

Síndrome de apneia do sono – ventilação com pressão positiva*

Obstructive sleep apnoea syndrome – nasal positive airway pressure

JOÃO VALENÇA**

* Palestra proferida no 34º Curso de Pneumologia para Pós-Graduados, Lisboa, 2001

** Assistente Graduado de Pneumologia, Serviço de Pneumologia do Hospital de Santa Maria
(Director: Prof. Doutor António Bugalho de Almeida)

Recebido para publicação: 01.10.10

Aceite para publicação: 01.11.14

RESUMO

O tratamento da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) com ventilação com pressão positiva é uma terapêutica altamente gratificante na grande maioria dos casos. A pressão positiva aplicada através de uma máscara nasal durante o sono leva a uma dilatação pneumática da via aérea superior, evitando assim o seu colapso. O tratamento deve ter início apenas após um diagnóstico correcto. A aplicação de pressão positiva, com uma pressão eficaz, leva de imediato ao: desaparecimento do ressonar; normalização do padrão respiratório com desaparecimento das apneias e hipopneias, bem como do esforço respiratório; correcção das dessaturações nocturnas;

desaparecimento dos “microdespertares” e fragmentação do sono, o que conduz à melhoria da arquitectura do sono e conseqüente melhoria da qualidade de vida. A pressão positiva pode ser fornecida por: CPAP com pressão constante, BINÍVEL e AUTO-CPAP. É importante a avaliação da adesão à terapêutica.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (1): 65-77

Palavras-chave: CPAP; BINÍVEL; AUTO-CPAP.

ABSTRACT

Treatment of obstructive sleep apnoea (OSA) by nasal positive pressure is one of the most effective treatment in the great majority of the patients. Nasal positive airway pressure acts as a pneumatic splint preventing for collapse of the pharyngeal airway. Treatment must begin only after a correct diagnosis. As soon as a nasal positive pressure

is applied: snoring is abolished; apnoea and hypopnoea events disappear; nocturnal desaturations are corrected; microarousals disappear and sleep fragmentation is corrected and consequently quality of life is improved. Nasal positive pressure can be delivered by CPAP, bilevel positive airway pressure and AUTO-CPAP. Acceptance of and compliance with nasal positive pressure must be assessed.

REV PORT PNEUMOL 2002; VIII (1): 65-77

Key-words: CPAP, bilevel positive airway pressure; AUTO-CPAP.

O tratamento da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) com ventilação com pressão positiva é uma terapêutica altamente gratificante na grande maioria dos casos, transformando um doente sonolento e com má qualidade de vida num doente capaz de retomar a sua actividade social e profissional.

Até 1981, altura em que surgiu a primeira descrição com ventilação com pressão positiva¹, a traqueostomia e a perda de peso eram as únicas formas de tratamento disponíveis.

No final de 1997 existiam alguns trabalhos aleatórios e controlados com CPAP (*continous positive airway pressure*), envolvendo cerca de 300 doentes, que comprovavam na realidade os benefícios do CPAP, nomeadamente em termos de qualidade de vida, hipersonolência diurna, etc.²⁻⁵

Qual o seu modo de acção?^{6,7}

A permeabilidade da via aérea superior depende do equilíbrio entre as forças que tendem a colapsá-la, particularmente a pressão negativa intraluminal durante a fase inspiratória, e a actividade compensatória dos músculos dilatadores da faringe.

A pressão positiva aplicada através de uma máscara nasal durante o sono leva a uma dilatação meramente pneumática da via aérea superior, evitando assim o seu colapso.

Outros mecanismos descritos consistem na redução do edema e congestão da mucosa faríngea, bem como o relaxamento dos músculos dilatadores da faringe. Estes músculos têm nestes doentes uma actividade aumentada, quer durante o sono quer em vigília, de modo a tentarem diminuir o estreitamento estrutural da faringe.

Qual o efeito da ventilação com pressão positiva?

Os episódios recorrentes de apneia/hipopneia (com as suas hipoxemias e hipercapnias) e de “microdespertares” vão provocar fragmentação do sono e aumento da actividade do simpático, que têm como consequências a hipersonolência diurna, as alterações cognitivas, as alterações cérebro e cardiovasculares, que vão condicionar um aumento significativo da morbidade e da mortalidade.

A hipersonolência diurna e as alterações cognitivas/psíquicas podem trazer problemas no trabalho que podem conduzir a despedimentos, bem como a um número maior de acidentes, quer laborais quer de viação. Por outro lado o ressonar, as perturbações sexuais e as alterações psíquicas podem ser nalguns casos motivo de divórcio.

A aplicação de pressão positiva, com uma pressão eficaz leva de imediato ao:

- Desaparecimento do ressonar;
- Normalização do padrão respiratório com desaparecimento das apneias e hipopneias, bem como do esforço respiratório;
- Correção das dessaturações nocturnas;
- Desaparecimento dos “microdespertares” e fragmentação do sono, o que conduz à melhoria da arquitectura do sono;

de modo que logo na primeira noite sob o CPAP com pressão efectiva é altamente gratificante⁸.

Efeito da aplicação de CPAP na qualidade de vida e nas funções neuropsicológicas

Nos doentes com SAOS a má qualidade de vida está geralmente associada à gravidade da fragmentação do sono e da hipersonolência diurna⁶.

A ventilação com pressão positiva ao normalizar a estrutura do sono reverte rapidamente a hipersonolência diurna, o que pode ser comprovado pelos testes de latência múltipla do sono ou mais facilmente na prática clínica com a aplicação da escala de sonolência de Epworth (ESS)⁹.

A redução da hipersonolência diurna com CPAP reduz ainda significativamente a taxa de acidentes de viação (de 0.8/100.000 km para 1.5/100.000 km)¹⁰, bem como de acidentes laborais e domésticos. O número de dias de hospitalização relacionados com acidentes neste grupo de doentes desce cerca de 90%, quando sob tratamento eficaz com CPAP¹¹.

Há igualmente uma melhoria das funções cognitivas, da capacidade de concentração, da ansiedade, da irritabilidade, da depressão, etc.^{6,12}.

Efeito da aplicação de CPAP na função cardíaca e cerebrovascular

- HTA

A ventilação com CPAP durante o sono evita as variações cíclicas de hipertensão arterial nocturnas, bem como diminui a secreção de noradrenalina e a actividade simpática, que estão aumentadas nos doentes com SAOS⁶.

A aplicação de CPAP nasal mantida ao longo do tempo contribui para a redução da HTA diurna, independentemente de qualquer perda de peso^{12,13}.

- Insuficiência cardíaca

Nos doentes com insuficiência cardíaca o tratamento com CPAP melhora a função cardíaca, documentada com um aumento da fracção de ejeção ventricular esquerda¹⁴.

Se a utilização de CPAP reduz por si só a hipertensão pulmonar é ainda incerto. Há estudos que demonstram que passados 1 e 5 anos de tratamento com CPAP a hipertensão pulmonar se mantém estável^{15,16}. No entanto a disfunção ventricular direita é revertida com o CPAP⁶.

- Cardiopatia Isquémica^{6,12}

Alguns trabalhos demonstraram que a SAOS pode ser um importante factor de risco para o desenvolvimento da cardiopatia isquémica. A HTA, a hipoxémia e o aumento da actividade simpática durante o sono parecem acelerar a aterosclerose.

Nos ECGs de 24 H efectuados nestes doentes é frequente a depressão do segmento ST durante o sono, o que pode ser revertido com a aplicação de CPAP. Por outro lado em presença de uma cardiopatia isquémica as hipoxemias recorrentes que acompanham as apneias podem conduzir à isquémia e provocar angor, enfarte do miocardio ou mesmo arritmias graves, nomeadamente na fase REM.

- Disritmias^{6,12}

Nos doentes com SAOS são igualmente frequentes arritmias nocturnas, que podem aparecer entre 15% a 50% dos casos. Estas arritmias são mais frequentes nos doentes com cardiopatia isquémica e/ou hipertrofia ventricular. São tanto mais frequentes e graves quanto maior for o índice de apneia/hipopneia e mais acentuadas forem as dessaturações nocturnas. O tratamento com CPAP diminui significativamente ou evita mesmo estas arritmias nocturnas, bem como algumas formas da perturbação da condução.

- Acidentes cerebrovasculares^{6,12}

Os doentes com SAOS têm uma maior morbidade e mortalidade por acidentes vasculares cerebrais.

Durante o sono destes doentes o débito sanguíneo cerebral diminui, enquanto que a pressão intracraniana aumenta de um modo cíclico, coincidindo com as apneias.

A aplicação de CPAP, para além de reverter as apneias, impede ainda o aumento do fibrinogénio plasmático e da viscosidade sanguínea, assim como a excessiva activação plaquetária.

Deste modo o tratamento com ventilação com pressão positiva parece ter um impacto benéfico no risco cárdio e cerebrovasculares destes doentes.

Outros efeitos da aplicação do CPAP^{6,12}

Um pequeno número de doentes apresentam hipercápnia diurna. O tratamento com pressão positiva conduz, passadas algumas semanas, à normalização da PaCO₂ diurna, devido ao reajustamento do *drive* ventilatório.

É frequente os doentes com SAOS apresentarem nictúria, que é rapidamente corrigida com CPAP, uma vez que o péptido atrial natriurético é trazido para valores dentro da normalidade.

O tratamento com CPAP corrige também o refluxo gastro-esofágico observado nestes doentes, e que é devido fundamentalmente ao aumento da pressão negativa intratorácica resultante do esforço inspiratório com a via aérea superior colapsada.

Diminuição da libido e/ou impotência sexual estão frequentemente associadas à SAOS (70.0% e 49.2% respectivamente na nossa experiência). O tratamento eficaz com CPAP melhora significativamente a diminuição da libido e a impotência em um terço dos doentes, o que pode estar neste último caso relacionado com o aumento da produção de testosterona sob CPAP.

Existem poucos dados em relação à mortalidade e a SAOS, no entanto a maioria dos estudos apontam para uma menor sobrevivência dos doentes não tratados. Em 1988 He e col.¹⁷ demonstraram uma maior mortalidade dos doentes com índice de apneia/hipopneia $\geq 20/H$ não tratados, sendo esta mais significativa nos doentes com menos de 50 anos. Recentemente Marin e col.¹⁸ acompanharam durante 5 anos um grupo de doentes não tratados e verificaram que a mortalidade aumenta de um modo significativo quando o índice de apneia/hipopneia $\geq 30/H$. A causa de maior mortalidade parece ser de natureza cardiovascular.

Do que atrás foi dito, facilmente se depreende que os doentes com SAOS contribuem para um consumo significativo dos recursos destinados à saúde, antes do diagnóstico e do início de uma terapêutica correcta.

A redução dos custos na saúde e nos acidentes (estes quer na vertente económica quer na vertente social) deve ser tida em consideração na relação custo/benefício da terapêutica com CPAP. O custo desta modalidade terapêutica na comunidade europeia é da ordem dos 500 € por ano⁶.

Quando prescrever ventilação com pressão positiva?

O tratamento com CPAP deve ter início apenas após um diagnóstico correcto e deve ser acompanhado de um aconselhamento no sentido da perda de peso e da modificação de determinados tipos de comportamentos, tais como bebidas alcoólicas, utilização de sedativos e hipnóticos, *stress* e privação do sono.

De acordo com um consenso estabelecido em 1999¹⁹, o tratamento com CPAP está indicado nos doentes com SAOS quando:

- RDI (*respiratory disturbance index*) (RDI – é definido como o número de apneias obstrutivas e hipopneias, e microdespertares relacionados com o esforço/hora durante um período mínimo de 2

horas de sono registados num estudo poligráfico de sono nocturno) ≥ 30 / H, independentemente da sintomatologia.

- RDI ≥ 5 a 30/H se acompanhado de sintomatologia tal como: hipersonolência diurna, alterações cognitivas e do humor⁴, ou se está presente patologia cardiovascular, nomeadamente HTA, cardiopatia isquémica ou acidente vascular cerebral.

Actualmente considera-se que uma prescrição correcta de CPAP^{6,7,19} implica a determinação da pressão ideal ou eficaz, que permite abolir as apneias obstrutivas, as hipopneias, os microdespertares relacionados com o esforço inspiratório e o ressonar em todos os estadios do sono e em todas as posições, possibilitando a normalização da estrutura do sono utilizando uma interface (máscara) que é bem tolerada pelo doente.

Como aferir a pressão eficaz de CPAP ?

Aferição da pressão manualmente no laboratório durante um estudo poligráfico completo do sono nocturno

Aumenta-se progressivamente a pressão até se atingir a pressão eficaz. Continua a ser considerado o método “Gold Standard”^{6,7,19}. Contudo devido aos custos elevados e à necessidade crescente de um maior número de exames de diagnóstico, têm sido procurados outros métodos.

Utilização de fórmulas preditivas^{6,7}

Têm sido desenvolvidas equações preditivas tendo em consideração 3 variáveis: índice de massa corporal, perímetro do pescoço e índice de apneia/hipopneia. São úteis apenas como ponto de partida na titulação manual durante um registo poligráfico.

Estudos poligráfico do sono em “Split – Night”^{6,7,19}

Nestes estudos durante a primeira parte da noite faz-se o diagnóstico e na segunda parte a aferição da pressão de CPAP.

Estudos em que este método foi utilizado e subsequentemente foi repetido o estudo poligráfico do sono utilizando toda a noite para a aferição da pressão demonstraram que foi necessário efectuar modificações em 50% a 60% dos doentes.

Deste modo os estudos poligráficos em “Split–Night” devem obedecer a determinadas recomendações e estão indicados nos seguintes casos:

- Doentes com índices de apneia/hipopneias > 40 /H durante as primeiras 2 H de estudo *standard*.
- Podem ser considerados estes estudos em doentes com índices de apneia/hipopneias entre 20 a 40/H, se há ocorrência de apneia/hipopneias prolongadas ou associadas a dessaturações importantes.
- A aferição da pressão de CPAP deve ser feita durante um mínimo de 3 horas de sono.
- Pode ser necessário um estudo adicional para aferição da pressão de CPAP, se o estudo em “Split–Night” não permitir o desaparecimento da maioria das apneia/hipopneias ou se o tratamento com CPAP não conseguir o controlo da sintomatologia.

Aferição automática^{6,7,19-21}

A titulação automática da pressão eficaz com aparelhos designados de AUTO-CPAP tem sido descrita nos últimos anos.

Estes geradores de pressão utilizam sinais de pressão ou de débito que detectam apneias, hipopneias, limitação do débito inspiratório e ressonar. De acordo com os sinais detectados ajustam automaticamente a pressão de modo a manter a via aérea superior permeável.

Vários estudos confirmaram que a pressão aferida automaticamente é pelo menos tão eficaz como a determinada manualmente num estudo poligráfico convencional.

Lloberes e col.²² demonstraram ainda que as flutuações da pressão da AUTO-CPAP durante a noite, após um período de estabilização, não provocam fragmentação do sono e que a estrutura do sono é semelhante à verificada durante a titulação manual de um estudo poligráfico *standard*. De facto os efeitos imediatos são idênticos aqueles obtidos após uma aferição manual, nomeadamente redução dos microdespertares e melhoria da hipersonolência diurna.

Quando comparada com a aferição manual a titulação automática não reduz a aceitação nem a adesão à terapêutica.

Sériès²³ demonstrou ainda que os doentes podem iniciar a terapêutica com um AUTO-CPAP no domicílio, para a identificação da pressão ideal durante uma a duas semanas, sem necessidade de recorrer a um estudo num laboratório de sono para determinação dessa referida pressão.

O AUTO-CPAP reduz também a necessidade de repetição de estudos poligráficos convencionais durante o *follow up*.

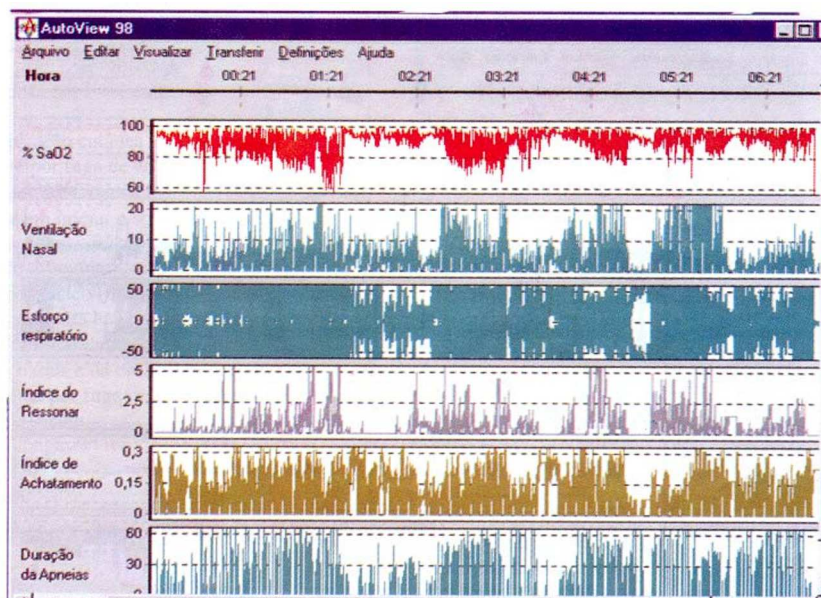


Fig.1 – Registo poligráfico em “Split – Night” de um doente do sexo masculino de 46 anos de idade, condutor de veículos pesados. Tinha um índice de apneia/hipopneia de 115.5 /H, com dessaturações importantes; ESS=23. A pressão de CPAP eficaz foi de 10cm de H₂O .

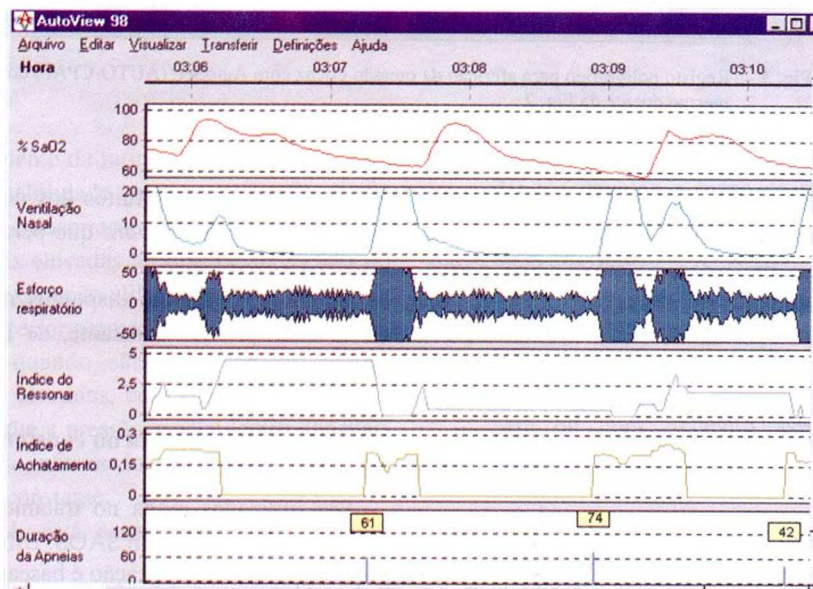
*Quando repetir um estudo poligráfico do sono standard?*¹⁹

As indicações para a repetição de um registo poligráfico *standard* são:

- Persistência dos sintomas apesar da adesão à terapêutica.
- Após:
 - Terapêutica cirúrgica
 - Aplicação de prótese oral
 - Variação mantida no peso > 15%



A



B

Fig. 2 – Registo poligráfico basal com AutoSet de um doente do sexo masculino de 50 anos. Índice de apneia/hipopneia 50/H, com dessaturações significativas.

Quais os efeitos secundários?

Habitualmente os efeitos secundários resultantes da aplicação de CPAP são pouco importantes do ponto de vista clínico. No entanto, se não forem eliminados ou minimizados, podem conduzir a uma má adesão à terapêutica (Quadro I).

Na literatura^{6,7} estão descritos efeitos secundários mais graves, felizmente raros, alguns dos quais únicos, tais como: pneumotórax, pneumomediastino, pneumoencéfalo, epistaxis maciça, disritmias cardíacas, ruptura do tímpano, etc.

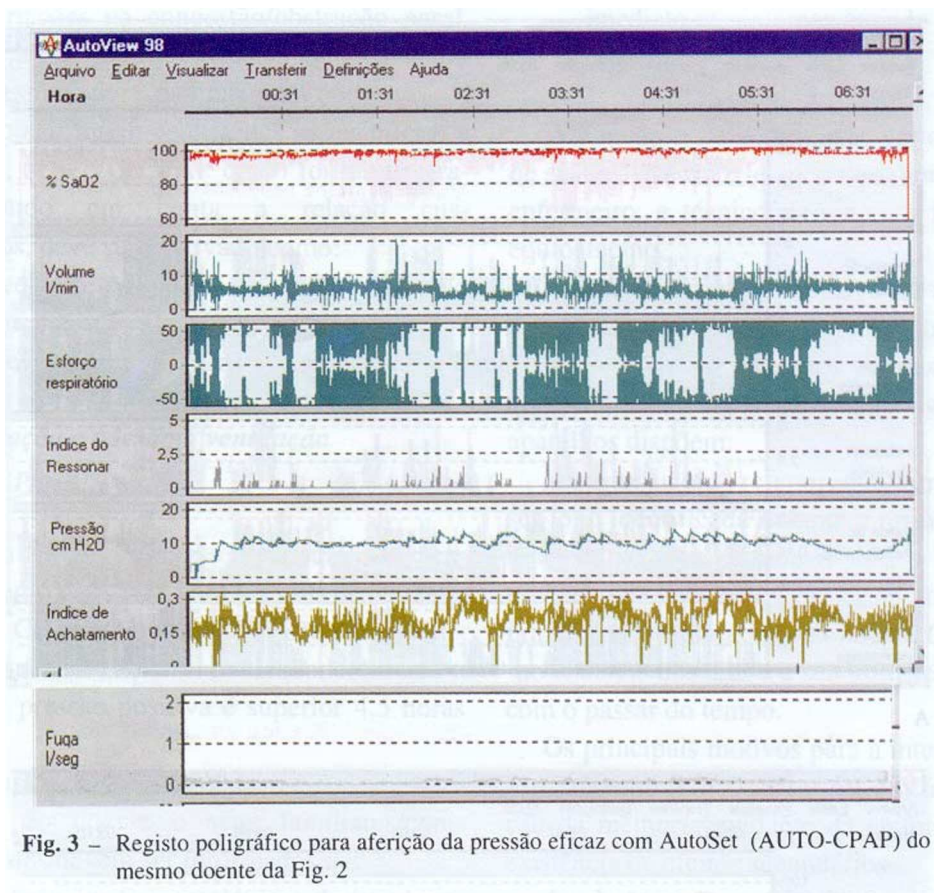


Fig. 3 – Registo poligráfico para aferição da pressão eficaz com AutoSet (AUTO-CPAP) do mesmo doente da Fig. 2

Que aparelhos de pressão positiva utilizar?

Nos últimos 20 anos os aparelhos geradores de pressão positiva têm sofrido avanços permanentes. São cada vez mais pequenos, menos ruidosos, e mais eficazes na manutenção da pressão prescrita, pois têm a capacidade de variar o débito entre < 10 l/m até > 50 l/m de acordo com a ausência ou presença de fuga de ar. Muitos dos novos geradores dispõem ainda de software que permite objectivar a adesão à terapêutica.

No momento actual dispomos no mercado de CPAP com pressão constante, de BINÍVEL e de AUTO-CPAP.

CPAP com pressão fixa ou constante

São utilizados ainda no tratamento da grande maioria dos doentes com SAOS. BINÍVEL^{6,7,19,24}.

O princípio da sua aplicação é baseado no seguinte facto:

- A colapsabilidade da via aérea superior durante a inspiração depende por um lado da pressão negativa intraluminal, que se gera durante a fase inspiratória, e por outro da sua própria instabilidade. Durante a expiração o encerramento da faringe resulta apenas desta sua instabilidade inerente. Desse modo durante a inspiração são necessárias pressões mais elevadas na inspiração (IPAP) do que na expiração (EPAP) para manter a via aérea superior permeável.

Assim, quando são necessárias pressões eficazes elevadas, com o BINÍVEL consegue-se que a pressão média dentro das máscaras seja inferior do que com o CPAP com pressão constante.

O BINÍVEL está aconselhado nos seguintes casos:

- Má adesão ou intolerância do CPAP com pressão fixa, nomeadamente desconforto torácico ou dificuldade respiratória durante a expiração, quando há necessidade de se utilizarem pressões eficazes elevadas.
- Doentes com congestão e/ou obstrução nasais ou rinorreia, que resultam de elevados débitos devidos a fugas de ar pela boca, e que não cedem às medidas conservadoras atrás referidas.
- Quando há hipoventilação alveolar com o CPAP com pressão fixa.
- No Síndrome de Sobreposição, particularmente quando a terapêutica com CPAP sem ou com oxigénio associado não é suficiente.

QUADRO I

Efeitos secundários

Problemas	Como resolver
<ul style="list-style-type: none"> • Relacionados com a máscara: - Lesão ou irritação cutânea - Conjuntivite por fuga de ar 	<ul style="list-style-type: none"> - Optimizar a selecção da máscara entre as existentes no mercado. - Insistir na limpeza da máscara - Ensinar a ajustar bem a máscara
<ul style="list-style-type: none"> • Relacionados com a pressão: - Dificuldade em iniciar o sono devido a pressão elevada. - Sensação de dificuldade respiratória, desconforto torácico (sobretudo na fase expiratória e resulta habitualmente de pressões elevadas). 	<ul style="list-style-type: none"> - Utilização de rampa - Tentar: BINÍVEL, AUTO-CPAP
<ul style="list-style-type: none"> • Problemas nasais e da orofaringe (resultam habitualmente por fuga de ar pela boca): - Sensação de secura - Obstrução/congestão nasal - Rinorreia 	<ul style="list-style-type: none"> - <i>Spray</i> nasal salino - Humidificação aquecida - <i>Spray</i> de corticoide nasal - Brometo de Ipratrópio nasal - Suporte mentoniano - Máscara oronasal
<ul style="list-style-type: none"> • Outros: - Ruído - Intolerância por parte do companheiro 	<ul style="list-style-type: none"> - Aparelho mais silencioso - Tubo maior de modo a que o aparelho fique mais afastado. - Educação do doente e sua companheira/o

Adaptado de Strollo e col⁷

AUTO-CPAP^{6,7,21,25}

O princípio de utilização do AUTO-CPAP como forma de terapêutica baseia-se no facto de que a pressão necessária para estabilizar a permeabilidade da via aérea superior é influenciada por múltiplos factores, tais como: posição do corpo, estadio do sono, privação do sono, sedativos, álcool e variações na congestão/obstrução nasal. Deste modo a chamada pressão eficaz pode variar durante a mesma noite e de noite para noite.

Enquanto não forem conhecidos os benefícios a longo prazo, o AUTO-CPAP como forma de terapêutica, tendo em conta a relação custos/benefícios, deve ser reservado como:

- Possível alternativa nos doentes que não toleram pressões elevadas.
- Doentes com pressão ideal altamente variável.

Qual a aceitação e adesão à ventilação com pressão positiva ?^{6,7,19, 25-27}

Como em qualquer prótese o primeiro obstáculo ao tratamento da SAOS com pressão positiva é a aceitação do CPAP. O outro é a adesão à terapêutica, considerando-se esta como adequada quando a aplicação da pressão positiva é superior 4.5 horas por noite.

Para ultrapassar estes obstáculos é fundamental a educação do doente e seus familiares/companheiros. Estes devem ser informados de:

- Consequências fisiopatológicas da sua doença, fundamentalmente do risco cardiovascular e de acidentes.
- Benefícios da terapêutica e que esta deve ser utilizada todas as noites, uma vez que a pressão positiva tem apenas um efeito pneumático na manutenção da permeabilidade da via aérea superior, regressando de imediato os sintomas quando esta não é aplicada.

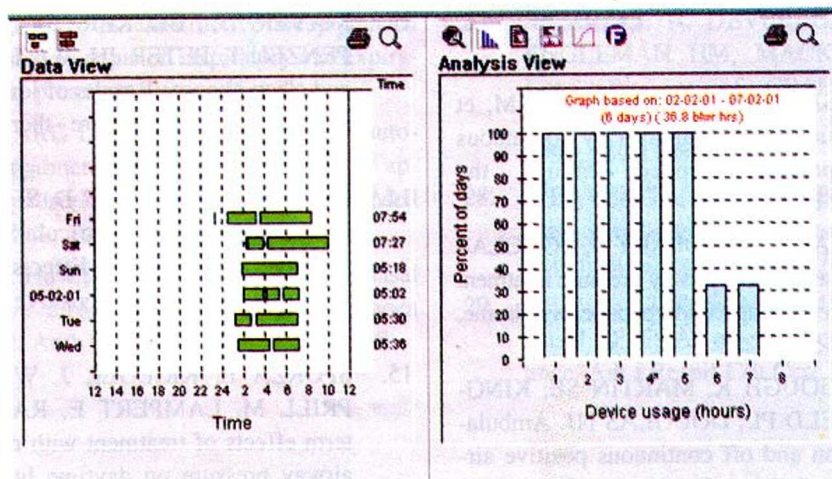
A educação deve envolver vários profissionais de saúde – médico, técnico do laboratório de sono, enfermeiro, e técnico da empresa fornecedora do equipamento.

A adesão à terapêutica deve ser avaliada objectivamente, quer através do contador de tempo de terapêutica incorporado nos geradores de pressão, quer através do *software* de que alguns dos novos aparelhos dispõem.

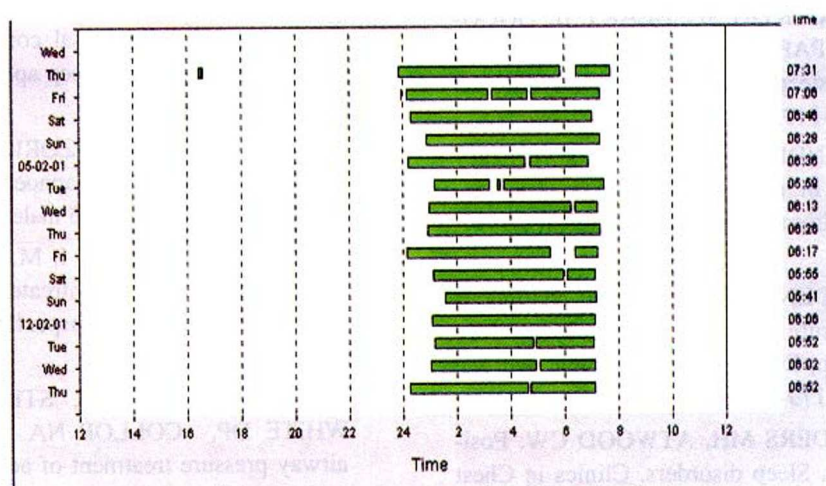
Weaver e col.²⁸ referem que a má adesão pode ser logo identificada durante a primeira semana de terapêutica. Nos primeiros meses é fundamental uma estreita monitorização desta adesão. A longo prazo os doentes que aceitam fazer CPAP aplicam-no em 94% dos dias e a sua utilização não diminui com o passar do tempo.

Os principais motivos para a interrupção do tratamento com pressão positiva é a falta de percepção da melhoria evidente da sintomatologia ou a existência de efeitos secundários.

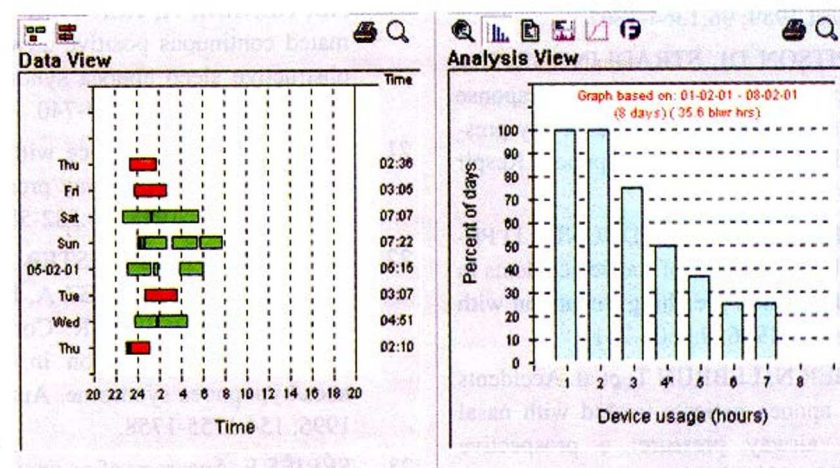
A adesão entre o CPAP com pressão fixa e o BINÍVEL ou AUTO-CPAP tem sido comparada. Para o BINÍVEL ela foi semelhante. No entanto Reeves Hoché e col.²⁹ mostraram um maior número de desistências e uma menor adesão para o CPAP quando o diferencial entre o IPAP e o EPAP foi superior 6 cm de H₂O. Quanto ao AUTO-CPAP a adesão às 3 semanas foi também idêntica ou superior.



A



B



C

Fig. 4 – A e B – Exemplos de adesão aceitável; C – Exemplo de má adesão

BIBLIOGRAFIA

1. SULLIVAN CE, ISSA FG, BERTHON-JONES M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862-865.
2. ENGLEMAN HM, MARTIN SE, DEARY IJ, DOUGLAS NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994; 343: 572-575.
3. ENGLEMAN HM, GOUGH K, MARTIN SE, KINGSHOTT RN, PADFIELD PL, DOUGLAS NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 1996; 19:378-381.
4. ENGLEMAN HM, MARTIN SE, DEARY IJ, DOUGLAS NJ. Effect of CPAP therapy on day-time function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1997; 52:114-119.
5. BADIA JR, HERNANDEZ L, LEON C et al. Efficacy of CPAP treatment in moderate to severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome (abstract). *Eur Respir J* 1997; 10:310s.
6. COLLARD PH, RODENSTEIN DO. Nasal continuous positive airway pressure for sleep apnoea. *Respiratory disorders during sleep*, Eur Respir Monograph, WT Mc Nicholas (Ed), 1998; 179-204.
7. STROLLO PJ, SANDERS MH, ATWOOD CW. Positive pressure therapy. *Sleep disorders*, Clinics in Chest Medicine, PJ Strollo, MH Sanders (Eds) 1998; 19:55-68.
8. LAMPERE J, ROEHRIS T, WITTING R, ZORICH F, CONWAY WA, ROTH T. Recovery of alertness after CPAP in apnoea. *Chest* 1989; 96:1364-1367.
9. HARDINGE FM, PITSON DJ, STRADLING JR. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 1995; 89:617-620.
10. CASSEL W, PLOCH T, BECKER C, DUGNUS D, PETER JH, VON WICHERT P. Risk of traffic accidents in patients with sleep-disordered breathing: reduction with nasal CPAP. *Eur Respir J* 1996; 9:2606-2611.
11. KRIEGER J, MESLIER N, LEBRUN T, et al. Accidents in obstructive sleep apnoea patients treated with nasal continuous positive airway pressure: a prospective study. *Chest* 1997; 112:1561-1566.
12. FERGUSON KA, FLEETHAM JA. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax* 1995; 50:998-1004.
13. MAYER J, BECKER H, BRANDENBURG U, PENZEL T, PETER JH, WICHERT P. Blood pressure and sleep apnoea: Results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991; 79:8492.
14. KRIEGER J, GRUCKER D, SFORZA E, CHAMBRON J, KURTZ D. Left ventricular ejection fraction in obstructive sleep apnoea: Effects of long-term treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1991; 100:917-921.
15. SFORZA E, KRIEGER J, WEITZENBLUM E, APRILL M, LAMPERT E, RATAMAHARO J. Long-term effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure on daytime lung function and pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnoea. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:866-870.
16. CHAOUAT A, WEITZENBLUM E, KESSLER R, et al. Five-years effects of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10:2578-2582.
17. HE J, KRIEGER MH, ZORICH F, CONWAY WA, ROTH T. Mortality and apnoea index obstructive sleep apnoea – experience in 385 male patients 1988; 94: 9-14.
18. MARIN J, BADORREY I, MARTIN T, CARRIZO S. Long-term survival of untreated patients with obstructive sleep apnoea: a prospective study. *Eur Respir J* 1996; 23:22s.
19. LOUBE DI, GAY PC, STROHL KP, PACK AI, WHITE DP, COLLOP NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnoea patients: a consensus statement. *Chest* 1999; 115:863-866.
20. TESCHLER H, BERTHON-JONES M, THOMPSON AB, HENKEL A, HENRY J, KONIETZKO N. Automated continuous positive airway pressure titration for obstructive sleep apnoea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:734-740.
21. BECKER HF. Experience with new autotitrating nasal continuous positive airway pressure machines. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:582-585.
22. LLOBERES P, BALLESTER E, MONTSERRAT JM, BOTIFOLL E, RAMIREZ A, REOLID A, GISTAU C, RODRIGUEZ-ROISIN R. Comparison of manual and automatic CPAP titration in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1755-1758.
23. SÉRIÈS F. Accuracy of na unattended home CPAP titration in the treatment of obstructive sleep apnoea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:94-97.
24. SANDERS MH, KERN N. Obstructive sleep apnoea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask.

25. MEURICE JC, MARC I, SÉRIÈS F. Efficacy of auto-CPAP in the treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:794-798.
26. RODENSTEIN D. How to improve compliance to nasal continuous positive airway pressure in sleep apnoea syndrome. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:586-588.
27. MCARDLE N, DEVEREUX G, HEIDARNEJAD H, ENGLEMAN HM, MACKAY TW DOUGLAS NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1108-1114.
28. WEAVER TE, KRIBBS NB, PACK AI et al. Night-to-night variability in CPAP use over the first 3 months of treatment. *Sleep* 1997; 20:278-283.
29. REEVES-HOCHÉ MK, MECK R, ZWILLICH CW. Nasal CPAP: An objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:149-154.