.651
<i>Adesão ao tratamento</i>				
Tempo de uso do CPAP, hora	-	-	5:55 ± 1:22	-
Adesão ao tratamento da AOS, %	88.8 ± 18.6	98.9 ± 12.4	78.4 ± 18.3	0.001*
Adesão aos anti-hipertensivos, %	95.7 ± 8.4	96.4 ± 8.2	94.9 ± 8.7	0.454

Abreviações: DN=dilatador nasal, CPAP= pressão positiva contínua nas vias aéreas, HAS=hipertensão arterial sistêmica, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, EIMC=espessura íntima-média carotídea, VOP=velocidade de onda de pulso, PCR-US=proteína C-reativa ultrasensível, IAH= índice de apneia e hipopneia, TS=tempo de sono, REM=movimento rápido de olhos, AOS=apneia obstrutiva do sono. *diferença estatisticamente significativa.

Não houve alteração das medidas de PA sistólica e PA diastólica de consultório no grupo DN; entretanto, reduziram significativamente no grupo CPAP. Em contraste, não houve alteração significativa nas medidas da MAPA de 24 horas entre os grupos. Houve uma redução da PAD de 24 horas e vigília no grupo DN após 24 semanas. (Tabela 2).

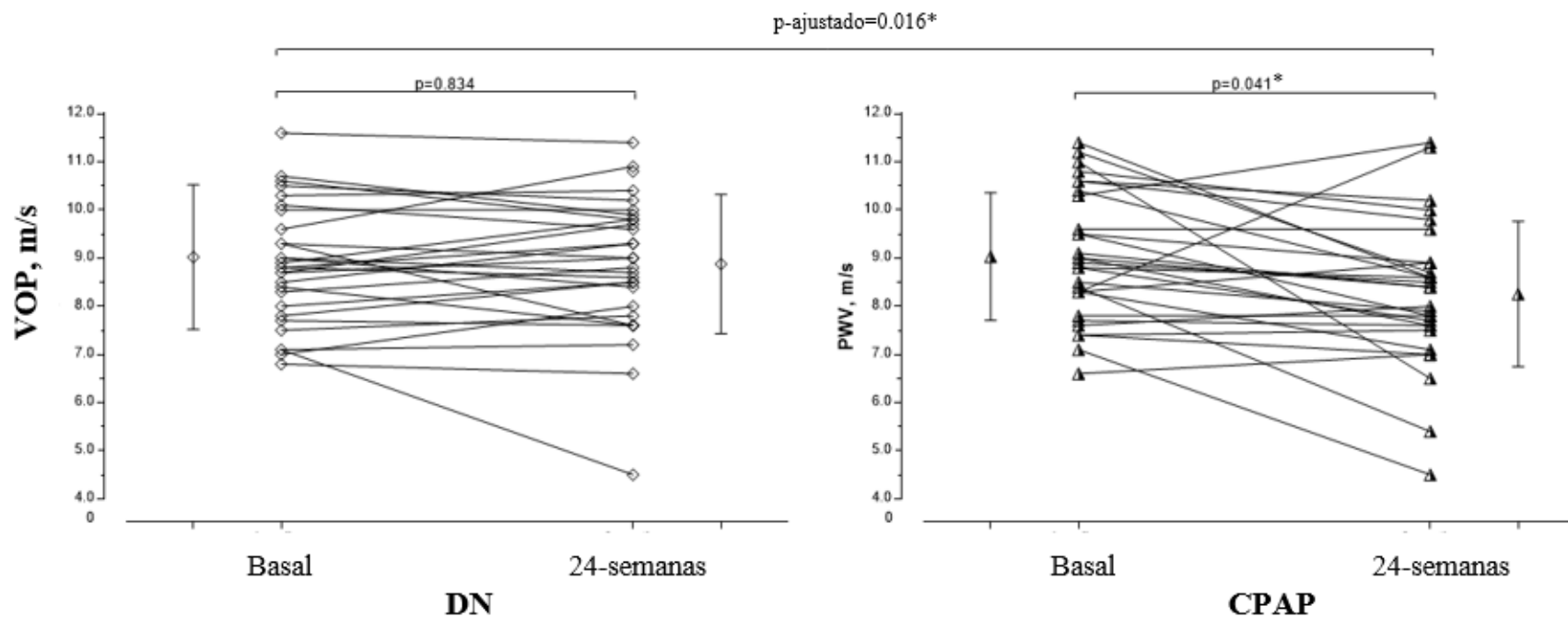
Tabela 2. Efeito de 24 semanas de tratamento na pressão arterial de consultório, na frequência cardíaca de consultório e na monitorização ambulatorial da pressão arterial.

	DN				CPAP				p-ajustado
	Basal	24 semanas	Δ	p-valor	Basal	24 semanas	Δ	p-valor	
<i>Medidas de consultório</i>			(n=35)		(n=31)				
PAS, mmHg	152 [143; 161]	151 [141; 165]	-2 (-14;12)	0.742	147 [144; 161]	138 [130; 147]	-10 (-22; 4)	<0.001	0.002*
PAD, mmHg	91±9	92±9	0.2±10	0.928	93±10	85±11	-7±9	0.007	0.002*
FC, bpm	73±12	73±12	-0.3±11	0.931	75±14	73±14	-2.0±14.37	0.579	0.728
<i>Medidas da MAPA(n=34)</i>			(n=29)						
PAS 24-horas, mmHg	143 ± 11	140 ± 15	-3 ± 11	0.134	142 ± 12	139 ± 17	-3 ± 12	0.166	0.908
PAD 24-horas, mmHg	90 ± 9	86 ± 10	-4 ± 8	0.019	89 ± 8	86 ± 10	-3 ± 8	0.107	0.727
PAS vigília, mmHg	145 ± 11	144 ± 14	-1 ± 11	0.139	145 ± 13	141 ± 16	-4 ± 12	0.110	0.727
PAD vigília, mmHg	92 ± 9	88 ± 10	-4 ± 8	0.012	91 ± 9	88 ± 10	-3 ± 9	0.070	0.863
PAS sono, mmHg	132 ± 13	131 ± 16	-1 ± 15	0.489	133 ± 15	131 ± 20	-2 ± 14	0.290	0.815
PAD sono, mmHg	79 ± 10	77 ± 11	-2 ± 11	0.226	79 ± 9	78 ± 12	-1 ± 9	0.431	0.709

Abreviações DN=dilatador nasal, CPAP= pressão positiva contínua na via aérea superior, PAS=pressão arterial sistólica, PAD=pressão arterial diastólica, FC=frequência cardíaca, Δ=delta. *Diferença estatisticamente significativa.

Não foi observada modificação estatisticamente significativa da VOP no grupo DN, entretanto, houve uma redução significativa da VOP no grupo CPAP (Figura 1). Já a EIMC não foi significativamente alterada ao longo do estudo tanto no grupo DN quanto no grupo CPAP (Figura 2).

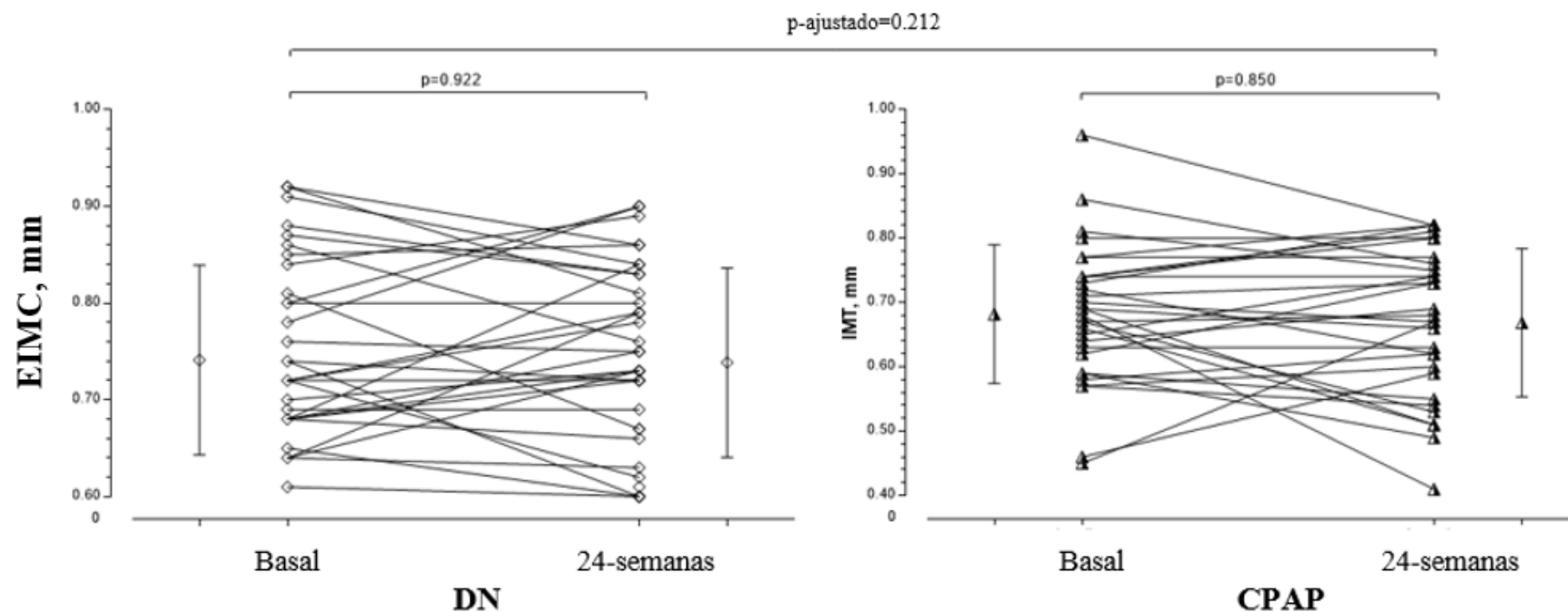
Gráfico 1. Efeito de 24 semanas de tratamento na velocidade de onda de pulso de acordo com os grupos.



Abreviações: VOP=velocidade de onda de pulso, DN=dilatador nasal, CPAP= pressão positiva contínua na via aérea. * Diferença estatisticamente significativa.

A VOP no início e no final do estudo foi de $9.07\text{m/s} \pm 1.51\text{m/s}$ e $8.99\text{m/s} \pm 1.36\text{m/s}$; não apresentando mudança significativa; $\Delta(\text{delta}) = -0.08\text{m/s} \pm 0.93\text{m/s}$, $n=30$, $p=0.834$ no grupo NDS. Em contraste, no grupo CPAP, a VOP no início e após 24 semanas foi de $9.03\text{ m/s} \pm 1.33\text{ m/s}$ e $8.25\text{ m/s} \pm 1.51\text{ m/s}$; $\Delta = -0.78\text{m/s} \pm 1.43\text{m/s}$, $n=29$, $p=0,041$. Houve diferença estatisticamente significativa no comportamento do grupo CPAP em comparação com grupo DN. Para a análise entre os grupos, foi realizado um ajuste, a fim de controlar o efeito de regressão à média dos valores basais para os valores de 24 semanas (p-valor ajustado). O p-valor não ajustado apresentou resultados semelhantes.

Gráfico 2. Efeito de 24 semanas de tratamento na espessura íntima-média carotídea de acordo com os grupos.



Abreviações: EIMC=espessura íntima-média carotídea, DN=dilatador nasal, CPAP= pressão positiva contínua na via aérea.

A EIMC no grupo DN no início e no final do estudo foi de $0.74\text{mm} \pm 0.10\text{mm}$ e $0.74\text{mm} \pm 0.10\text{mm}$; $\Delta = 0\text{mm} \pm 0.09$, $n=35$, $p=0.922$. A EIMC carotídea no grupo CPAP foi de $0.68\text{mm} \pm 0.11\text{mm}$ e $0.67\text{mm} \pm 0.10\text{mm}$; $\Delta = -0.01\text{mm} \pm 0.09$, $n=30$, $p=0.850$ no grupo CPAP. Não houve diferença estatisticamente significativa no comportamento dos grupos. Para a análise entre os grupos, foi realizado um ajuste, a fim de controlar o efeito de regressão à média dos valores basais para os valores de 24 semanas (p-valor ajustado). O p-valor não ajustado apresentou resultados semelhantes.

Os efeitos do DN e do CPAP na PCR-US foram semelhantes ($p^{\text{ajustado}}=0,607$). A PCR-US basal vs. ao final do estudo não apresentou mudanças significativas nos grupos DN (n=31) e CPAP (n=27); seus valores foram de 0,24 [0,12; 0,61] vs. 0,36 [0,14; 0,71] $p=0,578$ no grupo DN e 0,35 [0,14; 0,52] vs. 0,25 [0,14; 0,73], $p=0,923$ no grupo CPAP.

Avaliamos se haveria uma correlação da alteração da VOP com as alterações das medidas de PA de consultório; e não houve correlação: Δ PAS ($r=0,235$, $p=0,211$) e Δ PAD ($r=0,205$, $p=0,278$) no grupo DN, assim como no grupo CPAP Δ PAS ($r=0,277$, $p=0,144$) e Δ DBP ($r=0,344$, $p=0,068$). Avaliamos também se haveria uma correlação da alteração da VOP com as horas de uso do CPAP; e não houve correlação ($r=-0,070$, $p=0,720$).

8. DISCUSSÃO

8. Discussão

Este estudo foi um ensaio clínico controlado randomizado com 24 semanas de seguimento, desenhado para avaliar os efeitos do tratamento com CPAP na rigidez arterial. Estudos anteriores mostraram resultados variáveis.¹²⁸⁻¹³⁰ É importante salientar que o nosso estudo possui um desenho único. Estudamos pacientes com AOS moderada a grave e HAS não controlada. Além disso, os pacientes foram submetidos a um período de um mês de *run-in*, onde eram realizadas contagem de comprimidos para verificar a adesão ao tratamento anti-hipertensivo de forma sistemática. Mostramos que o tratamento com CPAP foi eficaz na redução da rigidez arterial, resultando em uma queda média da VOP de 8,6%. Os resultados foram cuidadosamente ajustados para valores basais como variáveis explicativas. A redução da VOP não se correlacionou com as alterações da PA e com as horas de uso do CPAP. Além disso, não mostramos modificação na PCR-US e na EIMC.

A rigidez arterial é um parâmetro importante para a avaliação do risco de doença cardiovascular. O método padrão-ouro para mensuração da rigidez arterial é a medida não-invasiva da VOP carotídea-femoral, devido a sua relativa facilidade de determinação, bem como a sua confiabilidade. Evidências substanciais demonstraram associação entre a VOP e a incidência de doença cardiovascular, independentemente dos fatores de risco tradicionais em diversas populações.⁸⁸

Por outro lado, a AOS é um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares devido múltiplos seus mecanismos; embora esses mecanismos não estejam completamente compreendidos.¹³¹ No geral, os efeitos do tratamento da AOS com CPAP na PA são modestos.⁹⁴ No estudo MORPHEOS, bem como no presente sub estudo, as alterações na PA de consultório foram relevantes (-10mmHg e -7 mmHg, para PA sistólica e diastólica, respectivamente). No entanto, verificamos que o CPAP não

promoveu alterações significativas na MAPA. Em contraste, a magnitude do efeito do tratamento da AOS com CPAP na VOP observada em nosso estudo (-0,78 m/s) é relevante para a redução do risco cardiovascular. Por exemplo, um estudo avaliou 8.450 pacientes categorizados em 4 grupos de acordo com a atribuição (PAS <120mmHg ou PAS <140mmHg) e padrão de resposta (respondedores ou não respondedores). Indivíduos cuja VOP respondeu ao tratamento anti-hipertensivo após 12 meses ($\Delta VOP \leq 0,15$ m/s), tiveram um risco de morte 42% menor em comparação com não respondedores, independente de reduções da PAS.¹¹⁶

Os efeitos do tratamento com CPAP na VOP reportados na literatura são variáveis. Por exemplo, uma meta-análise recente encontrou 9 ensaios clínicos randomizados que avaliaram marcadores de rigidez arterial, dos quais 6 estudos avaliaram a VOP em um total de 166 pacientes. Esta meta-análise mostrou que o tratamento da AOS com CPAP, por um período que variou de três semanas a 6 meses, reduziu a VOP em média em -0,57m/s.¹³² No entanto, esses estudos incluíram pacientes com e sem HAS, e além disso, a variabilidade dos dados foi elevada (IC95% -1.02;-0.12).¹³²

Em nosso estudo, a redução da VOP foi numericamente maior (-0,78m/s), talvez porque tenhamos traçado como alvo uma população com HAS não controlada, e porque realizamos um monitoramento rigoroso da medicação anti-hipertensiva pela contagem de comprimidos. Nossos resultados estão de acordo com Shim e colaboradores,¹³³ que demonstraram uma redução de -0,80m/s na VOP após 3 meses de tratamento com CPAP. No entanto, a população foi mista e incluiu pacientes com e sem hipertensão.¹³³

Nossos resultados também estão alinhados com um estudo randomizado menor (n=34), que mostrou uma redução da VOP de -0,70 m/s em pacientes com AOS e HAS resistente.¹³⁴ Entretanto, alguns estudos não mostraram efeitos significativos do CPAP na VOP.^{109,135} Por exemplo, Cardoso e colaboradores¹³⁵ não mostraram redução

significativa da VOP em um estudo randomizado de 125 pacientes com AOS e HAS resistente. Especulamos que a ausência de contagem de comprimidos no estudo de Cardoso pode ter aumentado a variabilidade dos resultados, o que pode ter contribuído para obtenção do resultado neutro do CPAP na VOP.

Estudos transversais descobriram que a AOS está independentemente associada ao aumento da EIMC em uma relação dose-resposta. Além disso, o aumento da EIMC está associado à inflamação e dislipidemia, sugerindo que este pode ser um mecanismo que interliga a AOS e a elevação da EIMC.¹³⁶ Essa interpretação está de acordo com a visão de que o aumento da EIMC representa um mecanismo adaptativo frente a um aumento da sobrecarga arterial, desencadeando uma resposta inflamatória, que pode estimular a proliferação de células musculares lisas e deposição de colágeno.¹³⁶

Estudos anteriores mostraram que pacientes com AOS têm níveis aumentados do marcador inflamatório PCR-US e catecolaminas. Além disso, o nível de PCR-US tende a aumentar em paralelo à gravidade da AOS.¹³⁶ Embora os estudos de associação tenham sido geralmente positivos, os estudos de tratamento apresentaram resultados variáveis. Em nosso estudo, não houve redução da PCR-US. Também não encontramos mudança significativa na EIMC após 24 semanas de CPAP. Nossos resultados estão em concordância com um recente estudo randomizado de pacientes com síndrome metabólica, onde não foi observado de um efeito significativo na PCR após 6 meses de tratamento da AOS com CPAP.¹³⁷ Da mesma forma, um outro estudo randomizado menor, que avaliou a EIMC em 42 pacientes com obesidade e AOS grave durante um programa de perda de peso, não encontrou diferença significativa na redução da EIMC no grupo CPAP durante as avaliações de 3 e 12 meses.¹³⁸

Em contraste, um estudo anterior do nosso grupo com AOS grave mostrou que o tratamento eficaz da AOS melhorou significativamente a EIMC.¹⁶ Especulamos que os

efeitos do tratamento da AOS na EIMC são amplamente dependentes das condições basais da população. Estudamos pacientes com HAS de longa duração, e essa população pode necessitar de períodos mais longos de acompanhamento para exibir alterações na EIMC. Por exemplo, uma meta-análise apontou que as alterações da EIMC podem ocorrer em pacientes com índices de gravidade da AOS elevados, e que estejam em tratamento com CPAP por um período superior a 6 meses.¹³⁹

O estudo atual tem diversos pontos fortes e limitações. Inicialmente houve um desequilíbrio entre os grupos com relação à dislipidemia e à EIMC. No entanto, este estudo randomizado foi projetado para avaliar o impacto do tratamento com CPAP, e é pouco provável que essas pequenas diferenças na randomização tenham influenciado nossos resultados. Ao contrário da maioria dos estudos da área, realizamos contagem de comprimidos de anti-hipertensivo. Um programa local de contagem de comprimidos durante o tratamento é altamente desejável.¹²⁵ Além disso, existem evidências de que a adesão ao tratamento é afetada negativamente pela complexidade do regime de tratamento prescrito. Em um estudo recente, a adesão ao tratamento foi fortemente influenciada pelo número de pílulas que um paciente recebeu para o tratamento da HAS.¹⁴⁰ Righ e colaboradores¹⁴¹ indicaram que pacientes com alto risco de AOS são mais frequentemente não aderentes aos anti-hipertensivos e que a sonolência excessiva diurna pode afetar a adesão medicamentosa. O tratamento da AOS com CPAP resulta em redução relevante da rigidez arterial independente da PA. Esses resultados destacam os efeitos benéficos pleiotrópicos do tratamento da AOS no sistema cardiovascular.

9. Limitações

Conforme citamos anteriormente, houve um desequilíbrio entre os grupos com relação à dislipidemia e à EIMC na fase inicial do estudo, mas que podem não representar maiores problemas após processo de randomização.

Por razões éticas, somente pacientes hipertensos sob tratamento anti-hipertensivo regular foram recrutados. Esta opção impede qualquer conclusão sobre os efeitos do tratamento da AOS em pacientes com pressão arterial elevada nunca tratados. No entanto, os medicamentos anti-hipertensivos permaneceram inalterados durante o acompanhamento (exceto se ultrapassados os limites de segurança descritos anteriormente).

Com relação à adesão medicamentosa, não existe um método viável ideal para comprovar o uso adequado de medicamentos na prática clínica. A contagem de comprimidos é amplamente aceita e utilizada em diversos estudos, entretanto, consideramos que os pacientes podem omitir informações durante o acompanhamento.

As perdas de pacientes devido desistências e não retorno às visitas durante o período de pandemia da covid-19 interromperam a finalização das avaliações em alguns pacientes previamente randomizados. No entanto, essas perdas não impactaram negativamente nos resultados finais, visto que ultrapassamos o número amostral inicialmente calculado.

10. CONCLUSÃO

10. Conclusão

Em conclusão, nosso estudo randomizado revelou que o tratamento de 24 semanas de pacientes com AOS moderada a grave e hipertensão não controlada com CPAP promove diminuição significativa da rigidez arterial, mas não da EIMC e da inflamação medida através da PCR-US.

11. Anexo

Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE):

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA – Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com pressão positiva contínua nas vias aéreas na rigidez arterial em pacientes com hipertensão arterial não controlada

Pesquisador principal – Professor Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

Departamento/Instituto: Pneumologia / Instituto do Coração InCor-HCFMUSP

Pesquisadora Executante: Fernanda Carolina Silva Guimarães Cruz

Departamento/Instituto: Pneumologia / Instituto do Coração InCor-HCFMUSP

1 – O (A) senhor (a) é portador de hipertensão arterial (pressão alta) que precisa de várias medicações. A Apneia do Sono é comum em pacientes com hipertensão arterial e é mais comum nas pessoas que roncam à noite. Por este motivo, estamos convidando o (a) Sr.(a) para participar desta pesquisa para avaliar, identificar e tratar a apneia do sono em pacientes com pressão alta não controlada e verificar os efeitos do tratamento da apneia sobre a pressão.

2 – O (A) senhor (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar dessa pesquisa. Se o (a) senhor (a) concordar em participar, faremos um acompanhamento mensal para verificar se você está tomando os remédios corretamente. Verificaremos os resultados dos últimos exames que o(a) senhor(a) fez para identificar a presença de pressão alta com um aparelho que ficou no seu braço um dia e uma noite inteira (24 horas) medindo a sua pressão. Verificaremos o resultado de também do exame de Ecocardiograma, que é um ultrassom do coração; além do resultado de seu último exame de sangue. Ambos estão em prontuário e foram realizados em menos de 01 ano.

3 – Além da utilização dos dados destes exames realizados, neste estudo, serão feitos exames adicionais de medida da espessura da carótida (vista pelo exame de

Rubrica do Pesquisador _____
Rubrica do Participante _____

ultrassonografia de alguns vasos na região do pescoço, chamados de artérias carótidas). Será realizado também o exame para verificação da velocidade de onda de pulso (pelo posicionamento de um aparelho sensível a pressão na região de pescoço e virilha de maneira não invasiva). E também o exame de bioimpedância, no qual o (a) senhor (a) deverá estar de jejum no dia de sua realização. Neste exame será avaliada a quantidade de massa muscular, gordura e distribuição dos líquidos corporais.

4 – Para verificar o seu sono, faremos 2 monitorizações do sono na mesma noite. A monitorização do sono é um exame de rotina e não é um exame que dói, mas pode atrapalhar um pouco o seu sono, pois são colocados eletrodos (semelhante ao quando se faz um eletrocardiograma) para saber como é o seu sono. Esta monitorização do sono será essencial para saber se o (a) senhor (a) tem a Apneia do Sono. Se o (a) senhor (a) tiver apneia do sono faremos um "sorteio" entre dois tratamentos que vamos comparar. Um dos tratamentos é uma máscara e outro é um dilatador nasal. A máscara fica no rosto (chamada CPAP) é ligada através de uma mangueira a um compressor de ar. O CPAP é o tratamento mais conhecido e usado para tratar a apneia do sono. O dilatador nasal parece um esparadrapo grudado no nariz que aumenta a passagem de ar pelo nariz. O tratamento sorteado terá que ser feito todas as noites durante os seis meses do estudo e terá um acompanhamento uma vez por semana no primeiro mês e depois uma vez por mês até completar 6 meses para verificar suas medicações e o seu tratamento da apneia do sono que vai ser com a máscara ou com o dilatador nasal;

5 – O maior desconforto será a necessidade de voltar várias vezes para fazer as monitorizações do sono e acompanhamento da pressão arterial. Não há qualquer obrigatoriedade na participação neste estudo. Da mesma forma, a qualquer momento o senhor (a) poderá deixar de participar do estudo, sem que isto traga qualquer prejuízo à continuidade do seu atendimento. Os riscos dos estudos do sono são praticamente inexistentes, já que o exame do sono é amplamente utilizado e testado. Além disto, contará com a ajuda para quaisquer esclarecimentos por parte da equipe Médica do estudo;

6 – Acreditamos que o tratamento da apneia do sono pode melhorar o controle da pressão arterial. Ao final dos 6 meses do estudo, o senhor (a) terá direito a receber tratamento para apneia do sono sem qualquer custo;

7– O (a) senhor (a) tem garantia de acesso, em qualquer etapa do estudo, aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas.

Rubrica do Pesquisador _____
Rubrica do Participante _____

- 8 – É garantida a liberdade da retirada de seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;
- 9 – Todas as informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;
- 10 – O (A) senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;
- 11 – Não há despesas pessoais para você em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação, entretanto, se a participação no estudo trouxer algum prejuízo à saúde do participante há garantia de assistência médica imediata e completa, de forma gratuita. Os participantes do estudo serão indenizados pelos eventuais danos decorrentes da pesquisa;
- 12 – O pesquisador se compromete a utilizar os dados e materiais coletados somente para fins científicos, e caso sejam necessárias futuras pesquisas, novo consentimento será pedido ao (a) senhor (a), e estas somente serão realizadas com a aprovação do sistema CEP.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de dúvidas. O principal investigador é o Professor. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – Pinheiros, São Paulo – SP, 05403-900. Telefone (11) 2661-4003. Se o (a) senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 255 – 5º andar – Telefone (11) 2661-1548, (11) 2661-1549 ou (11) 2661-7585; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo "Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com pressão positiva contínua nas vias aéreas na rigidez arterial em pacientes com hipertensão arterial não controlada". Eu discuti as informações acima com os pesquisadores Fernanda Carolina Silva Guimarães Cruz / Dr. Geraldo Lorenzi-Filho / Dr. Luciano Ferreira Drager, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que

Rubrica do Pesquisador _____
Rubrica do Participante _____

tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço, e assino este termo de consentimento e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.

Assinatura do participante /representante legal -----Data

__/__/__

Assinatura do responsável pelo estudo ----- Data

__/__/__

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

2. RESPONSÁVEL LEGAL.....
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F DATA
 NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

Rubrica do Pesquisador _____
 Rubrica do Participante _____

12. REFERÊNCIAS

12. Referências

1. Sleep – Related Breathing Disorders in Adults : Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. *Sleep*. 1999;22(5):667–89.
2. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Friederich Murray C, Iber C, et al. Portable Recording in the Assessment of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 1994;17(4):378–92.
3. Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-filho G, Drager LF. Recent Advances of the Impact of Obstructive Sleep Apnea on Systemic Hypertension. *Arq Bras Cardiol*. 2011;97(2):40–7.
4. Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care*. 2010;55(9):1155–67.
5. Ayas NT, Hirsch AAJ, Laher I, Bradley TD, Malhotra A, Polotsky VY, et al. New frontiers in obstructive sleep apnoea. *Clin Sci*. 2014;127(4):209–16.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–5.
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA BL. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441–6.
8. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310–8.
9. Drager LF, McEvoy R, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: Lessons from Recent Trials and Need for Team Science. *Circulation*. 2017;131(19):1840–50.

10. Nieto FJ, Peppard PE, Young T, Finn L, Hla KM, Farré R. Sleep-disordered Breathing and Cancer Mortality. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(2):190–4.
11. Freitas LS, Silveira AC, Martins FC, Costa-Hong V, Lebkuchen A, Cardozo KHM, et al. Severe obstructive sleep apnea is associated with circulating microRNAs related to heart failure, myocardial ischemia, and cancer proliferation. *Sleep Breath.* 2020 Dec 3;24(4):1463–72.
12. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, et al. An official american thoracic society research statement: Impact of mild obstructive sleep apnea in adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(9):e37–54.
13. Lorenzi-Filho G DL. Is the cardiovascular system the primary target of obstructive sleep apnea? *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178:892–3.
14. Drager LF, Polotsky VY L-FG. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest.* 2011;140:534–42.
15. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM L-FG. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:613–8.
16. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM L-FG. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:706–12.
17. Costa LE, Uchôa CHG, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart.* 2015;101:1288–92.
18. Sjöström C, Lindberg E, Elmasry A, Hägg A, Svärdsudd K JC. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax.*

- 2002;57:602–7.
19. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL PE. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest.* 1997;99(1):106–9.
 20. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC 3rd UT. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension.* 1992;19:555–61.
 21. Peppard PE, Young T, Palta M SJ. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378–84.
 22. Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):61–72.
 23. Somers VK, Dyken ME, Clary MP AF. Sympathetic neural mechanisms in Obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897–904.
 24. Hall AB, Ziadi MC, Leech JA, Chen S-Y, Burwash IG, Renaud J, et al. Effects of short-term continuous positive airway pressure on myocardial sympathetic nerve function and energetics in patients with heart failure and obstructive sleep apnea: a randomized study. *Circulation.* 2014;130(11):892–901.
 25. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:1671–8.
 26. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM L-FG. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007;131:1379–86.
 27. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O’Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M SE. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122:352–60.

28. Krieger EM, Lopes HF, Bortolotto LA, Consolim-Colombo FM, Giorgi DMA, Lima JJG, et al. Hipertensão arterial - bases fisiopatológicas e prática clínica. São Paulo: Editora Atheneu; 2013.
29. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.*;39(33):3021–104.
30. Malachias MVB, Souza WKSB, Plavnik FL, Rodrigues CIS, Brandão AA, Neves MFT, Bortolotto LA, Franco RJS, Poli-de-Figueiredo CE, Jardim PCBV, Amodeo C, Barbosa ECD, Koch V, Gomes MAM, Paula RB, Póvoa RMS, Colombo FC, Ferreira Filho S, Miranda RD, Machado CA MJH. 7th Brazilian Guideline of Arterial Hypertension. *Arq Bras Cardiol.* 2016;107(3):1–83.
31. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19·1 million participants. *Lancet.* 2017;389:37–55.
32. Kearney PM, Whelton M RK et al. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–23.
33. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol.* 2010;95(1):1–51.
34. Ezzati M, Lopez AD, Rodgers A, Vander Hoorn S MC. Selected major risk factors and global and regional burden of disease. *Lancet.* 2002;360:1374–1360.
35. Staessen JA, Wang J, Bianchi G BW. Essential hypertension. *Lancet.* 2003;361:1629–41.
36. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection,

- Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42(6):1206–52.
37. Neal B MS. An overview of 37 randomised trials of blood pressure lowering agents among 270,000 individuals. World Health Organization-International Society of Hypertension Blood Pressure Lowering Treatment Trialists Collaboration. *Clin Exp Hypertens*. 1999;21:517–29.
38. Ostchega Y, Dillon CF, Hughes JP, Carroll M YS. Trends in Hypertension Prevalence, Awareness, Treatment, and Control in Older U.S. Adults: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1988 to 2004. *J Am Geriatr Soc*. 2007;55:1056–65.
39. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. The JNC 7 Report. *JAMA*. 2003;289:2560–72.
40. Whelton PK. 2017 ACC / AHA / AAPA / ABC / ACPM / AGS / APhA / ASH / ASPC / NMA / PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults. *Hypertension*. 2017;1:54–5.
41. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension*. 2008;51(6):1403–19.
42. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, et al. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135–9.
43. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, De Paula LKG, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–7.

44. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001;19:2271–7.
45. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC FF. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007;132:1858–62.
46. Cooper VL, Bowker CM, Pearson SB, Elliott MW, Hainsworth R. Effects of simulated obstructive sleep apnoea on the human carotid baroreceptor-vascular resistance reflex. *J Physiol*. 2004;557(3):1055–65.
47. Abboud F, Kumar R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest*. 2014;124(4):1454–7.
48. Genta-Pereira DC, Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Sleep Disturbances and Resistant Hypertension: Association or Causality? *Curr Hypertens Rep*. 2014;16(8):459.
49. Svatikova A, Olson LJ, Wolk R, Phillips BG, Adachi T, Schwartz GL, et al. Obstructive sleep apnea and aldosterone. *Sleep*. 2009;32(12):1589–92.
50. Safar ME. Arterial stiffness as a risk factor for clinical hypertension. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(2):97–105.
51. Chen Y, Shen F, Liu J, Yang GY. Arterial stiffness and stroke: De-stiffening strategy, a therapeutic target for stroke. *Stroke Vasc Neurol*. 2017;2(2):65–72.
52. Caro C, Shen F, Liu J, Yang G. The Mechanics of the Circulation. *J Fluid Mech*. 1979;90(04):794–7.
53. Saatchi S, Wanchoo N, Azuma J, Smith SJ, Tsao PS, Yock PG, et al. The use of Immunofluorescent Array Tomography to study the three-dimensional microstructure of murine blood vessels. *Cell Mol Bioeng*. 2011;4(2):311–23.

54. Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107(22):2864–9.
55. Wagenseil JE, Mecham RP. Elastin in Large Artery Stiffness and Hypertension. *J Cardiovasc Transl Res*. 2012;5(3):264–73. A
56. Maedeker JA, Stoka K V., Bhayani SA, Gardner WS, Bennett L, Procknow JD, et al. Hypertension and decreased aortic compliance due to reduced elastin amounts do not increase atherosclerotic plaque accumulation in *Ldlr*^{-/-} mice. *Atherosclerosis*. 2016;249:22–9.
57. Levy BI, Benessiano J, Poitevin P, Safar ME. Endothelium-dependent mechanical properties of carotid artery in WKY and SHR. Role of angiotensin converting enzyme inhibition. *Circ Res*. 1990;66:321–8.
58. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: Implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol*. 2005;568(2):357–69.
59. Duivenvoorden R, VanBavel E, De Groot E, Stroes ESG, Disselhorst JA, Hutten BA, et al. Endothelial shear stress a critical determinant of arterial remodeling and arterial stiffness in humans-A carotid 3.0-T MRI study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3:578–85.
60. Gunnett CA, Lund DD, McDowell AK, Faraci FM, Heistad DD. Mechanisms of inducible nitric oxide synthase-mediated vascular dysfunction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(8):1617–22.
61. Lichtenstein O, Safar ME, Mathieu E, Poitevin P, Levy BI. Static and dynamic mechanical properties of the carotid artery from normotensive and hypertensive rats. *Hypertension*. 1998;32(2):346–50.

62. Wilkinson IB, Qasem A, McEniery CM, Webb DJ, Avolio AP, Cockcroft JR. Nitric oxide regulates local arterial distensibility in vivo. *Circulation*. 2002;105(2):213–7.
63. Jain S, Khera R, Corrales–Medina VF, Townsend RR, Chirinos JA. “Inflammation and arterial stiffness in humans.” *Atherosclerosis*. 2014;237(2):381–90.
64. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Their Interaction on Arterial Stiffness and Heart Remodeling. *Chest*. 2007;131(5):1379–86.
65. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2001;102:2607–10.
66. Náchter M, Farré R, Montserrat JM, Torres M, Navajas D, Bulbena O, et al. Biological consequences of oxygen desaturation and respiratory effort in an acute animal model of obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Med*. 2009;10:892–7.
67. Barceló A, Barbé F, de la Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J*. 2006;27(4):756–60.
68. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: A key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax*. 2009;64:631–6.
69. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M YT. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee,

- Council on . J Am Coll Cardiol. 2008;52:686–717.
70. Bradley TD FJ. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. Lancet. 2009;373:82–93.
71. Drager L, Togeiro S, Vsevolod Y, Polotsky V, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):569–76.
72. Safar ME, Blacher J, Jankowski P. Arterial stiffness, pulse pressure, and cardiovascular disease-Is it possible to break the vicious circle? Atherosclerosis. 2011;218(2):263–71.
73. McEniery CM, Cockcroft JR, Roman MJ, Franklin SS, Wilkinson IB. Central blood pressure: Current evidence and clinical importance. Eur Hear J. 2014;35(26):1719–25.
74. Safar ME, Asmar R, Benetos A, Blacher J, Boutouyrie P, Lacolley P, et al. Interaction Between Hypertension and Arterial Stiffness. Hypertension. 2018;72:796–805.
75. McEniery CM, Qasem A, Schmitt M, Avolio AP, Cockcroft JR, Wilkinson IB. Endothelin-1 Regulates Arterial Pulse Wave Velocity In Vivo. J Am Coll Cardiol. 2003;42(11):1975–81.
76. Cohn JN, Finkelstein S, McVeigh G, Morgan D, LeMay L, Robinson J MJ. Noninvasive pulse wave analysis for the early detection of vascular disease. Hypertension. 1995;26:503–8.
77. Safar ME LG. Therapeutic studies and arterial stiffness in hypertension: recommendations of the European Society of Hypertension. The Clinical Committee of Arterial Structure and Function. Working Group on Vascular Structure and Function of the European Society of Hyp. J Hypertens.

- 2000;18:1527–35.
78. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Lorenzi-Filho G, Krieger EM, Bortolotto LA. Lack of circadian variation of pulse wave velocity measurements in healthy volunteers. *J Clin Hypertens*. 2011;13(1):19–22.
 79. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2015;66(3):698–722.
 80. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: Methodological issues and clinical applications. *Eur Hear J*. 2006;27:2588–605.
 81. Kaess B, Rong J. Aortic Stiffness, Blood Pressure Progression, and Incident Hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875–81.
 82. Joyeux-Faure M, Tamisier R, Borel JC, Millasseau S, Galerneau LM, Destors M, et al. Contribution of obstructive sleep apnoea to arterial stiffness: A meta-analysis using individual patient data. *Thorax*. 2018;0:1–6.
 83. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
 84. Vlachopoulos C, Aznaouridis K SC. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–27.
 85. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A-M, et al. Assessment of Arterial Distensibility by Automatic Pulse Wave Velocity

- Measurement. *Hypertension*. 1995 Sep;26(3):485–90.
86. ALAM Medical. Complior Analyse® measures simultaneous carotid-femoral pulse wave velocity, The reference for aortic stiffness. 2018;1–3.
87. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-Associated Elongation of the Ascending Aorta in Adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(6):739–48.
88. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: ‘Establishing normal and reference values.’ *Eur Heart J*. 2010;31:2338–50.
89. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients. *Hypertension*. 2001;37(5):1236–41.
90. Silacci P, Desgeorges A, Mazzolai L, Chambaz C HD. Flow pulsatility is a critical determinant of oxidative stress in endothelial cells. *Hypertension*. 2001;38:1162–6.
91. Chami HA, Vasan RS, Larson MG, Benjamin EJ, Mitchell GF, Gottlieb DJ. The association between sleep-disordered breathing and aortic stiffness in a community cohort. *Sleep Med*. 2016;19:69–74.
92. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318–27.
93. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Aauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. *Jama*. 2013;310(22):2407.
94. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive

- sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr Blood Press Control*. 2016;9:43.
95. Papademetriou V, Tsioufis K, Gradman A, Punzi H. Difficult-to-Treat or Resistant Hypertension: Etiology, Pathophysiology, and Innovative Therapies. *Int J Hypertens*. 2011;2011:438198.
96. Thomopoulos C, Michalopoulou H, Kasiakogias A, Kefala A, Makris T. Resistant hypertension and obstructive sleep apnea: the sparring partners. *Int J Hypertens*. 2011;2011:947246.
97. Basner RC. Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2007;356:1751–8.
98. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862–5.
99. McMillan A, Bratton DJ, Faria R, Laskawiec-Szkonter M, Griffin S, Davies RJ, et al. Continuous positive airway pressure in older people with obstructive sleep apnoea syndrome (PREDICT): a 12-month, multicentre, randomised trial. *Lancet Respir Med*. 2014;2(10):804–12.
100. Campos-Rodriguez F, Queipo-Corona C, Carmona-Bernal C, Jurado-Gamez B, Cordero-Guevara J, Reyes-Nuñez N, et al. Continuous Positive Airway Pressure Improves Quality of Life in Women with Obstructive Sleep Apnea. A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;194(10):1286–94.
101. Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of Nocturnal Nasal Continuous Positive Airway Pressure on Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea. 2007;417–23.
102. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerdts S, Poppe K, Dupont

- A VB. 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;167:757–64.
103. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea: A systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2014;145(4):762–71.
104. Fuchs FD, Fuchs SC, Martinez D. Obstructive sleep apnea—Hypertension link: almost there? *J Thorac Dis.* 2017;9(10):3537–40.
105. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Pr. Hypertension. 2018;71(6):E13–115.
106. Marin J, Carrizo S, Vicente E, Agusti A. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046–53.
107. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea. *JAMA.* 2017;318(2):156.
108. Kasai T, Bradley TD. Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;57(2):119–27.
109. Jain S, Gurubhagavatula I, Townsend R, Kuna ST, Teff K, Wadden TA, et al. Effect of CPAP, weight loss, or CPAP plus weight loss on central hemodynamics

- and arterial stiffness. *Hypertension*. 2017;70:1–8.
110. Phillips CL, Drager LF. Is obstructive sleep apnoea an innocent bystander in the pathophysiology of arterial stiffening? *Thorax*. 2018;1–2.
 111. Yagihara F, Lorenzi-Filho G, Santos-Silva R. Nasal Dilator Strip is an Effective Placebo Intervention for Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017 Feb 15;13(02):215–21.
 112. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ JS. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169–76.
 113. Fatureto-Borges F, Jenner R, Costa-Hong V, Lopes HF, Teixeira SH, Marum E, et al. Does Obstructive Sleep Apnea Influence Blood Pressure and Arterial Stiffness in Response to Antihypertensive Treatment? *Hypertension*. 2018;72(2):399–407.
 114. Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*. 2015 Dec 1;314(21):2280.
 115. 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 Oct 29;4(11).
 116. Vlachopoulos C, Terentes-Printzios D, Laurent S, Nilsson PM, Protogerou AD, Aznaouridis K, et al. Association of Estimated Pulse Wave Velocity With Survival. *JAMA Netw Open*. 2019;2(10):e1912831.
 117. Guerin AP, Blacher J, Pannier B, Marchais SJ, Safar ME, London GM. Impact of Aortic Stiffness Attenuation on Survival of Patients in End-Stage Renal Failure. *Circulation*. 2001;103(7):987–92.

118. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, et al. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2021 ;58:101446.
119. Cruz FCSG, Drager LF, Queiróz DBC, Souza GA, Pedrosa RP, Patriota TL. C, et al. The effect of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and uncontrolled hypertension - Study design and challenges during the COVID-19 pandemic. *Clinics.* 2021;76(1):e2926.
120. Pinheiro G do L, Cruz AF, Domingues DM, Genta PR, Drager LF, Strollo PJ, et al. Validation of an Overnight Wireless High-Resolution Oximeter plus Cloud-Based Algorithm for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *Clinics.* 2020;75(9):e2414.
121. Jenner R, Fatureto-Borges F, Costa-Hong V, Lopes HF, Teixeira SH, Marum E, et al. Association of obstructive sleep apnea with arterial stiffness and nondipping blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens.* 2017;19(9):910–8.
122. Harmon RR, de Lima JJG, Drager LF, Portilho NP, Costa-Hong V, Bortolotto LA, et al. Obstructive sleep apnea is associated with interdialytic weight gain and increased long-term cardiovascular events in hemodialysis patients. *Sleep Breath.* 2017;1–8.
123. Pickering T, Hall J, Appel L, Falkner B, Graves J, Hill M, et al. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Circulation.* 2005;111:697–716.
124. Genta-Pereira DC, Furlan SF, Omote DQ, Giorgi DMA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Nondipping Blood Pressure Patterns Predict Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Ambulatory Blood Pressure Monitoring.

- Hypertension. 2018;72(4):979–85.
125. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension. *Hypertension*. 2018;71(4):681–90.
 126. Amaro A, Duarte F, Jallad R, Bronstein M, Redline S, Lorenzi-Filho G. The use of nasal dilator strips as a placebo for trials evaluating continuous positive airway pressure. *Clinics*. 2012;67(5):469–74.
 127. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: A large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1218–24.
 128. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. 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.
 129. Jones A, Vennelle M, Connell M, McKillop G, Newby DE, Douglas NJ, et al. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease. *Sleep Med*. 2013 Dec;14(12):1260–5.
 130. Krogager C, Banghøj AM, Poulsen PL, Kirkegaard MG, Thorsteinsson B, Tarnow L, et al. Effect of 12 weeks continuous positive airway pressure on day and night arterial stiffness and blood pressure in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *J Sleep Res*. 2020;29(4):1–11.
 131. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2015;309(7):H1101–11.

132. Chalegre ST, Lins-Filho OL, Lustosa TC, França M V., Couto TLG, Drager LF, et al. Impact of CPAP on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Breath*. 2021;25(3):1195–202.
133. Shim CY, Kim D, Park S, Lee CJ, Cho H-J, Ha J-W, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular diastolic function: a randomised, sham-controlled clinical trial. *Eur Respir J*. 2018;51(2):1701774.
134. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova A V., Galitsin P V., Rogoza AN, et al. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc Health Risk Manag*. 2013;9:229–35.
135. Cardoso CRL, Roderjan CN, Cavalcanti AH, Cortez AF, Muxfeldt ES, Salles GF. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aortic stiffness in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *J Sleep Res*. 2020;29(4):1–9.
136. Souza SP, Santos RB, Santos IS, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, et al. Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Associated Mediators With Carotid Intima-Media Thickness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2021;41(4):1549–57.
137. Giampá SQC, Furlan SF, Freitas LS, Macedo TA, Lebkuchen A, Cardozo KHM, et al. Effects of CPAP on Metabolic Syndrome in Patients With OSA. *Chest*. 2022;161(5):1370–81.
138. López-Padrós C, Salord N, Alves C, Vilarrasa N, Gasa M, Planas R, et al. Effectiveness of an intensive weight-loss program for severe OSA in patients undergoing CPAP treatment: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4):503–14.
139. Chen L-D, Lin L, Lin X-J, Ou Y-W, Wu Z, Ye Y-M, et al. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with

- obstructive sleep apnea: A meta-analysis. Romigi A, editor. PLoS One. 2017;12(9):e0184293.
140. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). Eur Hear J. 2018;39(33):3021–104.
141. Righi CG, Martinez D, Gonçalves SC, Gus M, Moreira LB, Fuchs SC, et al. Influence of high risk of obstructive sleep apnea on adherence to antihypertensive treatment in outpatients. J Clin Hypertens. 2017 May;19(5):534–9.

13.Apêndice



Manuscrito do artigo submetido na revista *Hypertension*.



Hypertension

Manuscript Submission and Peer Review System

[Tracking System Home](#)
[Author Help](#)
[Reviewer Help](#)
[Change Journal](#)
[Tips](#)
[Logout](#)

Manuscript #	HYPE/2022/20607
Current Revision #	0
Submission Date	05-Nov-2022 13:39
Current Stage	Submitted
Title	Impact of CPAP on Arterial Stiffness in Patients with Uncontrolled Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A sub-study of MORPHEOS trial. 
Manuscript Type	Original Article
Category	Clinical
Corresponding Author	Dr. Fernanda Carolina Silva Guimarães Cruz (University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil)
Contributing Authors	Prof. Luciano Drager , Daniel Queiróz , Valéria Costa-Hong , Paulo Fernandes , Egidio Dórea , Paulo Lotufo , Dr. Isabela Bensenor , Dr. Luiz Bortolotto , Dr. Geraldo Lorenzi-Filho 
Abstract	Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with hypertension (HTN). Arterial stiffness is a marker of cardiovascular risk independent of blood pressure (BP). OSA is consistently associated with increased arterial stiffness, but the impact of OSA treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on arterial stiffness showed mixed results. This randomized controlled trial was designed to evaluate the 6-months effects of CPAP or placebo nasal dilator strips (NDS) in adult patients with moderate-to-severe OSA and uncontrolled HTN. This was a sub-study of the MORPHEOS trial that was conducted in 2 centers and the primary endpoint was arterial stiffness measured by pulse wave velocity (PWV). Secondary endpoints were carotid intima-media thickness (IMT) and subclinical inflammation measured by ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP). After a one-month run-in period including pill counting, the patients were randomized and evaluated once a week in the first-month and once a month thereafter. Seventy-three patients with uncontrolled HTN and OSA were randomized and 66 completed the study. The apnea-hypopnea index determined by full polysomnography was 46.9 ± 25.2 events/h. The 2 groups were similar at study entry. Adherence to NDS ($\geq 80\%$) and CPAP (≥ 4 hs/night) was as 98.9% and 78.4%, respectively. Office systolic and diastolic BP, but not 24-h ambulatory BP, fell in the CPAP group. PWV fell significantly only in the CPAP group ($\Delta = -0.78$ m/s ± 1.43 m/s; adjusted $p=0.016$). Carotid IMT and US-CRP did not change significantly after 6-months follow-up. In conclusion, OSA treatment with CPAP in patients with uncontrolled HTN promotes a significant reduction in arterial stiffness.
Associate Editor	Not Assigned
Keywords	
MESH Terms	
Authors' Electronic License Form	N/A
Preprint Server	No
Word Count	3040
Classification	Clinical

□

Disclaimer: The manuscript and its contents are confidential, intended for journal review purposes only, and not to be further disclosed.

URL: <https://hype-submit.aha-journals.org/>

Manuscript Number: HYPE/2022/20607

Title: Impact of CPAP on Arterial Stiffness in Patients with Uncontrolled Hypertension and Obstructive Sleep Apnea: A sub-study of MORPHEOS trial.

Authors:

Fernanda Carolina Silva Guimarães Cruz (University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil)

Luciano Drager (University of São Paulo Medical School)

Daniel Queiróz (Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)

Valéria Costa-Hong (Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School)

Paulo Fernandes (Instituto do Coração (InCor), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo)

Egidio Dórea (Center of Clinical and Epidemiologic Research, Hospital Universitário, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil)

Paulo Lotufo (University Hospital, University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil)

Isabela Bensenor (University of São Paulo)

Luiz Bortolotto (Heart Institute (InCor))

Geraldo Lorenzi-Filho (Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School)

For Hypertension Peer Review: Destroy after use. Distribution

**Impact of CPAP on Arterial Stiffness in Patients with Uncontrolled Hypertension and Obstructive Sleep Apnea:
A sub-study of MORPHEOS trial.**

Short title: Arterial Stiffness and CPAP Trial

Fernanda C. S. G. Cruz,¹ Luciano F. Drager,^{2,3} Daniel B. C. Queiróz,¹ Valéria A. Costa-Hong,² Paulo H. S. Fernandes,¹ Egidio L. Dórea,⁴ Paulo A. Lotufo,⁴ Isabela M. Benseñor,⁴ Luiz A. Bortolotto,² Geraldo Lorenzi-Filho¹

1. Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil;
2. Unidade de Hipertensão, Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil;
3. Unidade de Hipertensão, Disciplina de Nefrologia, Hospital das Clinicas HCFMUSP, Faculdade de Medicina, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil;
4. Center of Clinical and Epidemiologic Research, Hospital Universitário, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil;

Correspondence

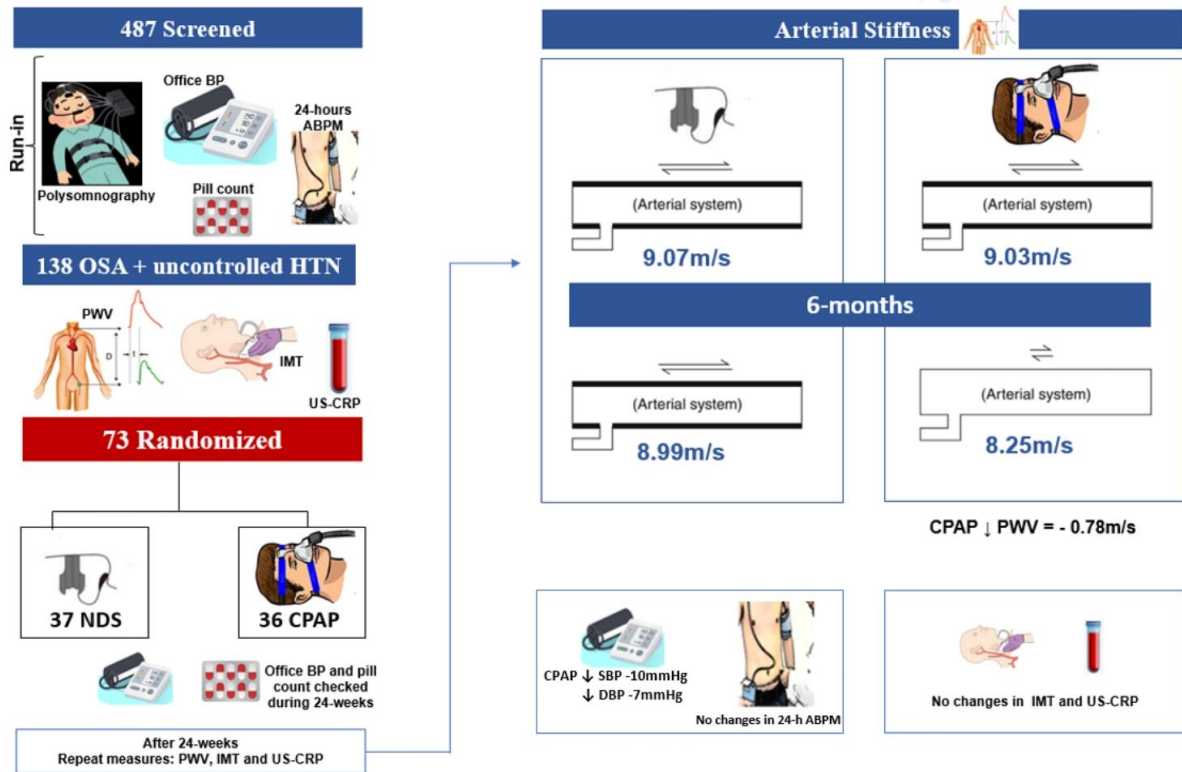
Geraldo Lorenzi-Filho, MD, PhD. Laboratório do Sono, Disciplina de Pneumologia, Instituto do Coracao (InCor). Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Pinheiros, São Paulo - SP, 05403-900, Brazil. E-mail: geraldo.lorenzi@gmail.com

Abstract

Obstructive sleep apnea (OSA) is associated with hypertension (HTN). Arterial stiffness is a marker of cardiovascular risk independent of blood pressure (BP). OSA is consistently associated with increased arterial stiffness, but the impact of OSA treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on arterial stiffness showed mixed results. This randomized controlled trial was designed to evaluate the 6-months effects of CPAP or placebo nasal dilator strips (NDS) in adult patients with moderate-to-severe OSA and uncontrolled HTN. This was a sub-study of the MORPHEOS trial that was conducted in 2 centers and the primary endpoint was arterial stiffness measured by pulse wave velocity (PWV). Secondary endpoints were carotid intima-media thickness (IMT) and subclinical inflammation measured by ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP). After a one-month run-in period including pill counting, the patients were randomized and evaluated once a week in the first-month and once a month thereafter. Seventy-three patients with uncontrolled HTN and OSA were randomized and 66 completed the study. The apnea-hypopnea index determined by full polysomnography was 46.9 ± 25.2 events/h. The 2 groups were similar at study entry. Adherence to NDS ($\geq 80\%$) and CPAP (≥ 4 hs/night) was as 98.9% and 78.4%, respectively. Office systolic and diastolic BP, but not 24-h ambulatory BP, fell in the CPAP group. PWV fell significantly only in the CPAP group ($\Delta = -0.78\text{m/s} \pm 1.43\text{m/s}$; adjusted $p=0.016$). Carotid IMT and US-CRP did not change significantly after 6-months follow-up. In conclusion, OSA treatment with CPAP in patients with uncontrolled HTN promotes a significant reduction in arterial stiffness.

Key words: hypertension, obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure

Graphic abstract



Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep leading to futile efforts to breathe, intermittent hypoxia and arousals from sleep. All these mechanisms are potentially harmful to the cardiovascular system.¹ OSA is one of the recognized causes of hypertension (HTN).² OSA prevalence is as high as 50% in patients with HTN,³ being even higher in resistant and refractory HTN.⁴ OSA is independently associated with HTN⁵ and contributes to blood pressure (BP) elevation.⁶ There are several mechanisms by which OSA may predispose to HTN or modulate BP control in patients with HTN, such as sympathetic hyperactivity, activation of renin-angiotensin-aldosterone system, subclinical inflammation and oxidative stress.⁷ These adverse OSA physiological derangements can induce endothelial dysfunction and arterial stiffening, contributing to cardiovascular consequences.^{8–10}

Carotid-femoral pulse wave velocity (PWV) is the gold-standard noninvasive method for assessing aortic arterial stiffness.¹¹ PWV is an independent marker of cardiovascular risk and reductions in PWV is associated with improved survival.^{12,13} However, a recent meta-analysis concluded that the effects of OSA treatment in PWV is heterogeneous and insufficient to provide robust evidence.^{14,15} A particular limitation of previous studies is the lack of anti-hypertensive monitoring and significant patient heterogeneity. The present study was designed to test the hypothesis that the treatment of moderate-to-severe OSA with continuous positive airway pressure (CPAP) reduces PWV (primary outcome), as well as carotid intima-media thickness (IMT) and ultrasensitive C-

reactive protein (US-CRP) (secondary outcomes), among patients with uncontrolled HTN.

Methods

Study design

Patients with an established diagnosis of HTN were recruited from the HTN outpatient clinic at the Instituto do Coracao (InCor), Hospital das Clinicas da Faculdade de Medicina and from the Internal Medicine outpatient clinic of Hospital Universitario, both from the University of Sao Paulo. This study was approved by the local ethic committee (SDC 4474/16/140) and was a sub-study of the MORPHEOS trial (Clinical trials.gov: NCT02270658).¹⁶ Briefly, this was a randomized, multicenter, open-label study. Patients with uncontrolled HTN and OSA were randomized to treatment with CPAP or nasal dilator strip (NDS, Control) for 6 months. The participants were randomly assigned to receive either CPAP (therapy group) or NDS (placebo group).

In the MORPHEOS study, all patients underwent polygraphy.¹⁶ In this sub-study, all patients were also simultaneously evaluated by overnight in-laboratory polysomnography (PSG, EMBLA® S7000, Embla Systems, Inc., Broomfield, CO., USA). The following parameters were monitored: electroencephalogram (EEG) central (C) and occipital (O) channels referred to as the auricular channel (A) (C3/A2, C4/A1, O1/ A2, O2/A1), electrooculogram (EOG), submental electromyogram (EMG), left and right anterior tibialis EMG, electrocardiogram, thoraco-abdominal effort, oronasal flow, oxygen saturation (SpO₂) with pulse oximetry, and body position.¹⁷ PSG was scored manually by the same technician, who was blinded to the clinical status of the subjects. Apnea was defined by a

≥90% decrease in the airflow from the baseline value for ≥10 seconds. The apnea was specified as obstructive or central based on the presence or absence, respectively, of respiratory-related chest wall excursions. Hypopnea was defined by a ≥30% decrease in the airflow from the baseline value that lasted ≥10 seconds and occurred in conjunction with ≥3% oxygen desaturation and/or arousal. OSA was defined by an AHI ≥15 events/hour.¹⁷ Once confirmed OSA, the patients were followed for one month (run-in) to confirm the adherence to anti-hypertensive medication by pill counting. Elevated BP was confirmed by ambulatory BP monitoring (ABPM) with at least one abnormal parameter (systolic and/or diastolic) present at 24h and/or daytime and/or nighttime periods.¹⁸ Participants randomized to CPAP received an auto CPAP (S8 AutoSet II, ResMed™) and nasal mask (Mirage Micro ResMed™ or Wisp Philips Respironics™) for one week. CPAP was then fixed at the 95-percentile pressure. All patients from both groups were followed every week in the first month and then once a month for the following months, completing six months of treatment. During all visits, BP and adherence to anti-hypertensive medications were checked by pill count. CPAP treatment was checked by the machine download, whereas adherence to NDS was counted using a methodology similar to pill count. Adequate treatment adherence was defined by ≥80% use of NDS and ≥4 hours use of CPAP/night. The antihypertensive therapy was kept unchanged throughout the study. Patients with BP >180x110mmHg, despite regular use of anti-hypertensive medications, were excluded from the study for safety reasons. All patients had blood drawn at the beginning and end of the study for determination of US-CRP as well as measurements of arterial stiffness using PWV and carotid IMT, described in detail below.

Arterial stiffness

A trained technician performed the carotid-femoral PWV with Complior[®] device (Colson, Garges les Genosse, France) previously described.¹⁹ The tests are performed in the morning. Participants remained in the supine position for at least 10 minutes in a quiet environment with a controlled and stable temperature.²⁰ The forms of pressure waves of the common carotid artery and femoral artery are recorded noninvasively using pressure-sensitive transducers TY-306 Fukuda[®] (Fukuda, Tokyo, Japan) positioned over the respective arteries. Measurements are repeated over 10 different cardiac cycles, and the mean is used for the final analysis.²⁰ A correction factor of 0.8 was used to adjust for the overestimation of aortic length.²¹

Pressure waveforms were digitized at the acquisition frequency of the 500 Hz sample. The two pressure waveforms are then stored in a memory buffer. A preprocessing system automatically analyzes the gain in each waveform and adjusts it for the equality of the two signals. When the operator observes a pulse waveform of sufficient quality on the computer screen, the scanning is triggered to perform the calculation of PWV.¹⁹ The distance traveled by the pulse wave is measured on the surface of the body as the distance between the two recording sites (D), while the pulse transit time (t) is automatically determined by the Complior[®] device. PWV is calculated automatically, where $PWV = D/t$.²⁰

Carotid Arterial thickness

Carotid IMT was evaluated with a high-resolution echo screening system (GE Vivid 7.0, General Electric Vingmed Ultrasound, Horten, Norway). Measurements are performed in the right and left common carotid arteries 1 cm below the bifurcation region. IMT is measured at the thickest point, not including

plates (considered to be thickening greater than 1.2 mm), on the anterior wall (proximal), with a computer program specially designed for this purpose.²²

Statistical analysis

Intention-to-treat analysis was used to evaluate endpoints. The sample size was calculated as 40 patients considering a bilateral 95% confidence interval and 80% power to detect 1m/s difference on PWV (standard deviation of 1.3 and 0.9 to NDS and CPAP group, respectively). Baseline characteristics of randomized patients according to the assigned group were compared using unpaired t-tests for continuous variables and Fisher's exact test for nominal variables. The repeated measures GLM and the paired t-test were used to compare the differences within and between groups in the variables measured at baseline and after 24 weeks, when normally distributed, and the Friedman and Wilcoxon test when the data showed a non-normal distribution. Descriptive variables are presented as mean (SD) or median (Q1; Q3) to continuous variables and number (%) to categorical variables. Spearman correlation coefficient was calculated to determine relationships between PWV and clinical or polysomnographic variables, and multiple linear regression analysis was used to identify factors that contributed to PWV among independent variables. The analyses were performed using the R software 4.0.5 (R Core Team, 2021), and the tests were considered significant at a level of <5%.

Results

A total of 487 patients were screened for eligibility, 73 were randomized and 66 patients completed the study (Figure 1). Due to measurements failure, a

total of 60 and 65 patients had valid PWV and IMT measurements at both in the beginning and the end of the study, respectively. Patients randomized to NDS or CPAP were similar and were, on average middle-aged patients with obesity, predominantly males with frequent co-morbidities (Table 1). Office systolic and diastolic BP did not change in the NDS group and reduced significantly in the CPAP group. In contrast, 24-h ABPM did not change significantly between groups (Table 2). PWV behavior was significantly different between groups. PWV did not change significantly in the control group. In contrast, PWV reduced significantly in the CPAP group (Figure 1). IMT did not change significantly during the study in both NDS and CPAP groups (Figure 2). The effects of NDS and CPAP on US-CRP were similar (adjusted $p=0.607$). US-CRP at baseline vs end of study did not change significantly in the NDS ($n=31$) and CPAP ($n=27$) group and was 0.24 [0.12; 0.61] vs 0.36 [0.14; 0.71] $p=0.578$ and 0.35 [0.14; 0.52] vs. 0.25 [0.14; 0.73], $p=0.923$ in CPAP group. PWV changes in office did not correlate with changes in office: Δ SBP ($r=0.235$, $p=0.211$) and Δ DBP ($r=0.205$, $p=0.278$) in NDS group, as well as in the CPAP group Δ SBP ($r=0.277$, $p=0.144$) and Δ DBP ($r=0.344$, $p=0.068$). Changes in PWV did not correlate with hours of CPAP use ($r=-0.070$, $p=0.720$).

Discussion

This was a randomized controlled clinical trial with a 6-months follow-up designed to evaluate the effects of CPAP treatment on arterial stiffness. Previous studies showed mixed results.²³⁻²⁵ Our study had a unique study design. We studied patients with moderate to severe OSA and uncontrolled HTN confirmed by ABPM and one-month run-in period for pill counting to check antihypertensive

treatment adherence. We showed that CPAP treatment was effective in reducing arterial stiffness, resulting in an average fall in PWV of 8.6%. The results were carefully adjusted for baseline values as explanatory variables. The reduction in PWV did not correlate with changes in BP and CPAP adherence. Secondary outcomes revealed no significant changes in carotid IMT and US-CRP.

Arterial stiffness is an important parameter for the assessment of cardiovascular disease risk. Substantial evidence demonstrated an association between PWV with incident cardiovascular disease, independently of traditional risk factors in various populations.²¹ On the other hand, OSA is a risk factor for cardiovascular disease due to multiple mechanisms that are not completely understood.²⁶ Overall, the effects of CPAP on BP were modest in previous investigations.²⁷ In the MORPHEOS trial as well as in the present sub study the changes in office BP were on average relevant (-10 and – 7 mmHg, for systolic and diastolic BP, respectively). However, we found that CPAP promoted no significant changes in ABPM. In contrast, the effect magnitude of OSA treatment with CPAP on PWV observed in our study (-0.78 m/s) is relevant for reducing cardiovascular risk. For instance, one study evaluated 8450 patients categorized in 4 groups according assigned (target SBP<120mmHg or SBP<140mmHg) and response pattern (responders or nonresponders). Individuals whose PWV responded to antihypertensive treatment after 12 months (Δ PWV \leq 0.15 m/s) had a 42% lower risk of death compared with no-responders, independent of SBP reduction.¹²

The effects of CPAP on PWV reported in the literature is variable. For instance, a recent metanalysis found 9 randomized clinical trial (RCT) that evaluated markers of arterial stiffness, of which 6 studies evaluated PWV in a

total 166 patients. This metaanalysis showed that the treatment of OSA with CPAP, for a period varying from three weeks to 6-months, reduced PWV on average by -0.57m/s .¹⁵ However, no definitive conclusion was possible because the original studies included patients with and without HTN and the variability was high (95%CI -1.02 ; -0.12).¹⁵ In our study, the reduction in PWV was numerically higher (-0.78m/s), perhaps because we targeted a population with uncontrolled HTN and performed a close anti-hypertensive medication monitoring by pill count. Our results are in line with Shim et al,²⁸ that demonstrated a reduction of -0.80m/s in PWV after 3-months of OSA treatment with CPAP. However, the population was mixed and included patients with and without HTN.²⁸ Our results are also in line with a previous smaller RCT (n=34) that showed a reduction PWV of -0.70m/s in patients with OSA and resistant HTN.²⁹ On the other hand, some studies showed no significant effects of CPAP on PWV.^{30,31} For instance, Cardoso et al³⁰ showed no significant PWV reduction in a RCT of 125 patients with OSA and resistant HTN. We speculate that the absence of pill count in Cardoso's trial increased variability and may help to explain the neutral result of CPAP on PWV.

Cross-sectional studies have found that OSA is independently associated with increased carotid IMT in a dose-response relationship. Moreover, increased IMT is associated with inflammation and dyslipidemia, suggesting that this may be a mechanism linking OSA and increased IMT.³² This interpretation is in line with the view that increased carotid IMT represents an adaptive mechanism to increased arterial load and a response to an inflammatory milieu, which could promote smooth muscle cell proliferation and collagen deposition.³² Previous studies showed that patients with OSA have increased levels of US-CRP and catecholamines. In addition, US-CRP levels increased in parallel to OSA severity

in one study.³² While association studies have been in general positive, treatment studies have conveyed mixed results. In our study, no reduction in US-CRP was achieved. We also found no significant change in IMT after 6 months of CPAP. Our results are consistent to the observation of a non-significant effect of OSA treatment with CPAP for 6 months on CRP in a recent randomized study in patients with metabolic syndrome.³³ Similarly, a smaller RCT that evaluated IMT in 42 patients with obesity and severe OSA during a weight-loss program found no significant difference in the reduction in median carotid IMT in the CPAP group during 3 and 12-months evaluations.³⁴ In contrast, a previous study from our group with very severe OSA showed that effective treatment of OSA significantly improved carotid IMT.³⁵ We speculate that the effects of OSA treatment on IMT are largely dependent on the baseline conditions of the population. We studied patients with long-term HTN, and this population may need longer periods of time to experience changes in IMT. For instance, a meta-analysis points that carotid IMT changes can occur in patients with higher OSA severity with CPAP treatment for a period longer than 6 months.³⁶

The current study has several strengths and limitation. This study had an unbalance of dyslipidemia and IMT at study entry. However, the RCT was designed to evaluate the impact of CPAP treatment, and it is unlikely that such small differences at randomization influenced our results. In contrast to most studies in the area, we performed pill count of antihypertensive drug. Local program for counting pills during treatment is highly desirable.³⁷ There is also evidence that the complexity of the prescribed treatment regimen adversely affects adherence to treatment. In a recent study, adherence to treatment was strongly influenced by the number of pills that a patient was prescribed for the

treatment of hypertension.³⁸ Right et al³⁹ indicate that patients with a high risk of OSA are more frequently nonadherent to antihypertensive drugs, and that excessive daytime sleepiness may affect adherence to medication.

In conclusion, our randomized study revealed that 6-months treatment of patients with moderate to severe OSA and uncontrolled HTN with CPAP promotes relevant decrease in arterial stiffness, but not in carotid IMT and US-CRP.

Perspectives

Arterial stiffness is independent predictor of cardiovascular risk. The treatment of moderate to severe OSA with CPAP among patients with uncontrolled HTN promotes a relevant decrease in arterial stiffness independent of BP. These results highlight the pleotropic beneficial effects of the treatment of OSA in the cardiovascular system. Reduction in PWV may mediate cardiovascular benefits of OSA treatment with CPAP in patients with HTN.

Acknowledgments

Author contributions: FCSGC, LFD and GL-F are the guarantors of this article and takes responsibility for the content of the manuscript, including the data and analysis. FCSGC and GL-F had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis. FCSGC, LFD GL-F and wrote the initial manuscript draft with input from all authors. All authors contributed substantially to the concept and design of the study, acquisition of the data, data analysis, interpretation of the data, or a combination thereof. All authors reviewed the manuscript critically for important intellectual content and approved the final manuscript.

Financial/nonfinancial disclosures: Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) n°01.08.0567.00.

Sources of Funding: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) 2019/23496-8.

Role of sponsors: The sponsors had no role in the study design, data interpretation and manuscript writing.

Other contributions: The authors would like to thank all patients, Tiago Mendonça for the statistical analysis.

Novelty and Relevance:**What Is New?**

Among patients with uncontrolled HTN despite regular use of anti-hypertensive medications, the treatment of moderate to severe OSA promotes significant reduction in a validated marker of arterial stiffness.

What Is Relevant?

PWV is a marker of cardiovascular risk independently of blood pressure levels.

Clinical/Pathophysiological Implications?

The magnitude of PWN reduction observed in our study may have clinical implications for prognosis in patients with HTN.

Nonstandard Abbreviations and Acronyms

ABPM ambulatory blood pressure measure

BP blood pressure

CPAP continuous positive airway pressure

HMOD hypertension-mediated organ damage

HTN hypertension

AHI apnea-hypopnea index

IMT intima-media thickness

MORPHEOS morbidity on patients with hypertension and obstructive sleep apnea

NDS nasal dilator strip

OSA obstructive sleep apnea

PWV pulse wave velocity

RCT randomized controlled trial

US-CRP ultra-sensitive C-reactive protein

Δ delta

For Hypertension Paper Review. Do not distribute.
Destroy after use.

References

1. Drager L, Togeiro S, Vsevolod Y, Polotsky V, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569–576.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:E13–E115.
3. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105:1135–9.
4. Chedier B, Roderjan CN, Cavalcanti AH, de Souza F, Muxfeldt ES. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in refractory hypertension. *J. Hypertens*. 2022;40:1327–1335.
5. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ JS. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *Jama*. 2012;307:2169–2176.
6. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.

References

1. Drager L, Togeiro S, Vsevolod Y, Polotsky V, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569–576.
2. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, DePalma SM, Gidding S, Jamerson KA, Jones DW, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2018;71:E13–E115.
3. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Systemic Hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105:1135–9.
4. Chedier B, Roderjan CN, Cavalcanti AH, de Souza F, Muxfeldt ES. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in refractory hypertension. *J. Hypertens*. 2022;40:1327–1335.
5. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ JS. Association Between Treated and Untreated Obstructive Sleep Apnea and Risk of Hypertension. *Jama*. 2012;307:2169–2176.
6. Chobanian A V., Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, et al. Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–1252.

- Renal Failure. *Circulation*. 2001;103:987–992.
14. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Enos D, Torres G, Barbe F. Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in patients with obstructive sleep apnea (OSA) and resistant hypertension (RH): Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2021;58:101446.
 15. Chalegre ST, Lins-Filho OL, Lustosa TC, França M V., Couto TLG, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Bittencourt MS, Pedrosa RP. Impact of CPAP on arterial stiffness in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Breath.* 2021;25:1195–1202.
 16. Cruz FCSG, Drager LF, Queiróz DBC, Souza GA, Pedrosa RP, Patriota TL. C, Dórea EL, Vieira MLC, Righi CG, Martinez D, et al. The effect of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and uncontrolled hypertension - Study design and challenges during the COVID-19 pandemic. *Clinics.* 2021;76:e2926.
 17. Pinheiro G do L, Cruz AF, Domingues DM, Genta PR, Drager LF, Strollo PJ, Lorenzi-Filho G. Validation of an Overnight Wireless High-Resolution Oximeter plus Cloud-Based Algorithm for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *Clinics.* 2020;75:e2414.
 18. Pickering T, Hall J, Appel L, Falkner B, Graves J, Hill M, Jones D, Kurtz T, Sheps S, Roccella E. Recommendations for Blood Pressure Measurement in Humans and Experimental Animals. *Circulation.* 2005;111:697–716.
 19. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM L-FG. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:613–18.
 20. Jenner R, Fatureto-Borges F, Costa-Hong V, Lopes HF, Teixeira SH,

- Marum E, Giorgi DAM, Consolim-Colombo FM, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Association of obstructive sleep apnea with arterial stiffness and nondipping blood pressure in patients with hypertension. *J. Clin. Hypertens.* 2017;19:910–918.
21. Boutouyrie P, Vermeersch SJ. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: 'Establishing normal and reference values.' *Eur. Heart J.* 2010;31:2338–50.
22. Harmon RR, de Lima JGG, Drager LF, Portilho NP, Costa-Hong V, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Canziani MEF. Obstructive sleep apnea is associated with interdialytic weight gain and increased long-term cardiovascular events in hemodialysis patients. *Sleep Breath.* 2017;1–8.
23. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007;176:706–712.
24. Jones A, Vennelle M, Connell M, McKillop G, Newby DE, Douglas NJ, Riha RL. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease. *Sleep Med.* 2013;14:1260–1265.
25. Krogager C, Banghøj AM, Poulsen PL, Kirkegaard MG, Thorsteinsson B, Tarnow L, Hansen KW, Laugesen E. Effect of 12 weeks continuous positive airway pressure on day and night arterial stiffness and blood pressure in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea: A randomized

- controlled trial. *J. Sleep Res.* 2020;29:1–11.
26. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am. J. Physiol. Circ. Physiol.* 2015;309:H1101–H1111.
 27. Fatureto-Borges F, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Effectiveness of continuous positive airway pressure in lowering blood pressure in patients with obstructive sleep apnea: a critical review of the literature. *Integr. Blood Press. Control.* 2016;9:43.
 28. Shim CY, Kim D, Park S, Lee CJ, Cho H-J, Ha J-W, Cho Y-J, Hong G-R. Effects of continuous positive airway pressure therapy on left ventricular diastolic function: a randomised, sham-controlled clinical trial. *Eur. Respir. J.* 2018;51:1701774.
 29. Litvin AY, Sukmarova ZN, Elfimova EM, Aksenova A V., Galitsin P V., Rogoza AN, Chazova IE. Effects of CPAP on “vascular” risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vasc. Health Risk Manag.* 2013;9:229–235.
 30. Cardoso CRL, Roderjan CN, Cavalcanti AH, Cortez AF, Muxfeldt ES, Salles GF. Effects of continuous positive airway pressure treatment on aortic stiffness in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *J. Sleep Res.* 2020;29:1–9.
 31. Jain S, Gurubhagavatula I, Townsend R, Kuna ST, Teff K, Wadden TA, Chittams J, Hanlon AL, Maislin G, Saif H, et al. Effect of CPAP, weight loss, or CPAP plus weight loss on central hemodynamics and arterial stiffness. *Hypertension.* 2017;70:1–8.

32. Souza SP, Santos RB, Santos IS, Parise BK, Giatti S, Aiello AN, Cunha LF, Silva WA, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, et al. Obstructive Sleep Apnea, Sleep Duration, and Associated Mediators With Carotid Intima-Media Thickness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41:1549–1557.
33. Giampá SQC, Furlan SF, Freitas LS, Macedo TA, Lebkuchen A, Cardozo KHM, Carvalho VM, Martins FC, Azam IFB, Costa-Hong V, et al. Effects of CPAP on Metabolic Syndrome in Patients With OSA. *Chest.* 2022;161:1370–1381.
34. López-Padrós C, Salord N, Alves C, Vilarrasa N, Gasa M, Planas R, Montserrat M, Virgili MN, Rodríguez C, Pérez-Ramos S, et al. Effectiveness of an intensive weight-loss program for severe OSA in patients undergoing CPAP treatment: a randomized controlled trial. *J. Clin. Sleep Med.* 2020;16:503–514.
35. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM L-FG. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:706–12.
36. Chen L-D, Lin L, Lin X-J, Ou Y-W, Wu Z, Ye Y-M, Xu Q-Z, Huang Y-P, Cai Z-M. Effect of continuous positive airway pressure on carotid intima-media thickness in patients with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *PLoS One.* 2017;12:e0184293.
37. Krieger EM, Drager LF, Giorgi DMA, Pereira AC, Barreto-Filho JAS, Nogueira AR, Mill JG, Lotufo PA, Amodeo C, Batista MC, et al. Spironolactone Versus Clonidine as a Fourth-Drug Therapy for Resistant Hypertension. *Hypertension.* 2018;71:681–690.

38. Williams B, Mancia G, Spiering W, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement D, Coca A, De Simone G, Dominiczak A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Society of Hypertension (ESH). *Eur Hear. J.* 2018;39:3021–3104.
39. Righi CG, Martinez D, Gonçalves SC, Gus M, Moreira LB, Fuchs SC, Fuchs FD. Influence of high risk of obstructive sleep apnea on adherence to antihypertensive treatment in outpatients. *J. Clin. Hypertens.* 2017;19:534–539.

For Hypertension Peer Review. Do not distribute.
Destroy after use.

Table 1. Baseline characteristics of overall randomized participants and to NDS and CPAP Groups.

Variables	Overall (n=73)	NDS (n=37)	CPAP (n=36)	p- value
Age (years)	54.2 ± 6.8	54.6 ± 6.2	53.8 ± 7.3	0.611
Male, n (%)	44/73 (60.3)	21/37 (56.8)	23/36 (63.9)	0.634
Race/ethnicity				
White, n (%)	43/73 (58.9)	22/37 (59.5)	21/36 (58.3)	0.708
Black, n (%)	22/73 (30.1)	12/37 (32.4)	10/36 (27.8)	
Mixed, n (%)	8/73 (11.0)	3/37 (8.1)	5/36 (13.9)	
Body mass index, 8.5	32.9 ± 3.4	33.1 ± 3.7	32.7 ± 3.2	0.554
Current smokers, n (%)	2/73 (2.7)	2/37 (5.4)	0/36 (0)	0.493
Ex-Smokers, n (%)	29/73 (39.7)	15/37 (40.5)	14/36 (38.9)	1.000
Dyslipidemia, n (%)	43/73 (58.9)	27/37 (73.0)	16/36 (44.4)	0.018
Diabetes Mellitus, n (%)	36/73 (49.3)	20/37 (54.1)	16/36 (44.4)	0.486
<i>Vascular and biochemical variables</i>				
HTN diagnosis time, years	14.9 ± 8.7	15.7 ± 8.7	14.1 ± 8.7	0.422
Office Systolic BP, mmHg	154.6 ± 16.0	153.9 ± 17.2	155.3 ± 14.9	0.703
Office Diastolic BP, mmHg	96.6 ± 11.3	94.9 ± 11.6	98.4 ± 11.0	0.196
Heart rate, rpm	74.8 ± 12.8	75.0 ± 12.2	74.7 ± 13.6	0.922
Intima-Media thickness, mm	0.74 ± 0.10	0.74 ± 0.10	0.69 ± 0.10	0.021
Pulse wave velocity, m/s	9.1 ± 1.4	9.0 ± 1.5	9.1 ± 1.3	0.941
US-CRP, mg/dL	0.3 [0.1; 0.6]	0.3 [0.1; 0.6]	0.3 [0.1; 0.5]	0.928
<i>Sleep data</i>				
AHI, events/hour	46.9 ± 25.2	41.8 ± 27.8	52.1 ± 21.3	0.078
Average Oxygen Saturation, %	92.4 ± 2.3	92.5 ± 2.6	92.3 ± 2.0	0.816
Lowest Oxygen Saturation, %	76.0 ± 8.7	77.2 ± 8.8	74.8 ± 8.6	0.253
TS90, %	6.2 [2.4; 22.0]	4.2 [2.0; 22.6]	6.8 [4.0; 20.8]	0.337
Sleep latency, minutes	7.0 [4.3; 13.2]	7.4 [4.5; 12.8]	6.4 [3.1; 13.7]	0.895
Total Sleep Time, minutes	369.1 ± 53.4	363.2 ± 61.5	374.6 ± 44.9	0.392
N1, %	15.9 [11.4; 29.9]	15.7 [10.0; 27.0]	18.6 [13.6; 31.9]	0.383
N2, %	45.6 ± 11.7	46.3 ± 12.1	45.0 ± 11.5	0.649
N3, %	14.4 ± 9.5	14.1 ± 9.0	14.7 ± 10.0	0.804
REM, %	16.8 ± 7.1	16.6 ± 7.4	17.0 ± 6.9	0.827
Arousals, events/hour	10.8 [7.2; 23.5]	13.9 [7.8; 21.5]	10.5 [6.4; 29.0]	0.651
<i>Treatment adherence</i>				
Time CPAP use, hours	-	-	5:55 ± 1:22	-
OSA adherence	88.8 ± 18.6	98.9 ± 12.4	78.4 ± 18.3	0.001
Medication adherence	95.7 ± 8.4	96.4 ± 8.2	94.9 ± 8.7	0.454

Abbreviations NDS= nasal dilator strip, CPAP= continuous positive airway pressure, HTN= hypertension, BP= blood pressure, US-CRP= ultra-sensitive C-reactive protein, AHI= apnea-hypopnea index, REM= rapid eyes movement. * Statistical significantly.

Table 2. Effect of 6-Month CPAP treatment on office blood pressure, heart rate and ambulatory blood pressure monitoring.

	NDS				CPAP				Adjusted p-value
	Baseline	6-months	Δ	p-value	Baseline	6-months	Δ	p-value	
Office BP									
	(n=35)				(n=31)				
SBP, mmHg	152 [143; 161]	151 [141; 165]	-2 (-14;12)	0.742	147 [144; 161]	138 [130; 147]	-10 (-22; 4)	<0.001	0.002*
DBP, mmHg	91 \pm 9	92 \pm 9	0.2 \pm 10	0.928	93 \pm 10	85 \pm 11	-7 \pm 9	0.007	0.002*
HR, bpm	73 \pm 12	73 \pm 12	-0.3 \pm 11	0.931	75 \pm 14	73 \pm 14	-2.0 \pm 14.37	0.579	0.728
24-hours ABPM									
	(n=34)				(n=29)				
24hours SBP, mmHg	143 \pm 11	140 \pm 15	-3 \pm 11	0.134	142 \pm 12	139 \pm 17	-3 \pm 12	0.166	0.908
24hours DBP, mmHg	90 \pm 9	86 \pm 10	-4 \pm 8	0.019	89 \pm 8	86 \pm 10	-3 \pm 8	0.107	0.727
Daytime SBP, mmHg	145 \pm 11	144 \pm 14	-1 \pm 11	0.139	145 \pm 13	141 \pm 16	-4 \pm 12	0.110	0.727
Daytime DBP, mmHg	92 \pm 9	88 \pm 10	-4 \pm 8	0.012	91 \pm 9	88 \pm 10	-3 \pm 9	0.070	0.863
Nighttime SBP, mmHg	132 \pm 13	131 \pm 16	-1 \pm 15	0.489	133 \pm 15	131 \pm 20	-2 \pm 14	0.290	0.815
Nighttime DBP, mmHg	79 \pm 10	77 \pm 11	-2 \pm 11	0.226	79 \pm 9	78 \pm 12	-1 \pm 9	0.431	0.709

Abbreviations NDS=nasal dilator strip, CPAP= continuous positive airway pressure, SBP=systolic blood pressure, DBP=diastolic blood pressure, HR= heart rate, Δ =delta.

* Statistically significant difference between groups.

Figure 1. Study flowchart.

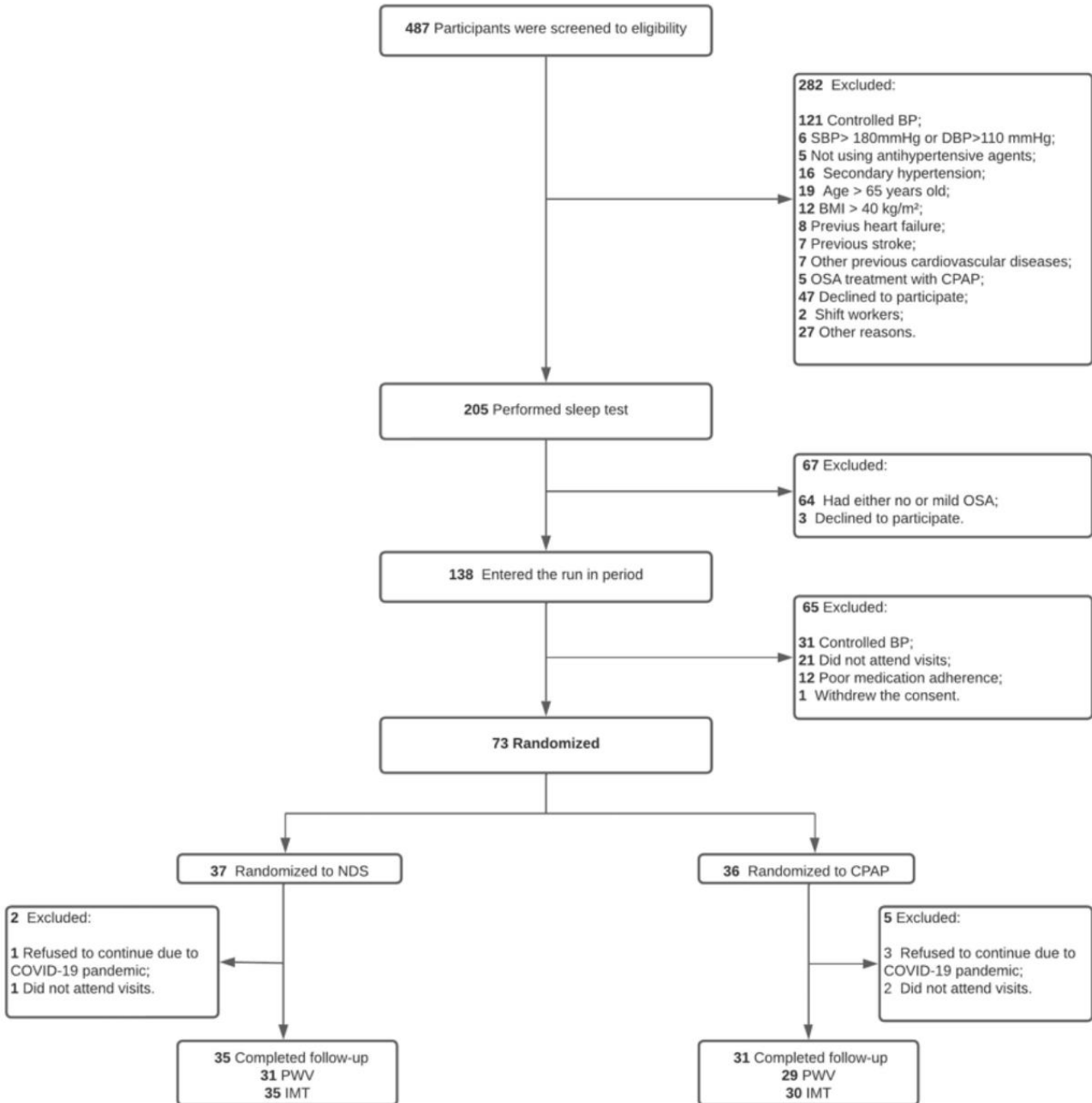
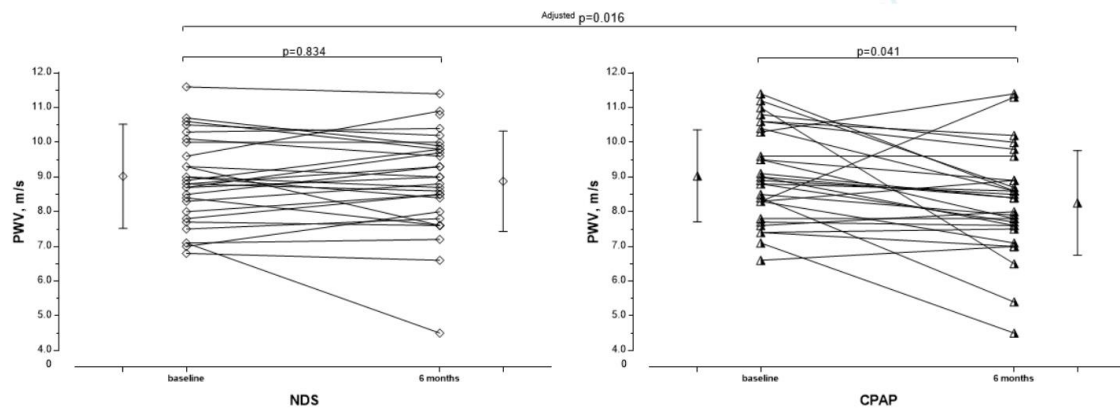


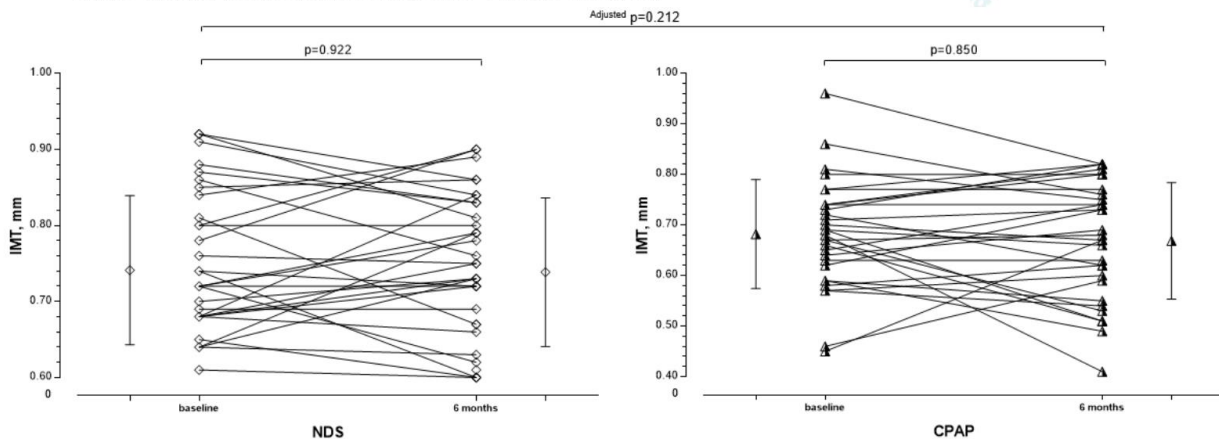
Figure 2. Pulse wave velocity change after 6 months treatment.



Abbreviations: PWV=pulse wave velocity, NDS=nasal dilator strip, CPAP= continuous positive airway pressure. * Statistical significantly.

PWV at baseline and end of study was $9.07\text{m/s} \pm 1.51\text{m/s}$ and $8.99\text{m/s} \pm 1.36\text{m/s}$, with no significant change; $\Delta(\text{delta}) = -0.08\text{m/s} \pm 0.93\text{m/s}$, $n=30$, $p=0.834$ in the NDS group. In contrast, in the CPAP group PWV at baseline and 6-months was $9.03\text{m/s} \pm 1.33\text{m/s}$ and $8.25\text{m/s} \pm 1.51\text{m/s}$; $\Delta = -0.78\text{m/s} \pm 1.43\text{m/s}$, $n=29$, $p=0.041$. There was a significant difference in the behavior NDS and CPAP group and the comparison was made between the groups in which the effect of regression to the mean (adjusted p-value) was considered when comparing measurements at 6-months controlling the value at baseline. The unadjusted p-value presented similar results.

Figure 3. Intima-media thickness change after 6 months treatment.



Abbreviations: IMT= intima-media thickness, NDS=nasal dilator strip, CPAP= continuous positive airway pressure.

IMT in the NDS group at beginning and end of study was $0.74\text{mm} \pm 0.10\text{mm}$ and $0.74\text{mm} \pm 0.10\text{mm}$; $\Delta = 0\text{mm} \pm 0.09$, $n=35$, $p=0.922$. IMT in the CPAP group was $0.68\text{mm} \pm 0.11\text{mm}$ and $0.67\text{mm} \pm 0.10\text{mm}$; $\Delta = -0.01\text{mm} \pm 0.09$, $n=30$, $p=0.850$ in CPAP group. The individual values of IMT with the adjusted p-value, showing no significant changes in both NDS and CPAP groups. The unadjusted p-value presented similar results.