

ESTRATÉGIAS BASEADAS EM DISPOSITIVOS PARA O TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO RESISTENTE: PAPEL DA ESTIMULAÇÃO DOS BARORECEPTORES CAROTÍDEOS E DA VENTILAÇÃO COM PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA

2014; 15: NO. 58

Gianfranco Parati^{1,2}, Juan Eugenio Ochoa^{1,2}, Carolina Lombardi¹

¹Istituto Auxologico Italiano, Department of Cardiovascular Neural and Metabolic Sciences, Milan, Italy.

²Department of Health Sciences, University of Milano-Bicocca, Milan, Italy

A Hipertensão Resistente ao Tratamento (HRT) é definida como a presença de níveis de pressão arterial sistólica e/ou diastólica persistentemente acima dos limites de normalidade, apesar da utilização concomitante de, pelo menos, três medicamentos anti-hipertensores em doses otimizadas de diferentes classes, incluindo um diurético [1]. Em geral, HRT afecta cerca de 10 a 30% dos sujeitos da população hipertensa em geral [1], sendo a sua prevalência significativamente maior (até 50%) em condições caracterizadas por uma elevada actividade simpática, tais como a doença renal crónica e o síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). O elevado risco cardiovascular e a carga global de doenças associadas com a elevação persistente dos níveis de pressão arterial, tem motivado a busca de estratégias alternativas, não-farmacológicas, para conseguir o controlo da PA em indivíduos com hipertensão que não respondem ao tratamento farmacológico convencional.

A presente *newsletter* irá analisar o impacto de duas dessas abordagens não farmacológicas para o tratamento da HRT: a Terapêutica de Activação do Barorreflexo (BAT) e a Ventilação com Pressão Positiva Contínua (CPAP). Embora estas técnicas influenciem diferentes alvos fisiopatológicos, ambas são eficazes na redução do *overdrive* do sistema nervoso simpático (SNS), que é um importante mecanismo que contribui para HRT. Outra técnica proposta, neste contexto, é a desnervação renal por cateter (RDN), cuja aplicação é abordada numa *newsletter* separada.

Terapêutica de Activação do Barorreflexo na hipertensão resistente ao tratamento

Os barorreceptores carotídeos desempenham um papel fundamental na regulação da pressão arterial. Eles detectam o aumento da pressão transmural na carótida induzida pelo aumento nos níveis de PA, o que resulta num aumento dos efeitos neurais barorreceptoras eferentes direccionados para o tronco cerebral, inibindo o simpático e estimulando os centros parassimpáticos. O resultado da estimulação dos barorreceptores arteriais (carotídeos) é, portanto, a supressão da actividade simpática central para o coração [redução da frequência cardíaca (FC), do trabalho do miocárdio e do consumo de O₂], para a circulação periférica (redução da rigidez arterial em grandes artérias e redução do tónus vascular no leito arteriolar) e para os rins (redução da actividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona e aumento da natriurese e diurese) [2]. O resultado final é uma redução reflexa da PA e FC, com o objectivo de neutralizar o estímulo pressor inicial sobre estes receptores, mantendo assim a homeostasia. A modulação diminuída do barorreflexo arterial do sistema cardiovascular e/ou o reajuste dos barorreceptores arteriais em níveis persistentemente elevados da PA, contribui para a activação simpática crónica e para o desequilíbrio simpático-vagal, o que tem sido associado com a patogénese, progressão e manutenção

da hipertensão arterial [3]. O impacto cardiovascular de uma função barorreflexa diminuída e o marcado aumento da actividade simpática central, caracterizando a hipertensão arterial estimulou no século XX o início do desenvolvimento de dispositivos BAT para o tratamento da HRT, embora com aplicações clínicas limitadas. As melhorias significativas recentemente introduzidas na tecnologia de sistemas BAT de última geração, bem como o progresso nos procedimentos de implantação do dispositivo, levaram a um renovado interesse no uso desta estratégia de intervenção, para o tratamento de HRT.

Características dos sistemas BAT e metodologia do procedimento

No geral, os sistemas de BAT consistem num gerador de impulsos programável que fornece um estímulo elétrico para os seios carotídeos. Este estímulo é interpretado pelo sistema nervoso central como se fosse devido ao aumento dos níveis de PA, levando à inibição reflexa da actividade simpática, à estimulação da actividade parassimpática e consequente redução reflexa dos níveis da PA. Após a demonstração inicial de que a BAT foi eficaz na indução de reduções agudas e acentuadas nos níveis de PA em humanos [4], estudos posteriores em pacientes com HRT também confirmaram a capacidade da BAT para proporcionar reduções importantes e sustentadas nos níveis da PA ao longo do tempo [5]. No entanto, preocupações éticas e técnicas limitaram o uso extensivo dos primeiros protótipos de dispositivos BAT, mesmo no contexto de estudos de investigação. Ao longo dos anos, têm sido introduzidas várias melhorias na tecnologia dos dispositivos, tendo sido desenvolvidos protótipos menores e mais seguros, permitindo a estimulação elétrica local e bilateral direta dos nervos carotídeos, prevenindo, assim, a dor associada com a estimulação externa e/ou pouco selectiva dos barorreceptores nervosos. Estes sistemas (produzidos por CVRx®, Minneapolis, Minnesota, EUA), permitem também a programação externa da frequência e amplitude de descarga por meio de um sistema de controlo por radiofrequência. Isto, juntamente com os avanços nas técnicas cirúrgicas e de anestesiologia do processo de implantação, reduziu significativamente a incidência e gravidade dos eventos adversos relacionados com esta abordagem. Recentemente, um dispositivo de BAT baseado na estimulação carotídea monolateral e num sistema estimulador menor (Barostim neo™) foi desenvolvido com sucesso, simplificando o procedimento de implantação sem reduzir a eficácia desta abordagem.

Efeitos a curto e longo prazo na redução da PA da BAT

Estudos experimentais em seres humanos com HRT têm confirmado a eficácia dos dispositivos recentes de BAT na redução dos níveis da PA e da frequência cardíaca imediatamente após o procedimento da intervenção [6],



[7]. De forma marcada, a correlação direta entre a magnitude da redução aguda da PA e a diminuição dos marcadores de atividade adrenérgica como a actividade nervosa simpática muscular

(MSNA), as concentrações plasmáticas de norepinefrina (NE) e o spillover da NE de todo o corpo, tem suportado o conceito de que a BAT suprime o fluxo simpático global do cérebro [8], [2]. Foi também demonstrado que a BAT foi eficaz na supressão da actividade nervosa simpática renal (RSNA), diminuindo as concentrações de renina plasmática, aumentando a pressão natriurética e promovendo a excreção de sódio [8], [2]. Os mecanismos responsáveis pelos efeitos agudos da BAT também explicam os seus efeitos a longo prazo sobre a regulação da PA. No entanto, depois de reduções prolongadas nos níveis de pressão arterial, a longo prazo os barorreceptores reduzem a sua capacidade de modular cronicamente a actividade simpática, como resultado do fenómeno do reajuste do barorreflexo. Embora este fenómeno inicialmente tenha levantado importantes preocupações sobre a eficácia a longo prazo da BAT, uma série de estudos têm indicado que as reduções dos níveis de pressão arterial, da frequência cardíaca e dos diferentes marcadores de atividade adrenérgica com esta abordagem são sustentados ao longo do tempo [8], indicando que a adaptação no SNC parece não compensar os efeitos de longo prazo da BAT, quer simpático-inibitório, quer de redução da PA. Adicionalmente, as reduções sustentadas da RSNA e da actividade do SRAA (que por sua vez aumentam a excreção de sódio e a pressão de natriurese) [9], com a utilização de longo prazo das BAT, contrariam a hipótese de que a redução da PA induzida pelo barorreflexo pode ser neutralizada com o tempo por um mecanismo de *feedback* renal.

Segurança e eficácia da BAT no tratamento da HRT: evidências de estudos de intervenção

Em geral, foi demonstrado que a BAT é eficaz na produção de reduções marcadas dos níveis de PA e na melhoria do controle da PA imediatamente após o procedimento de implante e ao longo do período de seguimento de estimulação [2], [10], [11].

No **estudo de viabilidade Rheos**, em indivíduos com hipertensão resistente a múltiplos fármacos [12], a BAT foi eficaz na redução dos níveis de PA sistólica/diastólica de 41/21 mmHg antes da alta hospitalar [12]. No estudo da terapêutica baseada no Dispositivo de Hipertensão (**DEBuTHT**), a PA do consultório foi reduzida em 21/12 mmHg após 3 meses de BAT [13], e em 33/22 mm Hg após 2 anos de follow-up [11]. Neste estudo, a BAT foi também capaz de reduzir significativamente a PA ambulatoria de 24h sistólica/diastólica (-24/-13 mmHg, respectivamente) [11]. A evidência sobre a eficácia da BAT em melhorar o controle da PA, foi fornecida no **Rheos Pivotal Trial** [10]. Neste estudo em comparação com indivíduos que receberam BAT “tardio” (ou seja, com o dispositivo activado no sexto mês após o implante), os que receberam BAT “precoce” (ou seja, com a activação do dispositivo nos primeiros seis meses após o implante) alcançaram controle da pressão arterial sistólica no consultório (ou seja, PAS \leq 140 mmHg) com maior frequência (42% vs 24%, respectivamente) mas as alterações na PA do consultório aos 6 meses não diferiram significativamente. No entanto, após 12 meses de seguimento, cerca de 50% dos indivíduos de ambos os grupos obtiveram PAS \leq 140 mmHg [10]. De forma notável, esses estudos têm mostrado um perfil de segurança favorável da BAT sem aumentos significativos na morbidade nem dos eventos adversos atribuíveis à estimulação eléctrica, a curto ou a longo prazo. Quando presentes, os efeitos secundários relatados foram mais relacionados aos procedimentos cirúrgicos ou anestésicos (complicações cirúrgicas locais, lesão nervosa, estimulação de órgãos adjacentes, etc) do que à própria BAT [10]. Embora no passado algumas preocupações tenham sido levantadas sobre os potenciais efeitos

adversos da BAT na função renal [11], uma análise post-hoc do ensaio piloto Rheos, mostrou que uma diminuição ligeira da taxa de filtração glomerular acompanha as reduções da PA durante os primeiros 6 meses de BAT, não havendo progressão adicional após 12 meses de seguimento [14]. Digno de nota, a BAT crónica tem mostrado conferir efeitos benéficos sobre a estrutura e função cardíaca [15], sem causar lesão, remodelagem, ou estenose das artérias carótidas [16]. Além disso, estudos explorando os efeitos da BAT em doentes com HRT portadores de *pacemaker*, indicaram que a técnica pode ser usada com segurança, sem causar interações significativas com a função do *pacemaker* cardíaco [17]. De notar que não se sabe ainda se o dispositivo é compatível com RMN, que é uma informação importante para doentes com hipertensão grave que podem sofrer AVC/AIT durante o seu seguimento.

BAT vs. Desnervação Renal e tratamento anti-hipertensor intensificado

Embora a evidência pareça apoiar a eficácia da BAT para o tratamento da HRT, os perfis de segurança e tolerabilidade desta técnica são afetados pela natureza cirúrgica do procedimento de implantação, que é frequentemente realizada sob anestesia geral. Apesar dos recentes dispositivos monolaterais terem limitado o procedimento de implante a um só lado, os potenciais efeitos benéficos da BAT devem ser equacionados tendo em conta a natureza invasiva do procedimento e a necessidade de controlo periódico e substituição da bateria do gerador ou re-intervenção no caso de falha do dispositivo. Tendo em consideração estas dificuldades, foram propostas outras estratégias minimamente invasivas, como a desnervação renal (RDN), que em estudos não controlados foi relatado alcançar reduções e taxas de controlo da pressão arterial semelhantes às conseguidas com a BAT. No entanto, os resultados do recentemente publicado SIMPLICITY HTN-3, um ensaio clínico controlado, com ocultação, em que o braço com procedimento simulado, mostrou de forma inequívoca que a RDN não tinha efeito significativamente superior ao procedimento cirúrgico fictício, quer na redução da PA sistólica do consultório quer da PA sistólica de 24 horas, sendo incapaz de conseguir uma diferença pré-especificada entre os grupos na PA sistólica de 24 horas de apenas 2 mmHg [18]. Além disso, os resultados de um pequeno estudo recente que investigou o efeito de redução da pressão arterial da RDN versus tratamento com fármacos na hipertensão resistente (HRT), sugeriram inferioridade da RDN, em comparação com o tratamento farmacológico optimizado [19]. Tendo em conta estes resultados, também o impacto real da BAT deve, num futuro próximo, ser mais aprofundado através de estudos adequadamente desenhados, controlados, com procedimento simulado, abordando também os efeitos relativos da BAT versus tratamento anti-hipertensor optimizado. Uma consideração final, quando se pondera a possibilidade de BAT, está relacionada com a necessidade de confirmar se a HTA é verdadeiramente resistente ou se trata de HTA pseudo-resistente. Isso requer o uso combinado por rotina de técnicas de medição da PA no consultório e de monitorização ambulatoria (através de MAPA ou auto-medição da pressão arterial) [20]. Além disso, antes de prosseguir com a BAT, vários fatores possivelmente responsáveis por uma elevação da PA devem também ser excluídos, tais como causas secundárias de hipertensão, combinações e/ou doses inadequadas dos medicamentos, uso concomitante de medicamentos que possam interferir com os agentes anti-hipertensores prescritos, ou a incapacidade do paciente em aderir ao tratamento prescrito. Com base na discussão em curso em relação aos efeitos reais da RDN e da avaliação discrepante da eficácia do tratamento fornecido pela PA do consultório e pela monitorização fora do consultório [21], um requisito geral para todos os futuros estudos destinados a avaliar os efeitos da BAT é a necessidade

de combinar medições de PA obtidas no consultório e na vida diária (em particular através MAPA de 24h), tanto no início do estudo como durante o seguimento.

CPAP na apneia obstrutiva do sono com hipertensão resistente

O síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), combinando obstrução intermitente de vias aéreas superiores durante o sono, com sonolência diurna, é uma causa sugerida de hipertensão secundária [1] e tem sido associado com uma alta prevalência de hipertensão grave e resistente [22], [23]. De facto, as actuais *guidelines* sobre hipertensão arterial incluíram o SAOS entre as causas modificáveis a ser excluídas durante a abordagem diagnóstica para hipertensão resistente [24], [1]. No entanto, não foi ainda consistentemente esclarecido se a estratégia específica de tratamento do SAOS (ou seja, a aplicação de pressão positiva contínua) é eficaz para alcançar o controlo da PA, para além do tratamento anti-hipertensor.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono e níveis de pressão arterial

As alterações nos padrões de respiração no SAOS podem influenciar significativamente vários mecanismos reguladores envolvidos na regulação da PA. Foi demonstrado que os eventos da AOS que ocorrem durante a noite (ou seja, alternância de episódios de apneia obstrutiva e hiperventilação durante o sono) são acompanhados por alterações agudas em parâmetros autonómicos e hemodinâmicos, que por sua vez induzem marcados aumentos nos níveis de pressão arterial durante o período nocturno [25] [26]. Vários estudos têm identificado o SAOS como um importante fator de risco para a hipertensão, também mostrando uma relação dose-resposta entre a gravidade do SAOS e o grau de elevação da PA. Também foi demonstrado que a hipertensão que ocorre em indivíduos com SAOS é mais provável que seja grave, resistente ao tratamento e associada a alterações na variação dia-noite da PA (i.e. hipertensão nocturna e perfil *non dipper* de PA na MAPA 24h) [27], [22], [23]. Por outro lado, uma prevalência extremamente alta, de cerca de 80%, de AOS tem sido relatada em pacientes adultos com hipertensão resistente [28]. Também tem sido demonstrado que as taxas de controlo de PA diminuem à medida que a gravidade do distúrbio respiratório relacionado com o sono aumenta [29]. Apesar de todas as evidências acima suportarem um papel potencial do SAOS na patogénese da hipertensão e da hipertensão resistente, os mecanismos pelos quais o SAOS promove hipertensão arterial não são completamente compreendidos. As evidências fornecidas pelos estudos experimentais e clínicos têm indicado que a patogénese da hipertensão relacionada com o SAOS é provável que seja multifatorial, envolvendo alterações em vários sistemas de regulação: activação do sistema nervoso simpático [30], alterações na modulação autonómica cardiovascular [31], [32], activação do sistema renina-angiotensina-aldosterona [33], [34] [35], disfunção endotelial [36], inflamação sistémica e vascular, stress oxidativo, [37], [36], [38], rigidez arterial [39], e alterações metabólicas [40].

Efeitos do tratamento com CPAP na hipertensão relacionada com SAOS

A Ventilação com Pressão Positiva Contínua (CPAP) é actualmente considerada o melhor tratamento para a AOS de grau moderado a grave. Quando devidamente implementada, a CPAP não só proporciona alívio dos sintomas clínicos e redução da gravidade da doença, mas também melhora muitas das alterações fisiopatológicas agudas e crónicas induzidas pelo SAOS. De notar que foi demonstrado que o uso do CPAP induz reduções marcadas e agudas na MSNA não apenas durante o sono nocturno, mas também durante a vigília diurna se mantido a longo prazo

[30]. Vários estudos também têm demonstrado a eficácia da CPAP na melhoria da deficiência do barorreflexo [41], da inflamação sistémica [38], [36], da disfunção endotelial [36], da activação do SRAA [42], da rigidez arterial [41], e das alterações metabólicas [43].

Apesar das melhorias nestas alterações fisiopatológicas deverem, teoricamente, traduzir-se em reduções substanciais da PA, a maioria dos estudos de intervenção no SAOS e das meta-análises posteriores indicaram que, embora a CPAP tenha um efeito significativo sobre os níveis tensionais, o efeito global nos níveis da PA ambulatória de 24h, diurna e nocturna, sistólica e diastólica é bastante pequeno (em média, na ordem de apenas 1-2 mm Hg) [22], [23]. No entanto, os efeitos da CPAP sobre os níveis de pressão arterial têm-se mostrado ser variáveis em diferentes estudos e, em alguns subgrupos de doentes, especialmente naqueles com SAOS mais graves [44] ou com hipertensão resistente [45], nos quais foram relatados efeitos mais substanciais da CPAP sobre os níveis da PA. Na verdade, o tratamento efectivo com CPAP em pacientes com SAOS moderado a grave demonstrou induzir reduções importantes, tanto nos níveis da PA diurna como nocturna [44]. Isto foi também o que se verificou em indivíduos com hipertensão resistente em quem a aplicação regular de CPAP resultou em reduções acentuadas nos níveis ambulatórios da pressão arterial não só durante o período nocturno, mas também durante a vigília diurna [45]. Num estudo recente para avaliar os efeitos do tratamento com CPAP durante um ano, apesar de não terem sido observados efeitos sobre os níveis de pressão arterial em pacientes com PA controlada no início do estudo, foram observadas marcadas e significativas reduções nos níveis da PA em indivíduos com hipertensão resistente [46].

Há dois aspectos importantes, ao avaliar os efeitos clínicos da CPAP, que não foram devidamente considerados em alguns dos estudos disponíveis. Estes são a titulação adequada da pressão de ar para a ventilação e a adesão dos doentes ao tratamento. Dada a natureza mecânica do CPAP (isto é, o interface da máscara facial e a pressão necessária para impedir o colapso das vias aéreas), este tratamento nem sempre é bem aceite pelos doentes, em particular por aqueles livres de sintomas relacionados com AOS. Por outro lado, vários estudos têm indicado que, para ser possível observar o efeito do CPAP sobre a PA, o tratamento com CPAP deve ser implementado por tempo suficiente e com um número suficiente de horas por noite, e que os seus efeitos sobre os níveis de pressão arterial devem, idealmente, ser avaliados por meio da MAPA. Prova disso foi fornecida por estudos que mostram redução significativa da PA ambulatória com CPAP tanto em pacientes com SAOS com hipertensão resistente confirmada, quando CPAP foi implementado por pelo menos 3 meses, e por mais de 5,8 horas por noite [47], como em pacientes hipertensos com AOS sem sonolência diurna, ao usar CPAP por mais de 5,6 horas por noite [48]. Os resultados discordantes obtidos até o momento sobre a capacidade real do tratamento com CPAP para controlar a HRT, enfatizam a necessidade de realizar mais estudos utilizando uma metodologia apropriada, ou seja, com base no uso da MAPA 24h, titulação CPAP adequada e adesão suficiente dos pacientes ao uso nocturno deste dispositivo.

Conclusões

Com base nos dados disponíveis, quer a BAT quer a ventilação por CPAP de doentes com SAOS, podem representar abordagens interessantes para um melhor controlo da pressão arterial e para a redução do número de fármacos anti-hipertensores, no tratamento da hipertensão resistente. A sua eficácia real nesta condição, no entanto, precisa ser mais explorada por estudos longitudinais randomizados, controlados, contra placebo, incluindo a avaliação de resultados (*outcomes*) e implementando metodologia para a avaliação do controlo da PA na vida real de acordo com o “estado da arte”.



Referências

- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A 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). *Journal of hypertension* 2013, 31(7):1281-1357.
- Heusser K, Tank J, Engeli S, Diedrich A, Menne J, Eckert S, Peters T, Sweep FC, Haller H, Pichlmaier AM et al: Carotid baroreceptor stimulation, sympathetic activity, baroreflex function, and blood pressure in hypertensive patients. *Hypertension* 2010, 55(3):619-626.
- Kuchel O, Genest J: A neurogenic origin of mild high-renin essential hypertension? *The New England journal of medicine* 1977, 297(4):222.
- Carlsten A, Folkow B, Grimby G, Hamberger CA, Thulesius O: Cardiovascular effects of direct stimulation of the carotid sinus nerve in man. *Acta physiologica Scandinavica* 1958, 44(2):138-145.
- Schwartz SI, Griffith LS, Neistadt A, Hagfors N: Chronic carotid sinus nerve stimulation in the treatment of essential hypertension. *American journal of surgery* 1967, 114(1):5-15.
- Schmidli J, Savolainen H, Eckstein F, Irwin E, Peters TK, Martin R, Kieval R, Cody R, Carrel T: Acute device-based blood pressure reduction: electrical activation of the carotid baroreflex in patients undergoing elective carotid surgery. *Vascular* 2007, 15(2):63-69.
- Sloand JA, Illig KA, Bisognano JD: Improved control of resistant hypertension with device-mediated electrical carotid sinus baroreflex stimulation. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2007, 9(9):716-719.
- Lohmeier TE, Iliescu R, Dwyer TM, Irwin ED, Cates AW, Rossing MA: Sustained suppression of sympathetic activity and arterial pressure during chronic activation of the carotid baroreflex. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology* 2010, 299(2):H402-409.
- Lohmeier TE, Hildebrandt DA, Warren S, May PJ, Cunningham JT: Recent insights into the interactions between the baroreflex and the kidneys in hypertension. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2005, 288(4):R828-836.
- Bisognano JD, Bakris G, Nadim MK, Sanchez L, Kroon AA, Schafer J, de Leeuw PW, Sica DA: Baroreflex activation therapy lowers blood pressure in patients with resistant hypertension: results from the double-blind, randomized, placebo-controlled rheos pivotal trial. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 58(7):765-773.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJ, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S et al: Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *Journal of the American College of Cardiology* 2010, 56(15):1254-1258.
- Illig KA, Levy M, Sanchez L, Trachiotis GD, Shanley C, Irwin E, Pertile T, Kieval R, Cody R: An implantable carotid sinus stimulator for drug-resistant hypertension: surgical technique and short-term outcome from the multicenter phase II Rheos feasibility trial. *Journal of vascular surgery* 2006, 44(6):1213-1218.
- Scheffers IJ, Kroon AA, Tordoir JH, de Leeuw PW: Rheos Baroreflex Hypertension Therapy System to treat resistant hypertension. *Expert review of medical devices* 2008, 5(1):33-39.
- Alnima T, de Leeuw PW, Tan FE, Kroon AA: Renal responses to long-term carotid baroreflex activation therapy in patients with drug-resistant hypertension. *Hypertension* 2013, 61(6):1334-1339.
- Bisognano JD, Kaufman CL, Bach DS, Lovett EG, de Leeuw P: Improved cardiac structure and function with chronic treatment using an implantable device in resistant hypertension: results from European and United States trials of the Rheos system. *Journal of the American College of Cardiology* 2011, 57(17):1787-1788.
- Sanchez LA, Illig K, Levy M, Trachiotis G, Shanley C, Irwin E, Jim J, Rossing M, Kieval R: Implantable carotid sinus stimulator for the treatment of resistant hypertension: local effects on carotid artery morphology. *Annals of vascular surgery* 2010, 24(2):178-184.
- Karunaratne H, Muluk S, Papademetriou V, Park WM, Sample R, Irwin E: Implantation of a carotid baroreceptor stimulator in patients with pacemakers and hypertension. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2011, 34(3):354-356.
- Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, Leon MB, Liu M, Mauri L, Negoita M et al: A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *The New England journal of medicine* 2014. DOI: 10.1056/NEJMoa1402670
- Elmula F, Hoffmann P, Larstorp AC: Adjusted drug treatment is superior to renal sympathetic denervation in patients with true treatment-resistant hypertension. *Hypertension* 2014.
- O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, Clement D, de la Sierra A, de Leeuw P, Dolan E et al: European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension* 2013, 31(9):1731-1768.
- Scheffers IJ, Kroon AA, de Leeuw PW: Carotid baroreflex activation: past, present, and future. *Current hypertension reports* 2010, 12(2):61-66.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K et al: Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *Journal of hypertension* 2012, 30(4):633-646.
- Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K et al: Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2013, 41(3):523-538.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Jr et al: Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure Hypertension 2003, 42(6):1206-1252.
- Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E: Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bulletin de physio-pathologie respiratoire* 1972, 8(5):1159-1172.
- Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M: Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep* 2008, 31(6):795-800.
- Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D et al: Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 2008, 51(6):1403-1419.
- Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD: High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of hypertension* 2001, 19(12):2271-2277.
- Grote L, Hedner J, Peter JH: Sleep-related breathing disorder is

- an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *Journal of hypertension* 2000, 18(6):679-685.
30. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM: Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995, 96(4):1897-1904.
31. Parati G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, Bonsignore G, Mancia G: Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *Journal of hypertension* 1997, 15(12 Pt 2):1621-1626.
32. Lombardi C, Parati G, Cortelli P, Provini F, Vetrugno R, Plazzi G, Vignatelli L, Di Rienzo M, Lugaresi E, Mancia G et al: Daytime sleepiness and neural cardiac modulation in sleep-related breathing disorders. *Journal of sleep research* 2008, 17(3):263-270.
33. Calhoun DA: Obstructive sleep apnea and hypertension. *Current hypertension reports* 2010, 12(3):189-195.
34. Dudenbostel T, Calhoun DA: Resistant hypertension, obstructive sleep apnoea and aldosterone. *Journal of human hypertension* 2012, 26(5):281-287.
35. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA: Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *Journal of human hypertension* 2010, 24(8):532-537.
36. Jelic S, Lederer DJ, Adams T, Padeletti M, Colombo PC, Factor PH, LeJemtel TH: Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. *Circulation* 2010, 121(8):1014-1021.
37. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH: Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008, 117(17):2270-2278.
38. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT: Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005, 112(17):2660-2667.
39. Doonan RJ, Scheffler P, Lalli M, Kimoff RJ, Petridou ET, Daskalopoulos ME, Daskalopoulou SS: Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension* 2011, 34(1):23-32.
40. Bonsignore MR, Esquinas C, Barcelo A, Sanchez-de-la-Torre M, Paterno A, Duran-Cantolla J, Marin JM, Barbe F: Metabolic syndrome, insulin resistance and sleepiness in real-life obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2012, 39(5):1136-1143.
41. Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ: CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2008, 32(6):1488-1496.
42. Bradley TD, Floras JS: Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009, 373(9657):82-93.
43. Rasche K, Keller T, Tautz B, Hader C, Hergenc G, Antosiewicz J, Di Giulio C, Pokorski M: Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes. *European journal of medical research* 2010, 15 Suppl 2:152-156.
44. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003, 107(1):68-73.
45. Logan AG, Tkacova R, Perlikowski SM, Leung RS, Tisler A, Floras JS, Bradley TD: Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *The European respiratory journal : official journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology* 2003, 21(2):241-247.
46. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM: Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2009, 5(2):103-107.
47. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, Espinel E, Rios J, Untoria MD, Lloberes P: Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension* 2010, 28(10):2161-2168.
48. Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, de la Pena M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, de Atauri JD et al: Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010, 181(7):718-726.