

Complicações cardiovasculares da síndrome da apnéia do sono obstrutiva

LIA RITA AZEREDO BITTENCOURT¹, ODAIR MARSON², LUIZ E. NERY³, SÉRGIO TUFIK⁴

Siglas e abreviaturas utilizadas neste trabalho

AVC – Acidente vascular cerebral
BR – Barorreceptores
CPAP – Pressão positiva em vias aéreas superiores
DC – Débito cardíaco
DPOC – Doença pulmonar obstrutiva crônica
FC – Frequência cardíaca
FEVE – Fração de ejeção ventricular
FNA – Fator natriurético atrial
HP – Hipertensão pulmonar
IAH – Índice de apnéia e hipopnéia
ICO – Insuficiência coronariana
NREM – Estágio do sono denominado não-REM
PAS – Pressão arterial sistêmica
PAP – Pressão da artéria pulmonar
REM – Estágio do sono em que ocorrem os movimentos oculares rápidos
SASO – Síndrome da apnéia do sono obstrutiva
SCV – Sistema cardiovascular
SHO – Síndrome da hipoventilação associada a obesidade
SRVAS – Síndrome da resistência das vias aéreas superiores

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES DURANTE O SONO NORMAL

Vários fatores ambientais podem suscitar alterações momentâneas da atividade do sistema cardiovascular (SCV). Na prática, essa atividade depende do funcionamento do sistema nervoso autônomo e pode ser facilmente avaliada através das medidas da pressão arterial sistêmica (PAS), da frequência cardíaca (FC) ou até mesmo do diâmetro pupilar. Situações de estresse, repouso ou mesmo a simples mudança de postura exigem diferentes graus de atividade do siste-

ma nervoso autônomo e modificam a atividade do SCV para atender as necessidades do momento.

No entanto, independentemente de fatores ocasionais, o SCV apresenta um padrão de atividade basal que se comporta segundo um padrão de ritmo circadiano.

Analisada de maneira geral, a atividade cardiovascular basal é maior durante a vigília e diminui ao longo do período de sono. Porém, apesar de reduzida durante a maior parte do sono, em determinados momentos, essa atividade pode aumentar e atingir níveis até mesmo superiores aos observados durante a vigília. É comum a PAS e a FC atingirem valores inferiores ao basal durante as fases 3 e 4 do sono NREM e níveis significativamente superiores aos da vigília na fase fásica do sono REM⁽¹⁾.

Fisiologicamente, vários fatores podem modificar a atividade do SCV durante o sono. Dentre esses, ressaltamos: 1) estágios do sono (REM e NREM), 2) profundidade do sono durante o período NREM (estágios 1 a 4) e 3) tempo do sono. Se analisarmos a curva pressórica durante o sono NREM, veremos que, principalmente nos estágios 3 e 4, ocorre redução significativa da PAS. Esta diminuição ocorre de maneira lenta e gradual, de forma paralela à queda de atividade física e metabólica, caracterizando o chamado descenso pressórico fisiológico noturno. É considerado normal que o descenso noturno tenha reduções pressóricas iguais ou superiores a 10%⁽²⁾. A avaliação da atividade autônoma feita através da análise das pupilas revela que nas fases NREM 3 e 4 elas estão contraídas, atestando predomínio de atividade nervosa parassimpática sobre a simpática.

O débito cardíaco também diminui durante o sono normal, porém, outros parâmetros cardiovasculares, tais como a pressão da artéria pulmonar (PAP) e a fração de ejeção ventricular (FEVE), não se modificam de maneira significativa. Assim, a redução do DC que ocorre nas fases NREM 3 e 4 parece estar mais correlacionada com a redução da FC do que com as variações da FEVE⁽¹⁾.

Durante o sono REM, principalmente nos episódios de rápida movimentação ocular (fase fásica), observamos intensas flutuações tanto da PAS quanto da FC. Essas oscilações podem ocorrer de um extremo a outro e não guardam relação com o grau de atividade física ou metabólica do indivíduo. Na realidade, existe grande dessincronia entre uma série de parâmetros durante o sono REM (dessincronizado), pois, neste período, a atividade cerebral é intensa (seme-

1. Coordenadora do Instituto do Sono e Pós-Graduada da Disciplina de Pneumologia – Departamento de Psicobiologia, Unifesp-EPM.
2. Professor Adjunto da Disciplina de Nefrologia – Departamento de Psicobiologia, Unifesp-EPM.
3. Professor Adjunto da Disciplina de Pneumologia – Departamento de Psicobiologia, Unifesp-EPM.
4. Professor Titular e Chefe do Departamento de Psicobiologia, Unifesp-EPM.

Endereço para correspondência – Lia Rita Azeredo Bittencourt, Rua Napoleão de Barros, 925 – 04024-000 – São Paulo, SP.

Recebido para publicação em 27/5/98. Aprovado, após revisão, em 13/9/98.

lhante à da vigília), a temperatura corporal é baixa e a atividade muscular atinge seu menor grau. A PAS e a FC também estão diminuídas mas, de tempos em tempos, elas sofrem elevações bruscas, coincidindo com ondas elétricas que ascendem do tronco, passam pelo mesencéfalo e terminam ativando o córtex cerebral. Durante esses episódios ocorrem descargas adrenérgicas intensas que resultam em grandes elevações da PAS, FC e dilatação pupilar⁽¹⁾.

O tempo de sono é outro fator que modifica a atividade do SCV. Ao longo do sono, o indivíduo perde líquido, reduz o volume intravascular e fica sujeito a maiores variações hemodinâmicas. Além disso, os reflexos cardiovasculares estão alterados pelo estado de sono, propiciando um mecanismo de defesa da PAS durante o REM⁽¹⁾.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES AGUDAS NA SÍNDROME DA APNÉIA DO SONO OBSTRUTIVA (SASO)

Além de oscilarem de acordo com os estágios do sono, a PAS, a FC, o DC e a PAP variam segundo o padrão respiratório. A SASO é uma dessas situações e, durante o sono desses pacientes, observamos que a FC diminui durante a instalação da apnéia e aumenta à medida que o paciente vai recobrando a ventilação pulmonar^(1,3).

Essas variações da FC são muito características e têm, inclusive, sido utilizadas como uma forma de diagnosticar a SASO⁽⁴⁾. Na fase de instalação da apnéia existe aumento da pressão intratorácica negativa, mas, como não há expansão pulmonar, o sangue não flui através dos pulmões e não atinge a circulação sistêmica. Esse fato aumenta a PAP e, por outro lado, diminui tanto a FEVE quanto o DC e a PAS^(3,5,6).

Além disso, a elevação da pressão negativa ativa receptores intratorácicos, que levam a aumento do tônus parassimpático. Como resultado, há redução da FC, a qual acentua ainda mais a redução do DC e da PAS^(1,3).

Ao final da apnéia e durante alguns segundos subsequentes o padrão de resposta cardiovascular passa a apresentar um perfil totalmente oposto ao descrito durante a instalação do quadro. A hipóxia causada pela apnéia resulta em acidose metabólica e esta acidose, associada à própria redução da saturação da oxí-hemoglobina, causa intensa ativação do sistema nervoso simpático, com elevação dos níveis circulantes e catecolaminas. Com o despertar subsequente haverá potenciação da ativação do sistema nervoso simpático^(1,3).

Estudos clínicos e laboratoriais têm demonstrado que a intensidade do despertar e o grau de hipoxemia são positivamente relacionados com a elevação pressórica que se observa. A favor desse raciocínio temos os experimentos de Aardweg e Karemaker⁽⁷⁾, que demonstraram que, na ausência da hipoxemia, a apnéia não era capaz de aumentar a PAS. Esse e outros estudos mostraram que o grau de hipoxemia se correlaciona de maneira positiva com os maiores valores da PAS⁽⁷⁻⁹⁾.

Ao despertar, o indivíduo aumenta a ativação do sistema nervoso simpático e também do tônus dirigido à musculatura da faringe e do diafragma. Nessas condições, a faringe se dilata, o diafragma se contrai e ocorre reexpansão pulmonar, com restabelecimento da ventilação e perfusão. Nessas condições, ocorre tanto maior ativação do sistema nervoso simpático quanto aumento da FEVE. Em conjunto, o final da apnéia ocasiona aumento do DC, da FC e da PAS^(1,3).

O papel de cada um desses fatores é discutível e parecem ser aditivos. Para alguns autores⁽¹⁰⁻¹²⁾, se a apnéia não despertar o paciente, a elevação da PAS e da FC será momentânea, de menor intensidade e não persistente. Nesse sentido, tem sido também descrito que o componente hipertensivo dependente da movimentação que ocorre durante o despertar pode ser desencadeado não apenas pela hipoxemia, mas também por estímulos outros, como os sonoros ou vibratórios^(11,13,14).

Em função da ativação desses mecanismos, a PAS noturna do paciente com SASO apresenta vários picos hipertensivos que coincidem com as fases finais das apnéias. Essas elevações da PAS são tanto maiores quanto maior o grau de dessaturação da oxí-hemoglobina e são cumulativas⁽¹⁵⁾. Como resultado, a curva pressórica noturna do paciente com SASO adquire aspecto irregular e perde o descenso noturno.

Existe a possibilidade de que essas alterações agudas possam ter repercussão mais duradoura, pois em cães submetidos a apnéias artificialmente induzidas o efeito cardiovascular persiste por até duas horas cessado o estímulo⁽⁹⁾. Havendo o despertar, a apnéia desencadeia aumentos mais duradouros da PAS e da FC, aumentos estes que podem persistir por vários dias.

ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES CRÔNICAS DA SASO

A responsabilidade da SASO como causadora das alterações cardiovasculares crônicas, ou seja, alterações persistentes diurnas, é ainda controversa na literatura. Em humanos ainda não dispomos de estudos prospectivos que nos permitam verificar a evolução dos parâmetros cardiovasculares desde o início da instalação da apnéia. Da mesma maneira, não temos estudos longitudinais analisando o efeito cardiovascular de distúrbios respiratórios mais leves, como o ronco e/ou a síndrome da resistência das vias aéreas superiores (SRVAS), na qual ocorre fragmentação do sono devido a esforços respiratórios repetitivos. Por outro lado, uma série de trabalhos tem demonstrado que, uma vez instalados, tanto a apnéia quanto a SRVAS ou o próprio ronco se associam a alterações cardiovasculares significantes. Dentre essas conseqüências podemos citar maior prevalência de hipertensão arterial, de insuficiência coronariana e de acidente vascular cerebral⁽¹⁶⁻¹⁸⁾.

Estudando-se as conseqüências clínicas da SASO, não é difícil admitir que um paciente com hipóxia que ativa o sis-

tema nervoso simpático tenha elevações agudas da PAS. No entanto, a explicação para a persistência dessa hiperatividade, mesmo após cessada a apnéia, é um pouco mais complexa.

Em trabalho realizado por Shepard⁽¹⁵⁾ ficou evidente que, à medida que os episódios de apnéia se vão sucedendo, a elevação pressórica torna-se mais intensa. Uma explicação para essa resposta seria uma possível readaptação do limiar de sensibilidade dos barorreceptores (BR). Toda vez que a PAS se eleva, os BR são ativados e ocorre inibição da liberação de noradrenalina. No entanto, em poucas horas, esse sistema passa a se readaptar e, para ser ativado, exige níveis pressóricos cada vez maiores⁽¹⁹⁾. Em consequência dessa readaptação da sensibilidade dos BR, o paciente vai tolerando níveis pressóricos mais elevados e passa a ter lesão da vasculatura periférica, com hipertrofia arteriolar. Assim, além de a pressão ir-se elevando progressivamente, um quadro crônico de aumento da resistência periférica se instala, causando hipertensão sustentada.

Não nos podemos esquecer de que, além de aumentar a pressão arterial, a ativação simpática aumenta a adesividade plaquetária e propicia o aparecimento de complicações cardiovasculares isquêmicas. Essa alteração da crase sanguínea, somada a maior produção de fibrinogênio detectada nos portadores de SASO, seriam outros fatores aventados para explicar a maior ocorrência de insuficiência coronariana e acidente vascular isquêmico nesses pacientes⁽²⁰⁾.

Numa linha distinta da fisiopatogenia da HAS sustentada dos pacientes com SASO, devemos citar a participação do fator natriurético atrial (FNA). Como se sabe, o aumento da pressão intratorácica negativa que ocorre durante a apnéia causa distensão atrial, fato que aumenta a secreção do FNA. O FNA é um peptídeo que inibe a bomba de sódio, aumenta a perda tubular renal deste íon e acumula cálcio no interior das células. Esse acúmulo de cálcio intracelular aumenta a contração muscular das arteríolas, eleva a pressão arterial e inicia todo o processo de lesão vascular com hipertrofia crônica dos vasos⁽²¹⁾. Na SASO ocorre também ausência do mecanismo fisiológico de relaxamento vascular em resposta a substâncias endotélio-dependentes, estando elevados os níveis de endotelina, um vasoconstritor, e reduzida a disponibilidade de ácido nítrico e prostacilinas, vasodilatadores⁽²¹⁾.

Estudos recentes têm confirmado que os portadores de SASO mantêm níveis plasmáticos de catecolaminas persistentemente elevados^(22,23). Um estudo feito com análise espectral da FC mostrou que na SASO há predomínio do componente lento da FC, ou seja, o componente simpático sobrepõe o parassimpático⁽²⁴⁾. Trabalho realizado em nosso laboratório demonstrou que a fragmentação do sono, obtida através da privação do sono REM, é capaz de antecipar e de potencializar a elevação pressórica que ocorre normalmente em ratos espontaneamente hipertensivos⁽²⁵⁾.

SASO E HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)

Enquanto a prevalência de hipertensão em adultos varia em torno de 20%⁽²⁶⁾, nos pacientes com SASO pode atingir 40 a 90%⁽¹⁶⁾. Inversamente, a prevalência da SASO entre os hipertensos varia de 22 a 62%⁽²⁷⁾. Essa porcentagem está bem acima da média encontrada entre pessoas normotensas (2-4%)⁽²⁸⁾ e demonstra que, além de a hipertensão ser uma complicação freqüente entre os portadores da SASO, a apnéia é também um achado extremamente prevalente entre os hipertensos.

Em estudo realizado com 40 pacientes com SASO, Suzuki *et al.*⁽²⁹⁾ observaram que 43% dos hipertensos (n = 22) e 50% dos normotensos não apresentavam descenso pressórico noturno. Além disso, os autores também demonstraram que a perda do descenso noturno era diretamente relacionada com o índice de apnéia/hipopnéia, com o tempo de história de ronco e com a idade dos pacientes.

Um estudo prospectivo feito em 1994 subdividiu um grupo de 147 pacientes em normais, roncadores (sem SASO) e portadores de SASO, sendo analisada a prevalência de hipertensão dentre eles. Os autores detectaram hipertensão em 7% dos controles, 13% dos roncadores e em 36% dos pacientes com SASO. Houve correlação positiva entre o nível pressórico e o índice de apnéia/hipopnéia e manteve-se significativa, mesmo quando os resultados foram corrigidos para fatores como peso, sexo e idade. Esse estudo foi ampliado para 501 pacientes e os mesmos resultados foram confirmados. Esses achados demonstram também que o ronco, isoladamente, já é suficiente para elevar a pressão arterial em relação ao grupo-controle⁽³⁰⁾. Mais recentemente, esses mesmos pesquisadores, em Wisconsin (EUA), realizaram um estudo no qual reconfirmaram esses achados; analisando 805 pacientes subdivididos em controles, roncadores e portadores de SASO, observaram que a pressão arterial, seja matutina ou vespertina, estava mais alta entre os roncadores do que nos controles⁽³¹⁾.

Por outro lado, Hoffstein⁽³²⁾ observou que essa associação entre ronco e hipertensão não é tão clara e só ocorreria se o paciente fosse também portador da síndrome da resistência das vias aéreas superiores (SRVAS).

Os principais fatores responsáveis pelos resultados não conclusivos nesta área são: ausência de estudos populacionais, falta de definições precisas da SASO e HAS, falta de medidas diagnósticas objetivas, fatores confundidores presentes em ambas as condições, como obesidade, sexo masculino, idade, uso de álcool e medicações anti-hipertensivas.

Assim, a associação entre apnéia e HAS é fortemente observada mas, apesar de os dados serem sugestivos, ainda precisamos de estudos populacionais mais amplos para que a relação causa-efeito entre ronco, SRVAS, SASO e hipertensão arterial sistêmica seja realmente confirmada.

SASO E ARRITMIAS CARDÍACAS

Em estudo feito em nosso serviço, observamos que em uma amostra de pacientes com SASO, nos quais o índice de apnéia estava acima de 20/hora, aproximadamente 50% desses apresentavam algum tipo de arritmia ventricular⁽¹⁶⁾. As arritmias foram as mais variadas e incluíram desde extrasístoles isoladas até bi e trigeminismo ou mesmo taquicardia ventricular não sustentada. Também nesse estudo evidenciamos que a ocorrência de arritmias ventriculares é ainda maior (cerca de 80%) entre os pacientes com SASO portadores de hipertrofia do ventrículo esquerdo⁽¹⁶⁾.

A literatura tem confirmado que a ocorrência de extrasístolia ventricular é bastante elevada e chega a acometer 74% dos apnéicos⁽³³⁾. Além disso, tem sido também descrito que outro tipo de arritmia muito comum nesses pacientes (30% dos casos) são os distúrbios de condução com bloqueios nodais ou atrioventriculares⁽³⁴⁾.

Com relação ao tratamento dessas arritmias, alguns estudos^(35,36) demonstraram que os distúrbios de condução podem ser revertidos com traqueostomia ou com o uso de CPAP (70% dos casos).

SASO E INSUFICIÊNCIA CORONARIANA (ICO)

SASO e ICO são complicações freqüentemente encontradas em pacientes com idade avançada e que tenham fatores de risco comuns como a obesidade e o fumo.

Estudo de Schmidt-Nowara *et al.*⁽³⁷⁾ demonstrou que em 1.222 adultos havia maior prevalência de ICO entre os roncoadores em comparação com os controles. Em 74 pacientes com ICO foi também demonstrado que 35% deles apresentavam índice de apnéia/hipopnéia maior ou igual a 10⁽¹⁷⁾.

Estudo de 143 pacientes com história de ICO e sintomas de SASO demonstrou que em 30,6% houve a confirmação da SASO, através da polissonografia. A prevalência de SASO foi menor (21%) entre os controles. Dada a elevada prevalência de apnéia entre os pacientes com ICO, os autores sugerem que estes devam ser submetidos a estudo polissonográfico de rotina⁽³⁸⁾.

SASO E ACIDENTES VASCULARES CEREBRAIS

Dada a alta prevalência dessa complicação circulatória entre os pacientes com SASO, vários estudos têm sido realizados no sentido de identificar tanto a real prevalência quanto os mecanismos causadores desses eventos. Variações de fluxo e/ou de viscosidade sanguínea⁽¹⁵⁾ têm sido aventadas para explicar essa ligação entre as doenças. De fato, os estudos da hemodinâmica cerebral demonstram que ela varia em maior magnitude entre os pacientes com SASO se comparados com indivíduos normais. O fluxo sanguíneo cerebral em pacientes com SASO está reduzido, tanto na vigília quanto

durante o primeiro episódio de sono NREM. Ao contrário, durante o sono REM e estágio 2, ocorre aumento de fluxo maior do que nos controles⁽³⁹⁾. Apesar dessas evidências, o mecanismo que tem merecido mais atenção atualmente tem sido o que diz respeito às alterações de coagulabilidade observadas na SASO⁽¹⁵⁾.

A correlação entre SASO e acidente vascular cerebral (AVC) é bastante forte. Trabalhos que analisaram pacientes com AVC têm descrito que a ocorrência da SASO varia de 64 a 70% contra 14 a 23% entre os controles^(18,40).

CPAP (PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA EM VIAS AÉREAS SUPERIORES) E DOENÇA CARDIOVASCULAR

O impacto do uso do CPAP tem sido mais explorado na reversão da HAS⁽⁴¹⁾. Apesar de diferentes pontos de vista de alguns autores, a maioria dos trabalhos tem demonstrado que o aumento pressórico agudo observado após as apnéias pode ser revertido com o uso do CPAP, principalmente nos portadores de SASO hipertensos^(42,43). Ainda, outros trabalhos têm demonstrado que o uso prolongado de CPAP reduz a hipertensão arterial crônica dos pacientes com SASO⁽⁴⁴⁻⁴⁹⁾. Em um estudo feito com 12 pacientes com SASO grave, o efeito do CPAP nos parâmetros cardiovasculares foi avaliado três, 12 e 24 meses após iniciar-se o tratamento. O CPAP levou à redução da norepinefrina plasmática e dos metabólitos urinários das catecolaminas, apesar de não ter ocorrido alteração da PAS e função ventricular⁽⁵⁰⁾.

De maneira geral, os estudos nesta área são promissores, mas falhas na estratificação dos pacientes segundo o grau de apnéia, o uso concomitante de drogas hipotensoras e o tempo de acompanhamento não têm permitido, até então, que tenhamos uma conclusão precisa do assunto.

FUNÇÃO CARDÍACA E HIPERTENSÃO PULMONAR

Estudos realizados em pacientes portadores de SASO têm demonstrado a ocorrência de hipertrofia ventricular tanto esquerda (41,2%) quanto direita (11,8%). A disfunção ventricular nesses casos é leve e a prevalência dessas complicações é maior no grupo com índice de apnéia/hipopnéia maior que 20 e com maior grau de obesidade. A HAS é um fator que pode influenciar esses achados⁽⁵¹⁾. Em estudo realizado em nosso serviço, observamos que aproximadamente 50% dos pacientes com SASO com IAH > 20/hora tinham hipertrofia do ventrículo esquerdo, sendo eles também hipertensos⁽¹⁶⁾.

A maioria dos estudos que avaliam a ocorrência de hipertensão pulmonar (HP) e de insuficiência cardíaca direita em portadores de SASO tem demonstrado ser necessária nesses pacientes a associação de hipoxemia diurna mantida, fato comum quando a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e/ou síndrome da hipoventilação associada à obesidade (SHO)

estão presentes. A prevalência de hipertensão pulmonar entre os portadores de SASO está na ordem de 10 a 20%; fatores como o índice de apnéia/hipopnéia ou a saturação da oxihemoglobina noturna não são bons indicadores preditivos do quadro. Na verdade, valores reduzidos de VEF_1 (volume de ar expirado no primeiro segundo, na manobra da capacidade vital forçada) e o peso corporal têm sido os melhores parâmetros para suspeitar da presença de hipertensão pulmonar entre os apnéicos⁽⁵²⁻⁵⁵⁾.

Estudos mais recentes foram feitos na tentativa de avaliar HP na SASO na ausência de DPOC e SHO. Sajkov *et al.*⁽⁵⁶⁾ encontraram HP leve em 47% dos 270 pacientes avaliados. Quando comparados com os portadores de SASO em HP, estes pacientes tiveram maior peso, história mais prolongada de fumo e prova de função pulmonar mais comprometida. Sanner *et al.*⁽⁵⁷⁾, em 107 pacientes com SASO isolada, encontraram redução da fração de ejeção de ventrículo direito em 18% desses. Atualmente, sugere-se que a SASO deveria ser investigada quando há HP sem outras causas aparentes.

REFERÊNCIAS

1. Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994;7:786-805.
2. Zanchetti A. The physiologic relevance of smooth twenty-four pressure control. *J Hypertens* 1994;12:S17-S23.
3. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995;98:118-128.
4. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilikian A. Cyclical variation of heart rate in sleep apnea syndrome. *Lancet* 1984;i:126-131.
5. Tolle FA, Judy WV, Yu P, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1983;55:1718-1724.
6. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with the obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1992;72:582-589.
7. Van Den Aardeweg JG, Karemaker JM. Repetitive apneas induce periodic hypertension in normal subjects through hypoxia. *J Appl Physiol* 1992;72:821-827.
8. O'Donnell CP, Kirig ED, Schuartz AR, Nobotham JL, Smith PL. Relationship between blood pressure and airway obstruction during sleep in the dog. *J Appl Physiol* 1994;77:1819-1828.
9. Fletcher EC, Bao G. The rat as model of chronic recurrent episodic hypoxia and effect upon systemic blood pressure. *Sleep* 1996;19:S210-212.
10. O'Donnell CP, Ayuse T, King ED, Schuartz AR, Smith PL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996;80:773-781.
11. Brooks D, Horner DL, Kozar LF, Redenteixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997;99:106-109.
12. Okabe S, Hida W, Kikuchi Y, Taguchi O, Ogawa H, Mizusawa A, Miki H, Shirato K. Role of hypoxia on increased blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1995;50:28-34.
13. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, Weiss JW. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990;69:2243-2148.
14. Davies RJO, Beet PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993;74:1123-1130.
15. Shepard JW Jr. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med Clin North Am* 1985;69:1243-1264.
16. Marson O, Tufik S, Nery LE, Chinen R. Blood pressure, cardiac rhythm and ventricular hypertrophy in sleep apneic patients (SAS). *J Sleep Res* 1996;5(Suppl 1):135.
17. Koehler U, Schafer H. Is obstructive sleep apnea (OSA) a risk factor for myocardial infarction and cardiac arrhythmias in patients with coronary heart disease (CHD)? *Sleep* 1996;19:283-286.
18. Basseti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in pat ischemic attack and stroke - A prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167-1173.
19. Krieger EM. Time course of baroreceptor resetting in acute hypertension. *Am J Physiol* 1970;218:486-490.
20. Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(6 Pt 1):1972-1976.
21. Hedner J. Vascular function in OSA. *Sleep* 1996;19:S213-217.
22. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. *Sleep* 1987;8:222-229.
23. Warandekar NV, Sinoway LI, Ziwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1333-1338.
24. Shiomi T, Guilleminault C, Sasanabe R, Hirota I, Maekawa M, Kabayashi T. Augmented very low frequency component of heart rate variability during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1996;19:370-377.
25. Neves FA, Marson O, Baumgratz RP, Bossolan D, Ginosa M, Ribeiro AB, Kohlmann O Jr, Ramos OL. Rapid eye movement sleep deprivation and hypertension. Genetic influence. *Hypertension* 1992;19(Suppl 1):202-206.
26. Debert-Ribeiro MB. Hypertension and economic activities in São Paulo, Brazil. *Hypertension* 1981;3(Suppl 1):233-237.
27. Fletcher EC, Debehne RD, Lovoi S, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985;103:190-195.
28. 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;328:1230-1235.
29. Susuki M, Guilleminault C, Ostka K, Shiomi T. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996;19:382-387.
30. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-388.
31. Young T, Finn L, Hla KM, Morgan B, Palta M. Hypertension in sleep disordered breathing. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 1996;19:S202-S205.
32. Hoffstein V. Is snoring dangerous to your health? *Sleep* 1996;19:506-516.
33. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985;88:335-340.
34. Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbance in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med* 1982;73:317-321.

35. Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cumiskey J, Rosekind M, Schroeder JA, Dement WC. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981; 141:985-988.
36. Becker H, Brandenburg V, Peter JH, Wichert PV. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:215-218.
37. Schmidt-Nowara WW, Coultas DB, Wiggins C, Skipper BE, Samet JM. Snoring in a hispanic-american population. Risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990;150: 597-601.
38. Schafer H, Ewig S, Hasper E, Koehler U, Oehm S, Pizzuli L, Luderitz B. Sleep apnea as a risk marker in coronary heart disease. *Z Kardiol* 1996;85:768-775.
39. Hajak G, Klingelhofer J, Schulz-Varzegi M, Sander D, Ruther E. Sleep apnea syndrome and cerebral hemodynamics. *Chest* 1996;110:670-679.
40. Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman B. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-407.
41. Fletcher E. Can the treatment of sleep apnea syndrome prevent the cardiovascular consequences? *Sleep* 1996;19:S67-70.
42. Jennun P, Wildschiodtz G, Christensen NJ, Schwartz T. Blood pressure, catecholamines and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hypertens* 1989;2:847-853.
43. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea. *Chest* 1992;101:1526-1532.
44. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993;16:545-549.
45. Mayer J, Backer H, Brandenburg U, Penzel, Peter JH, Wichert PV. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991;79:84-92.
46. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:539-544.
47. Worsnop CJ, Pierce RJ, Naughton M. Systemic hypertension and obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16(8 Suppl):S148-149.
48. Davies RJO, Crosby J, Prothero A, Stradling JR. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep apnea and snoring, compared with matched control subjects, and their response to treatment. *Clin Sci* 1994;86:417-424.
49. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zweck H. Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive apnoea. *Thorax* 1993; 48:529-533.
50. Hedner J, Darpo B, Ejjnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995;8:222-229.
51. Noda A, Okoda T, Yasuma F, Nakashima N, Yokota M. Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1995;107:1538-1544.
52. Bradley DT, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N, Phillipson EA. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:835-839.
53. Bradley DT, Rutherford R, Lue F, Moldofsky H, Grossman RF, Zamel N, Phillipson EA. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:920-924.
54. Weitzenblum E, Krieger J, Apprill M, Vallee E, Ehrhart M, Ratomaharo J, Oswald M, Kurtz D. Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:345-349.
55. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1996; 109:380-386.
56. Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;149(2Pt1):416-422.
57. Sanner BM, Konerman M, Sturm A, Muller HJ, Zidek W. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997;10:2079-2083.