



Distúrbios respiratórios do sono

Flávio Magalhães (1), Michele Dominici (2),
Daniel de Souza e Silva (2) e Marcello A. de Oliveira (2)

RESUMO

Os autores realizam uma revisão da literatura sobre apresentação clínica, diagnóstico e as mais frequentes complicações das desordens do sono. Eles também discutem e comentam acerca das várias formas dos tratamentos clínicos e cirúrgicos.

ABSTRACT

The authors made a literature review about clinical presentation, diagnosis and more frequent complication of the sleeping breathing disorders. They also discuss and comment about the various forms of clinical and surgical treatments.

Palavras-chaves: Sono; Síndrome de hipoventilação.

Key-words: Sleep; Hypoventilation syndromes.

Histórico

A apnéia do sono foi inicialmente descrita em 1965 por Gastaut et al. (1) e Jung e Kuhlow (2), que pesquisaram os achados polissonográficos na Síndrome de Pickwick e sua correlação fisiopatológica diurna e noturna. A preocupação inicial era com o paciente portador de obesidade severa associada a morbidades múltiplas. Foi Lugaresi (3), do grupo de Bologna, que em 1972 apresentou a relação das "alterações respiratórias e hipersonia" com a descrição completa da Síndrome de Apnéia do Sono, incluindo: a primeira observação desta síndrome em não obesos, as correlações cardiovasculares e uma clara identificação da importância do ronco e da hipersonolência como indicadores diagnósticos. Progressivamente passou a ser aceita

a noção da Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) com dessaturações repetidas de oxigênio e microdespertares frequentes, e que não ocorriam em portadores de Síndrome de Pickwick. Desta época, surgiram fortes ligações entre o sono e a respiração. Hoje, sabe-se que o sistema nervoso central possui uma série de mecanismos de defesa, destinados a manter as funções vitais, entre elas o imediato despertar frente aos distúrbios respiratórios durante o sono. A repetição destes eventos reduz de forma importante a qualidade do sono, com todas as repercussões que serão discutidas.

Praticamente todos os homens e muitas mulheres apresentam, após os 45 anos, apnéias ou hipopnéias. O que muito se discutiu foi qual o limite da normalidade. Na opinião de Guilleminault e col. (4),

1. Pneumologista.

2. Neurologistas.

Consultores do SLEEP-Laboratório de Estudos do Distúrbios do Sono, Centro Médico BarraShopping - Rio de Janeiro, RJ.

Correspondência: Av. Américas 4666 - Clínica 306A. E-mail: sleep@cmb.com.br - Home Page: www.cmb.com.br

Artigo recebido para publicação no dia 21/11/1998 e aceito no dia 03/02/1999, após revisão.

cinco ou mais episódios com duração de nove segundos ou mais por hora de sono é o limite aceito como normal. Entretanto, muitos pacientes deixam de apresentar sintomas expressivos até que este valor ultrapasse 30 episódios por hora.

O estudo da síndrome da apnéia do sono, em especial da apnéia obstrutiva, tem estimulado a proliferação de centros e laboratórios do sono, especialmente nos EUA e Europa, onde este diagnóstico é com frequência realizado.

A crescente evidência de que a apnéia do sono constitui fator de risco para desenvolvimento de doenças cardíacas e cerebrovasculares, justifica a investigação de pacientes que possam sofrer deste distúrbio. Além disto, a eficácia das formas disponíveis de tratamento, não pode ser ignorada ou esquecida.

Ronco

Excluindo a conotação cômica deste sinal, encontrado em cerca de 24% dos homens e 14% das mulheres acima de 45 anos (5,6,7), com uma enorme frequência, este pode ser o alarme de importantes alterações do sono.

O ronco ocorre com a passagem de ar de forma turbulenta através da orofaringe reduzida de calibre, causando vibração do tecido não cartilaginoso.

Pacientes que possuam as amígdalas hipertrofiadas, acúmulo de tecido adiposo, língua volumosa e úvula alongada, têm redução do calibre da via aérea superior, levando a um aumento da turbulência e conseqüente aumento da resistência à passagem de ar. Eventualmente este processo evolui para a oclusão, formando uma continuidade entre o ronco e a apnéia obstrutiva.

São conhecidas algumas situações em que ocorre um agravamento deste quadro, como excesso de peso, ingestão de álcool, uso de certas drogas (barbitúricos, indutores de sono) e envelhecimento.

Já em 1980, Lugaresi e seu grupo (8) mostram estudos epidemiológicos onde roncoadores frequentes apresentavam o risco 4.2 vezes maior de hipertensão arterial e 2 vezes maior de incidência de doença cardíaca. Considera-se, hoje, que o ronco é um risco para acidente vascular cerebral e infarto do miocárdio, talvez devido às importantes alterações vasculares durante a inspiração, decorrentes do aumento da pressão negativa intratorácica (9).

Síndrome da apnéia do sono

A maioria dos pacientes com esta síndrome respira normalmente enquanto acordada. Ao adormecer, um ou mais fatores participam da oclusão da via aérea superior, geralmente na orofaringe, levando à obstrução total ou parcial.

Alguns pacientes apresentam alterações das estruturas anatômicas, que podem ser congênitas ou hereditárias, como a estenose da orofaringe ou retrognatia, que levam a redução do volume ou do diâmetro da hipofaringe. Outras alterações são adquiridas, como hipertrofia amigdaliana (frequente em crianças), pálato mole redundante ou faringe hipertrófica (nos obesos), macroglossia (hipotireoidismo, acromegalia, Síndrome de Down), e podem ser determinantes da oclusão.

Para que as alterações ventilatórias só ocorram durante o sono, certamente deve ocorrer alguma falha no mecanismo neurofisiológico, levando à alteração dos músculos faríngeos durante a inspiração. Esta alteração de relaxamento muscular é mais pronunciado durante a fase de sono REM.

Normalmente, a faringe é mantida permeável através da ação dos músculos acessórios da inspiração, em resposta a reflexos centrais.

Esses reflexos têm origem nos quimiorreceptores bulbares sensíveis à hipercapnia, e nos corpos carotídeos sensíveis à hipóxia, sendo esta o mais potente estímulo.

Durante o sono, ocorre uma redução da resposta ventilatória à hipercapnia e à hipóxia, especialmente nos homens, o que pode explicar a maior incidência de apnéia do sono no sexo masculino. Na hipercapnia, os receptores carotídeos se tornam mais sensíveis a hipóxia. Na hipóxia, a hiperventilação reflexa resulta em hipocapnia, que, eventualmente, reduz a sensibilidade dos corpos carotídeos à hipóxia. Similar ao que ocorre na altitude, existe a possibilidade de haver interrupção da respiração devido à perda de sensibilidade a ambos os estímulos, até que o acúmulo de CO₂ ou hipoxemia severa atinjam níveis suficientes para estimular quimiorreceptores. Durante a fase REM do sono, a inspiração é ativada através de mecanismos neurogênicos que independem de estímulos dos quimiorreceptores, enquanto na fase NREM do sono estes estímulos são ativados nos quimiorreceptores.

Existem ainda estímulos originados nos receptores de pressão faríngeos. Estes reflexos estão parcialmente abolidos durante o sono e, normalmen-

te estimulam a dilatação da faringe e prolongam

o tempo inspiratório, compensando a necessidade de aumentar a pressão negativa frente a obstrução parcial da via aérea superior.

Normalmente necessitamos de pressão negativa de cerca de 30cm de H₂O para colapsar a parede do faringe, porém nos pacientes com apnéia obstrutiva são necessárias pressões de apenas 0,5cm de H₂O para que isto ocorra. Isto sugere, que além da flacidez da musculatura, depósito de gordura e inflamação, deva existir uma possível falha nos estímulos neurogênicos da musculatura do faringe.

Este fenômeno ocorre em roncoadores habituais, que ainda não desenvolveram apnéia, onde pressão de apenas 5cm de H₂O é suficiente para colapsar a faringe.

Aspectos clínicos

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS)

É caracterizada por episódios repetidos de pausas respiratórias acima de nove segundos e, geralmente, acompanhados de queda da saturação de oxigênio. Estas pausas, que podem em alguns casos ultrapassar 90 segundos, estão associadas a esforço inspiratório, sem que no entanto o ar alcance os pulmões. Subitamente, este esforço consegue romper a obstrução, surgindo um rápido engasgo seguido de ronco alto. Este fenômeno geralmente é acompanhado de alterações no EEG, caracterizado por surgimento de ondas cerebrais rápidas, movimentos oculares, de mandíbula e pernas, caracterizando "arousal" ou microdespertar. A saturação de oxigênio, que vinha em queda progressiva, tende a normalizar. Importantes alterações de ritmo cardíaco geralmente são detectadas, bem como flutuação da pressão arterial.

Estas modificações interferem de forma significativa na arquitetura do sono, pois podem ocorrer centenas de vezes durante a noite, gerando sintomas importantes como sonolência excessiva diurna, cefaléia matutina, secura da boca, perda de atenção, irritabilidade, depressão, redução do desempenho sexual, etc. Com alarmante incidência, estes indivíduos se envolvem em acidentes automobilísticos (10) ou ocupacionais, perdem o emprego e sofrem pressão de familiares para procurar ajuda médica.

No exame clínico, estes são geralmente obesos, com abdome protuso, pescoço curto, grosso e queixo duplo. A orofaringe se apresenta estreita, parcialmente obstruída por tecido inflamado e redundante, com úvula, pilares e palato mole de volume-aumen-

tado, dificultando o exame da cavidade oral com a

espátula.

Defomidades faciais e a retrognatia devem ser identificadas, pois com frequência se associam à apnéia obstrutiva.

Os pacientes com OSA podem ser classificados de acordo com a presença dos seguintes sintomas:

- roncoador freqüente/habitual
- sonolência diurna (pela escala de Epworth p.ex.)
- índice de massa corpórea > 35 Kg/m².
- apnéias observadas.

Pacientes que preenchem os quatro critérios tem alta probabilidade de ser portador de apnéia do sono e considerados de alto risco com 70% de probabilidade de apresentarem índice de apnéia/hipopnéia maior de 10/h (11).

Como método diagnóstico a polissonografia é o único exame complementar que pode definir qual a dimensão do distúrbio respiratório do sono (figs. 1 e 2), podendo e devendo ser utilizados polígrafos com canais suficientes para obtenção dos seguintes parâmetros:

1. Polissonografia neurológica: EEG, 2 ou 3 canais (no mínimo), eletrooculografia (dois canais) e eletromiografia (mandíbula).

2. Polissonografia cardio-respiratória: ECG, Sat. de O₂, fluxo aéreo nasal e oral, cintas para esforço respiratório torácico e abdominal e sensor de decúbito. Pode-se ainda acrescentar sensores para ronco, pressão esofágica, Ph metria e monitoramento de PA.

Na tentativa de se determinar o nível de estenose ou patologias específicas da hipofaringe, alguns exames podem ser necessários: nasofaringoscopia (acompanhado da manobra de Muller), fluoroscopia, CT ou RM.

Pacientes com quadros mais avançados, freqüentemente, têm hipertensão arterial diastólica, arritmias cardíacas (identificadas principalmente à noite por *holter*), *cor pulmonale*, insuficiência cardíaca com predomínio de respiração de *Cheyne-Stokes*.

Este grupo de pacientes tem história de antecedentes de doença cardíaca isquêmica e AVC, ou potencial para desenvolver estas morbidades. Nas formas mais avançadas, são freqüentes o refluxo gastroesofágico, a impotência sexual e a depressão.

Doença cardiovascular e apnéia obstrutiva do sono

O portador de apnéia obstrutiva do sono pode desenvolver sérias alterações cardiovasculares,

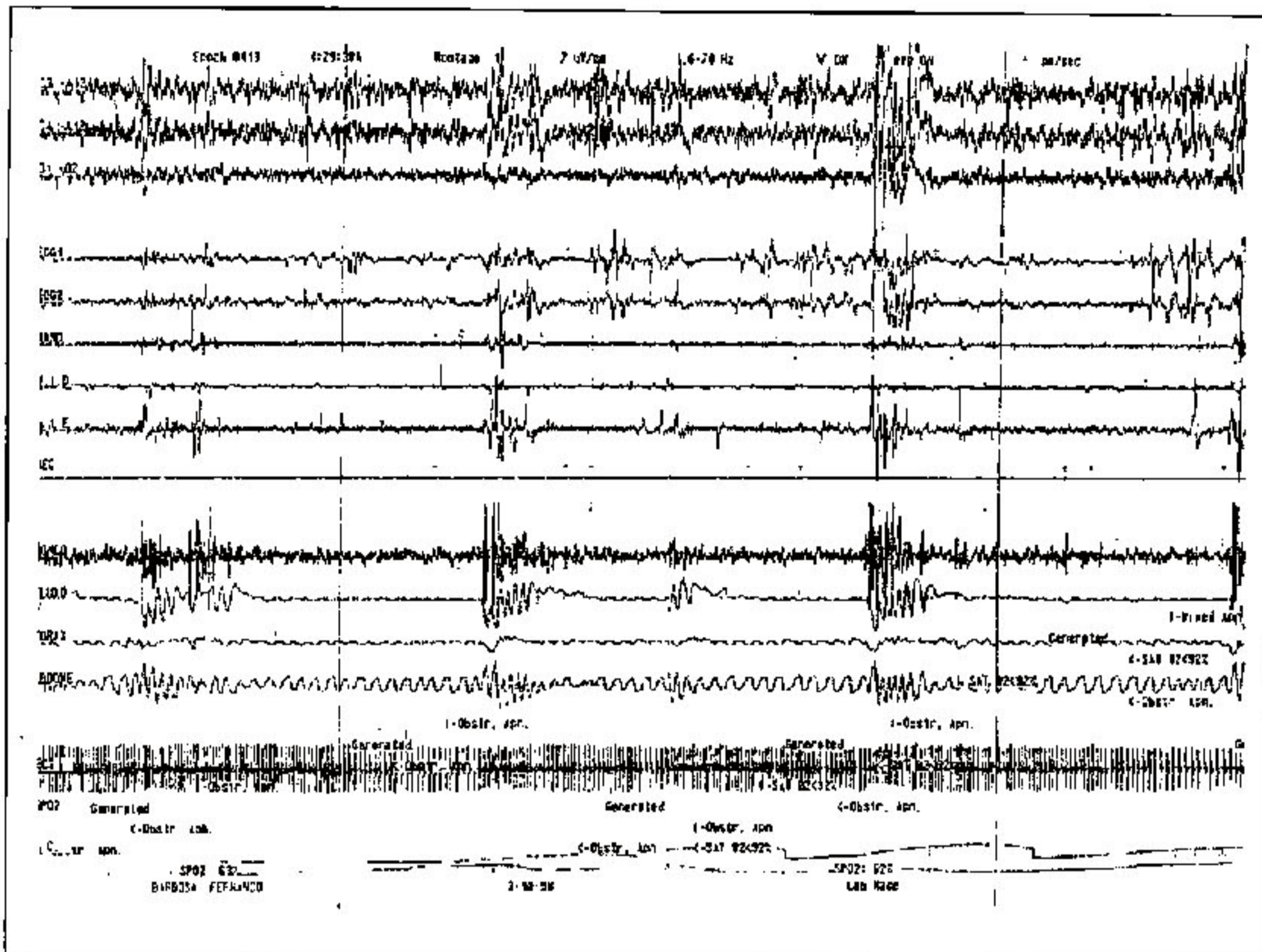
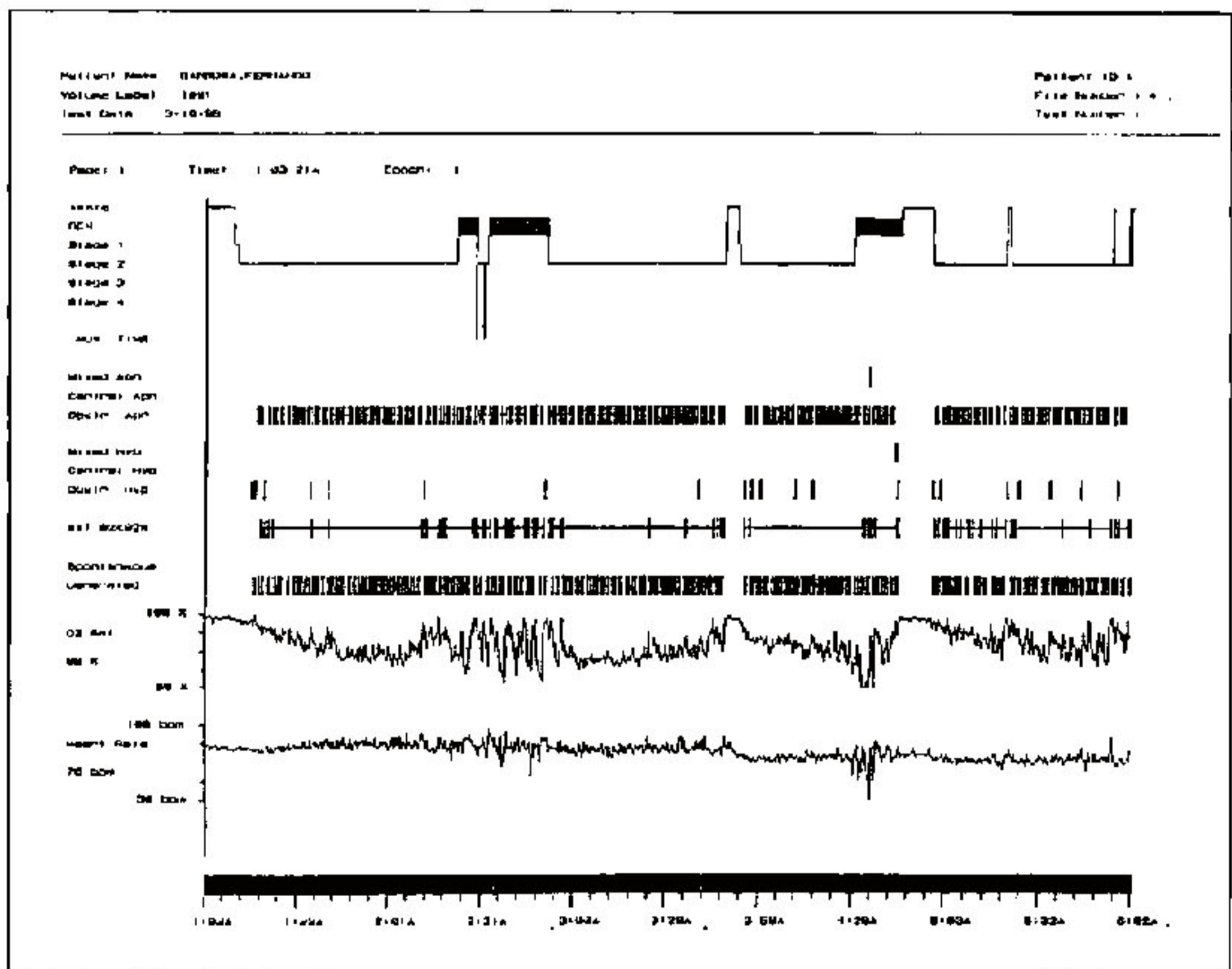


Figura 1
Registro poligráfico de 10 épocas (5 min) de um paciente em sono REM, com diversas apnéias obstrutivas. Vide fluxo (11), esforço tórax/abdome (12 e 13) e quedas SAT 02.

Figura 2
Hipnograma de 5 horas de registro poligráfico, do mesmo paciente da figura 1, dois anos após realização da LAUP, compatível com o diagnóstico de apnéia obstrutiva severa. Observar importantes quedas na SAT 02, principalmente no estágio REM. Paciente de 37 anos com índice apnéia/hipopnéia IAH = 106.



tais como:

1. Hipertensão arterial (12,13)
2. Alterações do ritmo cardíaco (14)
3. Morte súbita (15)
4. Hipertensão pulmonar (16)
5. Isquemia miocárdica noturna (17)
6. Infarto do miocárdio (18)
7. Isquemia cerebral (19, 20)

O aumento da pressão negativa intratorácica, que ocorre durante a apnéia obstrutiva, interfere de várias formas na mecânica cardíaca e conseqüente alterações hemodinâmicas que são possíveis de resumir no quadro que se segue:

<i>Alterações cardiovasculares</i>
<ul style="list-style-type: none"> • Aumento da pressão intratorácica <ul style="list-style-type: none"> Aumento da pressão sistólica transmural do VE (<i>afterload</i>) Reduz "stroke volume" e "output" cardíaco • Hipoxemia e hipercapnia <ul style="list-style-type: none"> Aumenta o "drive" ventilatório e atividade do sistema nervoso simpático Vasoconstrição e hipertensão pulmonar Vasoconstrição sistêmica e hipertensão Arritmias cardíacas (bradicardia, bloqueios, taquicardias ventricular e supraventricular) • "Arousal" ou microdespertar <ul style="list-style-type: none"> Aumento da atividade do sistema nervoso simpático Aumento da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca

Síndrome de resistência das vias aéreas superiores

Esta síndrome é caracterizada por sonolência diurna em pacientes não apnéicos, com esforço respiratório anormal durante o sono, medido através de balão de pressão esofágica inspiratória e associado a um índice de microdespertares por EEG > 10/h (21).

Alguns trabalhos, ainda sem aceitação científica definitiva, sugerem como alternativa eficaz ao balão esofágico o uso de sensor pressórico nasal.

Apnéia central do sono e respiração de Cheyne-Stokes (ACS-RCS)

A Apnéia Central do Sono (ACS) com padrão de Cheyne-Stokes (RCS) é uma alteração da respi-

ração caracterizada por episódios de apnéia central (ausência de ventilação e de esforço) alternando com variações no volume corrente.

A ACS-RCS está em associação com a insuficiência cardíaca congestiva (ICC), sendo que a alteração fisiopatológica mais marcante é a tendência à hiperventilação que determina uma queda na PaCO₂ suficiente para desencadear repetidos episódios de apnéia central. As conseqüências da apnéia central são semelhantes àsquelas que ocorrem na apnéia obstrutiva, porém o significado clínico mais importante desta associação com a insuficiência cardíaca é o aumento de mortalidade (22,23). Sendo que a causa principal se deva a atividade do sistema nervoso simpático. Estudos tentam provar a existência de um ciclo vicioso entre a ocorrência de ACS-RCS e ICC (24,25), onde a ativação do sistema nervoso simpático agravaria a falência cardíaca. Precisamos provar que a interrupção deste ciclo aumentaria a sobrevida dos pacientes.

Síndrome da hipoventilação alveolar

Define-se a presença de hipoventilação alveolar quando a PaCO₂ > 45mmHg. Entende-se que a pressão arterial parcial de CO₂ está diretamente relacionada com a produção metabólica de CO₂(Vco₂) e inversamente proporcional a ventilação alveolar (Va) através da equação:

$$PaCO_2 = K \cdot Vco_2 / Va$$

Os mecanismos responsáveis para o desenvolvimento da hipoventilação incluem:

1. Redução do "drive" respiratório central.
2. Deformidades na parede torácica e/ou alteração do parênquima pulmonar.
3. Fraqueza dos músculos respiratórios.

Em muitas condições clínicas que levam à hipoventilação mais de um mecanismo estão envolvidos (26).

As alterações clínicas que estão com frequência associadas com a hipoventilação alveolar são:

- Hipoventilação alveolar central associada com doenças neurológicas (Síndrome de Shy-Drager, meningites e encefalites, esclerose múltipla, lesões de tronco cerebral).
- Hipoventilação alveolar primária, encontrada com mais frequência em adultos jovens do sexo masculino, com queixas de sonolência diurna e cefaléia matutina, e ao exame clínico com cor pulmonale e IVD.
- Síndrome da hipoventilação do obeso.

- Deformidades torácicas, principalmente a cifoescoliose.
- Síndrome da apnéia do sono central idiopática ou secundária.
- Doenças neuromusculares.

Tratamento

O tratamento das doenças respiratórias do sono é dividido em medidas gerais e específicas.

Medidas gerais ou comportamentais

Os pacientes com ronco primário, síndrome de resistência de vias aéreas superiores, apnéia obstrutiva do sono ou apnéia central do sono, devem tratar a obesidade, manter exercícios físicos, parar de fumar, reduzir ingestão de bebidas alcoólicas, retirar sedativos e hipnóticos, controlar clinicamente doenças como hipotireoidismo, acromegalia, doenças neuromusculares e as rinites alérgica ou vasomotora (27).

Tratamento específico

Deve ser individualizado de acordo com a síndrome clínica, os achados poligráficos e os métodos de imagem. Indivíduos com manifestações clínicas leves e achados poligráficos associados ao decúbito dorsal devem utilizar uma estratégia de reposicionamento postural do sono com a "bola do ronco", colocada no dorso do pijama para evitar este decúbito (28).

Atuando diretamente no evento respiratório, tem-se três formas de terapêutica:

1. Cirurgia.
2. Dispositivos intra-orais (DIO).
3. Suporte ventilatório com CPAP ou BIPAP.

Cirurgia

Diversas táticas podem ser consideradas: a cirurgia nasal, a uvalopalatofaringoplastia, o avanço do genioglossos e miotomia do hióide, avanço bimaxilar, redução volumétrica por radiofrequência e LAUP (uvalopalatoplastia com laser).

Diversas análises críticas destes métodos já foram feitas para determinar a eficácia destas cirurgias, e alguns pontos devem ser considerados: a análise estatística de melhora vem sendo criticada nos casos de pacientes com OSA com valores elevados de IAH e importantes quedas de saturações arteriais de O₂, pois, o critério de redução dos eventos em 50% ou AIH < do que 20/h, podem ser clinicamente insatisfatórios (29). Os resultados para ronco primário têm apresentado

sucesso de 80%, pelo critério subjetivo do relato pessoal dos pacientes (30).

Os dispositivos intra-orais (DIO) vêm sendo utilizados com bom resultado nos pacientes com apnéias leves e ronco primário (31) e os efeitos colaterais mais importantes se referem a dor na articulação têmporo-mandibular e sialorréia.

O uso do CPAP (pressão aérea positiva contínua), que surgiu como opção terapêutica a partir de 1981 (32), consiste de um suporte ventilatório não invasivo, que através de máscara nasal acoplada a um equipamento microprocessado, gera uma pressão positiva capaz de manter o palato mole selado a língua, resultando em uma via aérea superior pressurizada com valores suficientes para romper o aumento de resistência que ocorre na apnéia e ronco.

Este método vem sendo utilizado como a escolha clínica inicial e mais eficaz para terapêutica da apnéia do sono (33).

A síndrome de apnéia obstrutiva do sono, a síndrome de resistência de vias aéreas superiores e o ronco primário devem ser tratados individualmente, levando-se em consideração a presença de riscos cardiovasculares (como HAS, coronariopatia, etc.), alterações anatômicas e severidade da apnéia. Os pacientes com alterações anatômicas evidentes das vias aéreas superiores e que tenham IAH de 5 a 20/h ou com síndrome de resistência de via aérea superior sem fatores de risco para doenças cardiovasculares devem corrigi-las cirurgicamente e serem reavaliados algumas semanas após a cirurgia através de nova polissonografia para documentar sua melhora.

Indica-se CPAP nasal como tratamento preferencial nos seguintes casos:

1. Resultados de polissonografia: IAH > 50/h, IA > 20/h ou Sat O₂ < 70%, apnéia obstrutiva de severa intensidade.
2. Resultado de polissonografia independente dos índices, porém com a presença de fatores de risco cardiovascular ou sintomatologia importante (sonolência diurna).

Caso não haja tolerância ao CPAP nasal, as opções por dispositivo intra-oral ou cirurgia podem ser consideradas, porém sempre alertando para a impossibilidade de se prever o sucesso terapêutico, mesmo que o ronco se reduza ou até desapareça, pois, este não é o parâmetro ideal para o controle evolutivo das apnéias, mas, sim, a reavaliação por polissonografia (34).

Ação do CPAP nasal na ICC (imediate)	
Efeito cardíaco: <ul style="list-style-type: none"> • Aumento da pressão intratorácica • Redução a pressão arterial durante o sono • Reduz a pressão transmural do VE • Reduz o volume do VE 	<ul style="list-style-type: none"> • Reduz a frequência cardíaca Efeito respiratório: <ul style="list-style-type: none"> • Prevenção da obstrução da via aérea superior (AOS) • melhor performance da musculatura inspiratória
Ação do CPAP nasal na ICC com AOS e ACS-RCS (prolongada)	
Efeitos Cardíacos Melhora da ICC Melhora da fração de ejeção do VE Reduz a regurgitação mitral Efeito respiratório Controle da AOS Redução da pressão negativa intratorácica	Redução da VVM e aumento da PaCO ₂ Redução da ACS Melhora da força dos músculos inspiratórios Redução dos "arousal" e melhora da arquitetura do sono Melhor oxigenação durante o sono Melhora dos sintomas diurnos

Diversas propostas para o tratamento da apnéia central e da hipoventilação alveolar de origem central com ou sem ICC têm sido utilizadas, como o uso de drogas (teofilina e captopril) (35,36), oxigênio (37), dióxido de carbono (38) e mais extensivamente com CPAP nasal (39).

Atenção especial ao uso do CPAP nasal na presença de ICC tem encontrado entusiastas que resumem seu benefício no quadro abaixo (39).

Conclusão

Os autores tiveram como objetivo rever a literatura atual sobre os distúrbios respiratórios do sono em relação ao diagnóstico, apresentação clínica e suas complicações mais frequentes, discutindo as várias abordagens terapêuticas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1-Gastaut H, Tassinari C, Duran B. Etude polygraphique des manifestations episodiques (hypniques et respiratoires) du syndrome de Pickwick. *Ver Neurol* 1965; 112:568-579.
- 2-Jung R, Kuhhe W. Neurophysiological studies of abnormal night sleep and the Pickwickian syndrome. *Prog Brain Res* 1965; 18:140.
- 3-Lugaresi E, Coccagna G, Mantovani M. *Hypersomnia with periodic apneas*. New York: Spectrum, 1978.
- 4-Guilleminault C. State of the art, Sleep and control of breathing. *Chest* 1978; 73: 293-298.
- 5-Lugaresi E, Cirignotta F, Coccagna G, Piana C. Epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3:221-224.
- 6-Schmidt, Nowara WW, Coutas DB, Wiggings C, et al. Snoring in Hispanics American population. Risk factors and association with hypertension and morbidity. *Arch Int Med* 1990; 150: 597-601.
- 7-Koskenvuo M, Kaprio T, Partinen M, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1:893.
- 8-Mondini S, Zucconi M, Cirignotta F, et al. Snoring as a risk factor for cardiac and circulatory problems: an epidemiological study. In: Guilleminault C, Lugaresi E. (eds). *Sleep/Wake disorders: Natural history, epidemiology and long term evolution*. New York: Raven, 1983: 99.
- 9-Palome K, Partinen M, Erkin Juntti T, et al. Snoring, sleep apnea syndrome, and stroke. *Neurology* 1992; 42 (suppl 6):75
- 10-Young T, Blustein J, Finn L, Palk M. Sleep disorders breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997 Aug; 20(8): 608-613.
- 11-1997 American Sleep Disorders Association and Sleep Research Society: An American Sleep Disorders Association Report. *Sleep* 1997; 20(6): 406-422.
- 12-Young T, Pepperd P, Palta M, Hlak M, Finn L, Morge B, Skatrud T. Population-based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997 Aug 11-25; 157(15):1746-1752.
- 13-Lavie P, Bar Yosef R, Rubin E. Prevalence of OSAS

- among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373-376.
- 14-Shephard JW: Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to OSAS. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437-458.
- 15-He J, Kryger MH, Zorick FJ, et al. Mortality and apnea index in OSA : Experience in 385 male patients. *Chest* 1998; 94: 9-14.
- 16-Bernd M, Narra MD, Claus Doberann MD, et al. Pulmonary Hypertension in patients with OSAS. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2403-2407.
- 17-Sleep-related myocardial ischemia and sleep structure in patients with OSAS and coronary heart disease. Schäfer H, et al. *Chest* 1997 Feb; 111(2): 387-393.
- 18-Hung J, et al. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264.
- 19-Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996 Nov; 47(5): 1167-1175.
- 20-Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and OSA. *Stroke* 1996 Mar; 27(3): 401-407.
- 21-Guillemainault C, Stoohs R, Clerk A, et al. From OSAS to upper airway resistance syndrome: Consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992; 15: 513-516.
- 22-Andreas S, Clemens C, et al. Cheyne Stokes respiration and prognosis in CHF. *Am J Cardiol* 1996; 78:1260-1264.
- 23-Harley PJ et al. Increased mortality associated with Cheyne Stokes respiratory in patients with cardiac heart failure. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 153: 272-276.
- 24-Cohn JN, Lavigne B, Olivari MT, et al. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in patients with chronic cardiac heart failure. *NEJM* 1984; 311: 819-823.
- 25-Kaye DM, Lefkcuits J, Jennings GL, et al. Adverse consequences of high sympathetic nervous activity in the failing human heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:1257-1263.
- 26-Karachman S, Criner GJ. Hypoventilation Syndromes, *Clinics in Chest Medicine*, March 1998.
- 27-Cullebras A. *Clinical Handbook of sleep disorders* ed. 1996; 215-217.
- 28-Cartwright R, Ristanovic R, Diaz F, et al. A comparative study of treatments for position sleep apnea. *Sleep* 1991; 7:110-14, 546-552.
- 29-Pépin J-L, et al. Critical analyses of the results of surgery in the treatment of snoring, upper airway resistance syndrome (UARS), and Obstructive sleep apnea. *Sleep* 19(9); S90-S100; 1996.
- 30-Levin BC, Becker GD. UPPP for snoring: long term results. *Laryngoscope* 1994; 104:1150-1152.
- 31-Schmidt-Nowara WW, et al. Oral appliances for the treatment of snoring and OSAS: A review. *Sleep* 1995; 18: 501-510.
- 32-Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1:862-865.
- 33-Strollo PJ, Rogers RM. Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99-104.
- 34-Kryger MH. Management of OSA: Overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC (eds). *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1994: 736-747.
- 35-Javaheri S, et al. Effect of theophylline on sleep disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 562-567.
- 36-Walsh JT, et al. Effects of captopril and oxygen on sleep apnea in patients with mild to moderate congestive heart failure. *Hearth* 1995; 73:237-241.
- 37-Harley PJ, et al. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with CHF. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777-782.
- 38-Steens RD, et al. Effect of inhaled 3% CO2 on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994; 17:61-68.
- 39-Naughton MT, et al. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by CPAP. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:92-97.