

## Tratamento da Respiração de Cheyne-Stokes em Pacientes com Insuficiência Cardíaca Congestiva

*Treatment of Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Congestive Heart Failure*

Ivan Guerra de Araújo Freitas, Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro, Sérgio Tufik

Escola Paulista de Medicina – UNIFESP - São Paulo, SP

### Introdução

A respiração de Cheyne-Stokes é um evento presente em pacientes cardiopatas e com doença neurológica cerebral. Acomete aproximadamente 40% dos cardiopatas estáveis com fração de ejeção (Fej) menor que 45%<sup>1</sup>. É um sinal de gravidade da insuficiência cardíaca, por estar associado a um aumento da estimulação simpática, um conhecido fator de mau prognóstico nesses pacientes<sup>2</sup>. Apesar de poder ser observada durante a vigília, seu diagnóstico é feito por meio

de polissonografia e consiste de:

- Pelo menos três ciclos consecutivos de uma alteração crescendo-decrescendo na amplitude respiratória.
- Um ou ambos dos seguintes:
  - a) Índice de apnéia/hipopnéia central maior ou igual a 5 por hora.
  - b) A alteração cíclica crescendo-decrescendo da amplitude respiratória tem duração de pelo menos 10 minutos consecutivos<sup>3</sup> (fig.1).

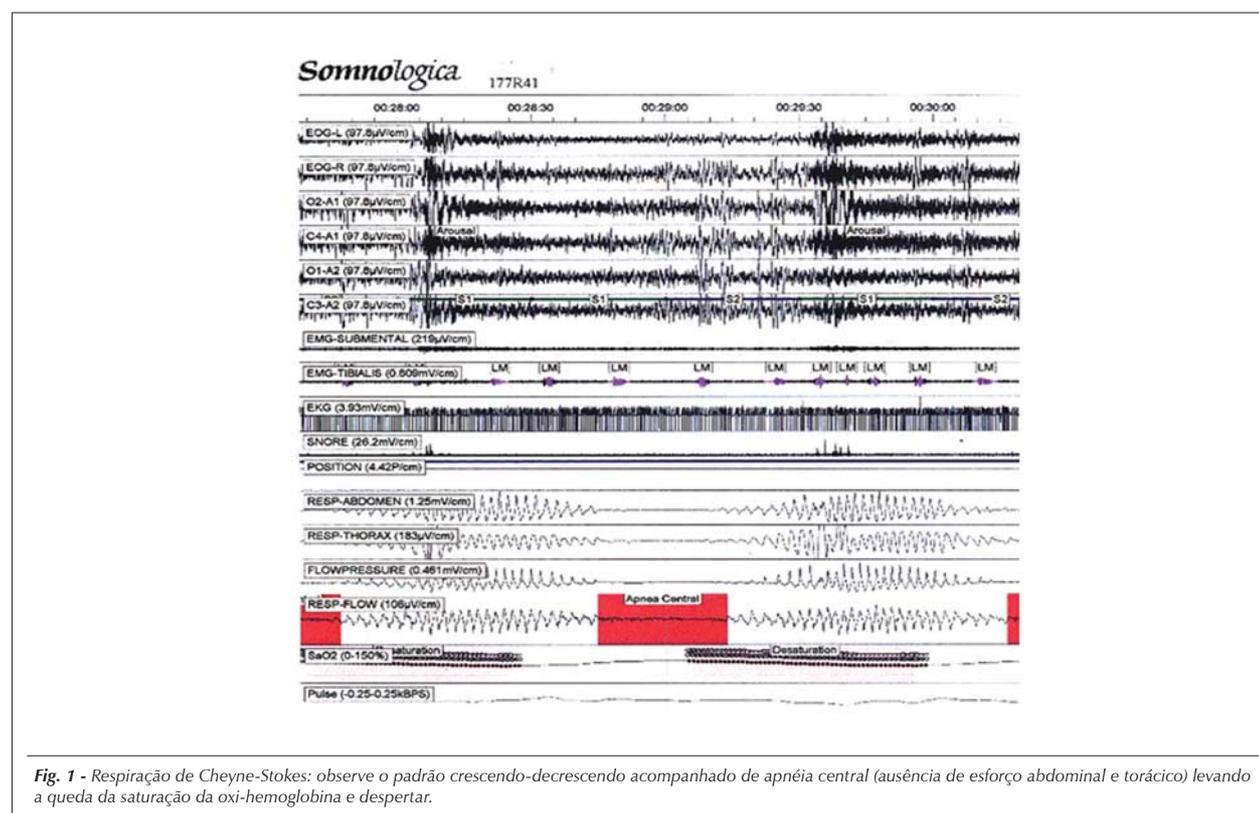


Fig. 1 - Respiração de Cheyne-Stokes: observe o padrão crescendo-decrescendo acompanhado de apnéia central (ausência de esforço abdominal e torácico) levando a queda da saturação da oxi-hemoglobina e despertar.

### Palavra-chave

Respiração de Cheyne-Stokes, insuficiência cardíaca congestiva, hipocapnia.

Correspondência: Ivan Guerra de Araújo Freitas •

Rua Dr. Diogo de Faria, 1226/84

04037-004 – São Paulo, SP

E-mail: drivanguerra@gmail.com

Artigo recebido em 11/01/06; revisado recebido em 15/08/06;

aceito em 09/10/06.

Os mecanismos que levam a respiração de Cheyne-Stokes (RCS) ainda não foram completamente definidos. Sabe-se que esses pacientes são hipocápnicos, o que precipitaria o aparecimento de apnéias centrais. Especulam-se vários motivos para essa hipocapnia/hiperventilação crônica: maior sensibilidade dos quimiorreceptores respiratórios ao CO<sub>2</sub>; baixos estoques corpóreos de O<sub>2</sub> levando a instabilidade respiratória e hiperventilação; edema pulmonar intersticial em razão de alta pressão capilar pulmonar. O aumento do

tempo circulatório dos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) também é implicado na fisiopatologia da RCS, já que o atraso na informação da variação da PaCO<sub>2</sub> do pulmão para os quimiorreceptores respiratórios provocaria a oscilação típica desse tipo de respiração<sup>4</sup>.

Em pesquisa sobre o assunto no Medline, o CPAP é a modalidade mais estudada (40%). Oxigenioterapia compreende 16% das referências. O tratamento da RCS visa combater a hipóxia e os despertares noturnos presentes durante a respiração e que aumentam a atividade simpática; melhorar a sonolência diurna e melhorar a função cardíaca. As modalidades terapêuticas que veremos a seguir tentam atacar um dos prováveis mecanismos geradores da respiração (tab.1).

### CPAP

O CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) já foi extensivamente comprovado como a modalidade terapêutica de escolha na síndrome de apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono, na qual tem a função de evitar o colapso das vias aéreas superiores. Entretanto, na RCS o CPAP tem outras funções. Ele aumenta os estoques corpóreos de O<sub>2</sub><sup>5</sup> mediante o incremento da capacidade residual funcional, além de elevar a PaCO<sub>2</sub> por diminuir o volume corrente. Ao aumentar os estoques corpóreos de O<sub>2</sub>, reduz a instabilidade respiratória responsável pelas variações da respiração. A elevação da PaCO<sub>2</sub> dificulta o aparecimento de apnéias centrais em razão do aumento da diferença entre o PaCO<sub>2</sub> do paciente e o PaCO<sub>2</sub> do limiar de apnéia. Krachman demonstrou os efeitos do CPAP nas reservas de O<sub>2</sub> corpóreo. CPAP reduziu a velocidade de queda da saturação da oxi-hemoglobina (dSat/dt) provocada pelas apnéias, um valor que se correlaciona negativamente com as reservas corpóreas de O<sub>2</sub><sup>5</sup>.

A pressão positiva em vias aéreas também age melhorando a função ventricular nos pacientes com ICC por diminuir a pré e a pós-carga. Naughton demonstrou que o CPAP reduz a pressão transmural de ventrículo esquerdo (PTMVE = pressão sistólica de ventrículo esquerdo – pressão esofágica) e o produto PTMVE sistólica x frequência cardíaca (um índice de geração de força miocárdica sistólica e consumo de O<sub>2</sub>) diminuindo a carga do ventrículo esquerdo (VE)<sup>6</sup>. Foi demonstrado também que os pacientes cardiopatas com RCS têm congestão venosa pulmonar e pressão intersticial elevada<sup>7</sup>, o que causa aumento da estimulação vagal aferente provocando hiperventilação. O CPAP também combate o edema intersticial.

Pelo fato de que grande parte desses pacientes ronca, o CPAP pode funcionar por diminuir a resistência de vias aéreas. Nos roncadores, há uma queda maior na pressão pleural e,

portanto, maior pré-carga de ventrículo esquerdo, o que se corrige tornando as vias aéreas mais pérveas com o CPAP.

Vários estudos mostram os efeitos do CPAP na RCS de pacientes cardiopatas reduzindo o índice de apnéia/hipopnéia (IAH) centrais<sup>2,5,8-12</sup>, melhorando a saturação da oxi-hemoglobina (SatO<sub>2</sub>) noturna<sup>2,8-10,12</sup>, diminuindo o tempo de sono em RCS<sup>9</sup> e o número de despertares breves<sup>9-12</sup>, incrementando assim a porcentagem de sono de ondas lentas<sup>9,12</sup>. Seus efeitos também se mantêm durante o dia, como observado na melhora da Fej de VE<sup>2,11,12</sup>, na classificação de ICC da NYHA<sup>2,9,11,12</sup>, na redução da sonolência diurna na escala de Epworth e queda da frequência cardíaca durante a vigília<sup>11</sup>. Diminui a atividade simpática reduzindo a concentração da norepinefrina urinária noturna e a concentração de norepinefrina plasmática matutina<sup>2</sup> e diminui a frequência de arritmias ventriculares<sup>10</sup>. Aumenta a sobrevida livre de transplante cardíaco e diminui a taxa de mortalidade/transplante cardíaco em trabalho que realizou seguimento por mais de dois anos<sup>13</sup>. Em relação à qualidade de vida, houve melhora na pontuação do “Chronic Heart Failure Questionnaire” nos quesitos dispnéia, fadiga, bem-estar emocional e domínio da doença<sup>11</sup>.

Nem todos os pacientes respondem ao CPAP. Javaheri<sup>10</sup> encontrou uma frequência de somente 43% de resposta (pacientes cujo IAH decresceu para menos que 15 por hora). Os “não-respondedores” tinham um IAH médio de 62, e os “respondedores”, um IAH médio de 36, o que mostra que os pacientes mais graves podem não responder ao CPAP provavelmente porque esse pode levar a uma tendência a despertar, promovendo instabilidade respiratória em razão das pressões mais elevadas usadas nesses pacientes. Outros estudos encontraram uma frequência maior de resposta, mas tinham uma população menos grave<sup>9</sup>.

Contrariamente, outros autores mostram falha do CPAP em melhorar a RCS<sup>14,15</sup> ou mesmo que esse possa ser deletério para esses pacientes<sup>15</sup>. Um erro metodológico que pode ter contribuído para o insucesso do CPAP foi o protocolo utilizado no ajuste da pressão, iniciada arbitrariamente em 7,5 cmH<sub>2</sub>O ou maior. Javaheri<sup>10</sup> e Naughton e cols.<sup>11</sup> elaboraram maneiras diferentes de titular a pressão correta, mas ambos são unânimes em iniciar a titulação com pressão de 5 cmH<sub>2</sub>O e aumentar gradualmente a pressão até um valor tolerável pelo paciente, tentando chegar entre 10 e 12 cmH<sub>2</sub>O. Outra possível explicação para ausência de efeitos benéficos é a avaliação do CPAP após somente uma noite de uso<sup>14</sup>. Já foi demonstrado que os benefícios do CPAP são conseguidos com o passar do tempo (há aumento da Fej em um e três meses de uso) e o nível de pressão também pode ser otimizado durante o tratamento.

Tabela 1 - Efeitos em parâmetros respiratórios e de qualidade do sono

	Tempo em RCS	SatO <sub>2</sub>	IAH	Despertares breves	Eficiência do sono	Sono de ondas lentas
CPAP	↓	↑	↓	↓	↑	↑
O <sub>2</sub>	↓	↑	↓	↓	-	↑
Teofilina	-	?	↓	↓	-	-

## Atualização Clínica

Recentemente, um importante estudo multicêntrico<sup>16</sup> envolvendo 258 pacientes avaliou o uso do CPAP em longo prazo (24 meses) em cardiopatas. O resultado, porém, não foi o esperado. Apesar de reduzir o índice de apnéias centrais, aumentar a saturação da oxi-hemoglobina, melhorar a função cardíaca e reduzir os níveis de norepinefrina plasmática, o CPAP falhou em demonstrar benefício na mortalidade e na sobrevida livre de transplante. No início do estudo, a curva de sobrevida livre de transplante favoreceu o grupo controle, mas após 18 meses, passou a favorecer o grupo do CPAP, não havendo diferença estatística no final do estudo. Esses resultados, que não corroboraram expectativas geradas pelos estudos anteriores, podem decorrer do uso mais frequente de betabloqueador em relação aos mais antigos. A concomitância do uso do CPAP e betabloqueador limitou o potencial para melhorar a função ventricular obtida somente pelo CPAP.

Um efeito adverso indesejável do CPAP é a diminuição do débito cardíaco e conseqüente hipotensão arterial, que pode ser evitada com titulação da pressão a partir de 5 cmH<sub>2</sub>O e elevação gradual ao longo de dias ou semanas, conforme tolerado pelo paciente. Outra queixa comum é o desconforto causado pela máscara nasal.

Outro método de ventilação com pressão positiva (ventilação assistida com dois níveis de pressão, BiPAP) foi comparado ao CPAP, porém não conferiu nenhuma vantagem sobre este, além do seu custo proibitivo<sup>9</sup>.

### Oxigênio

Os principais efeitos do O<sub>2</sub> na RCS são: incremento dos estoques corpóreos de O<sub>2</sub> prevenindo instabilidade dos gases arteriais e a remoção do estímulo hipóxico para hiperpnéia permitindo que o PaCO<sub>2</sub> aumente alargando a diferença entre o PaCO<sub>2</sub> do paciente e o PaCO<sub>2</sub> do limiar de apnéia<sup>17</sup>.

Estudos mostram os vários benefícios do O<sub>2</sub> na RCS: redução do IAH<sup>8,18-22</sup>, melhora da SatO<sub>2</sub> noturna<sup>8,18-22</sup>, diminuição do tempo médio de RCS<sup>18,21</sup> e dos despertares breves<sup>18,20,22</sup>, aumento do sono de ondas lentas<sup>18,22</sup>, redução da frequência cardíaca durante a noite<sup>20</sup>. Não modificou sintomas<sup>20,21</sup>, porém melhorou um parâmetro de função cognitiva: a velocidade de processamento da informação<sup>20</sup>. Reduziu a ativação simpática demonstrada pela diminuição da excreção urinária noturna de noradrenalina<sup>21</sup>. Houve aumento do pico de consumo de O<sub>2</sub> em teste de exercício com bicicleta<sup>20</sup>, que é um forte preditor de mortalidade, o que leva a especulações sobre melhora da sobrevida com O<sub>2</sub>. Krachman e cols.<sup>8</sup> compararam O<sub>2</sub> com CPAP num estudo prospectivo randomizado com 25 pacientes e concluíram que as duas modalidades são igualmente efetivas, embora nesse estudo tanto o CPAP como o O<sub>2</sub> tenham sido usados somente por uma noite. Como já visto, o efeito do CPAP depende de um tempo prolongado de uso.

O fluxo de O<sub>2</sub> usado nesses estudos variou de 2 a 4 l/min, e a taxa de resposta ao O<sub>2</sub> (porcentagem dos que tiveram o IAH reduzido para menos de 15 por hora) foi de 39%<sup>19</sup>. Como no caso do CPAP, os “respondedores” foram aqueles com RCS mais leve (menor IAH, dessaturação da oxi-hemoglobina mais leve e PaCO<sub>2</sub> maior).

### Teofilina

O mecanismo pelo qual a teofilina age é incerto. Sabe-se que é inibidora da fosfodiesterase, mas nas concentrações utilizadas para tratamento da RCS não tem esse efeito inibitório. Em concentrações terapêuticas, compete com a adenosina em alguns de seus receptores. No sistema nervoso central, a adenosina é depressora respiratória e a teofilina, por competir com ela, tem efeito estimulante respiratório, evitando apnéias centrais.

Demonstrou-se que a teofilina reduziu o IAH<sup>23,24</sup>, melhorou a SatO<sub>2</sub> noturna<sup>23,24</sup> e diminuiu os despertares breves totais<sup>24</sup> e associados a alterações respiratórias<sup>23</sup>. Não alterou eficiência do sono, estágios do sono<sup>23,24</sup>, nem Fej de VE<sup>23</sup>. Também não alterou arritmias ventriculares, sugerindo ser uma opção segura nesses pacientes. É importante saber que Javaheri e cols.<sup>23</sup> usaram O<sub>2</sub> nos pacientes em razão da dessaturação da oxi-hemoglobina durante os exames, e isso pode ter contribuído para uma alteração nos resultados.

As doses de teofilina utilizadas foram: 200-300 mg/dia (4,3 mg/kg de peso)<sup>24</sup> e 3,3 mg/kg de peso, duas vezes ao dia<sup>23</sup>. Seus defensores justificam seu uso enaltecendo as limitações das outras modalidades terapêuticas: baixa adesão ao CPAP e possibilidade de remoção inadvertida da cânula de O<sub>2</sub> durante o sono.

### Outras opções

1) Otimização da medicação para ICC: na verdade, essa deveria ser a primeira opção de tratamento, já que é a mais simples. Walsh e cols.<sup>22</sup> demonstraram que pacientes com ICC estáveis em uso de apenas furosemida evoluíram com aumento do sono de ondas lentas e sono REM, redução do IAH e dos eventos de dessaturação, além de incremento no CO<sub>2</sub> do final da expiração e redução da ventilação-minuto após acréscimo de captopril 75 mg/dia durante um mês. Dark e cols.<sup>25</sup> estudaram pacientes que eram internados por descompensação da insuficiência cardíaca, mostrando anormalidades do padrão respiratório (predominantemente apnéias centrais com RCS) em todos eles. Após compensação da ICC durante a internação com diuréticos, vasodilatadores, anti-hipertensivos, antiarrítmicos e inotrópicos positivos foi realizada nova polissonografia com diminuição do IAH e tendência a melhora da SatO<sub>2</sub>.

2) Marcapasso: o implante de marcapasso esquerdo ou biventricular com modo de desencadeamento atrial<sup>26</sup> mostrou redução do IAH, melhora da SatO<sub>2</sub> e da qualidade subjetiva do sono, possivelmente por melhora da função cardíaca. Nesse estudo, nenhum paciente tinha indicação convencional de marcapasso.

3) Benzodiazepínicos: a razão para se usar benzodiazepínicos é o efeito de aumento do limiar de despertar, já que esse é decorrente da RCS e pode ser um fator perpetuante do problema, pela hiperventilação e hipocapnia conseqüentes ao despertar. Estudos mostram redução dos despertares breves, mas sem redução significativa do IAH nem da SatO<sub>2</sub> noturna<sup>27,28</sup>. Especial atenção deve ser dada ao paciente com apnéias obstrutivas, pois os benzodiazepínicos podem agravá-los.

4) CO<sub>2</sub>: o uso de CO<sub>2</sub> (0,2-1 l/min) misturado com O<sub>2</sub> (2l/min) durante o sono já foi estudado mostrando diminuição na duração da RCS e melhora da SatO<sub>2</sub>, mas piorou a qualidade do sono e aumentou a atividade simpática<sup>29</sup>. Além disso, a hipercapnia resultante eleva a pós-carga ventricular esquerda e direita. Por esses motivos, não deve ser indicada para pacientes com ICC.

5) Servoventilação adaptativa: essa nova modalidade ventilatória consiste de um variável suporte ventilatório que se adapta dependendo da fase da respiração: maior nos períodos de apnéia e menor nos períodos de hiperventilação. Corrigiu a RCS, reduzindo objetivamente a sonolência diurna, os níveis plasmáticos de BNP (marcador de severidade da insuficiência cardíaca) e a excreção de metadrenalina urinária<sup>30</sup>. Melhorou qualidade do sono (aumentou tempo total de sono, eficiência do sono, porcentagem de sono REM e de ondas lentas e diminuiu índice de despertares breves), além de reduzir IAH

e dessaturações quando comparado com controle. Houve diferenças significativas de alguns desses parâmetros em comparação ao CPAP<sup>31</sup>.

## Conclusão

Apesar de ser a modalidade mais estudada, a utilização do CPAP na RCS ainda é controversa, e a experiência desse tratamento no Brasil ainda é escassa, já que o CPAP não é fornecido gratuitamente e a maioria dos pacientes tem dificuldade de comprá-lo. O O<sub>2</sub> é uma opção no caso dos intolerantes ao CPAP, ou que, por outro motivo, não possam usá-lo. Porém, ainda não foi avaliada a sobrevida em longo prazo dessa modalidade terapêutica. Os outros tratamentos citados aqui necessitam de mais estudos. A RCS é um evento freqüente nos cardiopatas e está associada a um pior prognóstico, sendo, assim, importante o diagnóstico e o tratamento corretos.

## Referências

1. Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 164: 2147-65.
2. Naughton MT, Bernard DC, Liu PP, Rutheford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152: 473-9.
3. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999; 22: 667-84.
4. Kellogg RH. Central chemical regulation of respiration. In: Fenn WO, Rahn H, eds. *Handbook of physiology.* Baltimore, MD: Williams & Wilkins; 1964. p. 507-34.
5. Krachman SL, Crocetti J, Berger TJ, Chatila W, Eisen HJ, D'Alonzo GE. Effects of nasal continuous positive airway pressure on oxygen stores in patients with Cheyne-Stokes respiration and congestive heart failure. *Chest.* 2003; 123: 59-66.
6. Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on intrathoracic and left ventricular transmural pressures in patients with congestive heart failure. *Circulation.* 1995; 91: 1725-31.
7. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation.* 1999; 99: 1574-9.
8. Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest.* 1999; 116: 1550-7.
9. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J.* 2002; 20: 934-41.
10. Javaheri S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation.* 2000; 101: 392-7.
11. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 151: 92-7.
12. Takasaki Y, Orr D, Popkin J, Rutherford R, Liu P, Bradley TD. Effect of nasal continuous positive airway pressure on sleep apnea in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis.* 1989; 140: 1578-84.
13. Sin DD, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular outcomes in heart failure patients with and without Cheyne-Stokes respiration. *Circulation.* 2000; 102: 61-6.
14. Buckle P, Millar T, Kryger M. The effect of short-term nasal CPAP on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Chest.* 1992; 102: 31-5.
15. Davies RJO, Harrington KJ, Ormerod OJM, Stradling JR. Nasal continuous positive airway pressure in chronic heart failure with sleep-disordered breathing. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147: 630-4.
16. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2025-33.
17. Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J, Wilson P. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol.* 1983; 343: 507-26.
18. Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Frais MA, Kryger MH. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1989; 111: 777-82.
19. Javaheri S, Ahmed M, Parker TJ. Effects of nasal O<sub>2</sub> on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep.* 1999; 22: 1101-6.
20. Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 1486-90.
21. Staniforth AD, Kinnear WJM, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J.* 1998; 19: 922-8.
22. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston IDA, Kinnear WJ. Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J.* 1995; 73: 237-41.
23. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med.* 1996; 335: 562-7.
24. Hu K, Li QQ, Yang J, Hu SP, Chen XL. The effect of theophylline on sleep-disordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure. *Chin Med J.* 2003; 116: 1711-6.
25. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR, Crabb JE, Gollub SB, Glatter TR, et al. Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep

## Atualização Clínica

- in the congestive heart failure syndrome. *Chest*. 1987; 91: 833-6.
26. Sinha AM, Skobel EC, Breithardt OA, Norra C, Markus KU, Breuer C, et al. Cardiac resynchronization therapy improves central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2004; 44: 68-71.
27. Biberdorf DJ, Steens R, Millar TW, Kryger MH. Benzodiazepines in congestive heart failure: effects of temazepam on arousability and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep*. 1993; 16: 529-38.
28. Guilleminault C, Clerk A, Labanowski M, Simmons J, Stoohs R. Cardiac failure and benzodiazepines. *Sleep*. 1993; 16: 524-8.
29. Andreas S, Weidel K, Hagenah G, Heindl S. Treatment of Cheyne-Stokes respiration with nasal oxygen and carbon dioxide. *Eur Respir J*. 1998; 12: 414-9.
30. Pepperell JCT, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JA, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 168: 1109-14.
31. Teschler H, Döhring J, Wang Y, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 164: 614-9.