

Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e sua Relação com a Hipertensão Arterial Sistêmica. Evidências Atuais

Luciano Ferreira Drager, Renata Teixeira Ladeira, Rodrigo Antônio Brandão-Neto, Geraldo Lorenzi-Filho, Isabela Martins Benseñor

São Paulo, SP

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono é caracterizada pela obstrução completa ou parcial recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em períodos de apnéia, dessaturação de oxihemoglobina e despertares freqüentes com conseqüente sonolência diurna¹. Os episódios de obstrução e apnéia ocorrem em todos os estágios do sono, especialmente no estágio 2 do sono não-REM e durante o sono REM, quando as apnéias tendem a ser mais longas e a dessaturação arterial mais acentuada². Entre os fatores associados à síndrome da apnéia do sono citam-se a história familiar, obesidade, aumento da circunferência cervical, aumento da relação cintura-quadril, hipotireoidismo, diabetes, acromegalia, insuficiência renal crônica, gravidez e roncos, entre outros³. É classificada dentre os distúrbios do sono como uma dissonia⁴ (alterações que podem produzir insônia ou sonolência excessiva). Para uma correta interpretação e diagnóstico desta entidade, alguns conceitos são fundamentais⁵. Os eventos respiratórios durante a noite, por definição, devem ter ao menos 10s de duração, e podem ser do tipo: 1) apnéia obstrutiva - evento caracterizado pela completa obstrução das vias aéreas superiores; o fluxo de ar é interrompido a despeito de esforços respiratórios contínuos; 2) apnéia central - evento caracterizado pela ausência completa de esforços respiratórios por alteração do estímulo proveniente do sistema nervoso central; 3) hipopnéia - evento caracterizado como uma redução transitória e incompleta do fluxo de ar em ao menos 50% do fluxo aéreo basal. Pode ser central ou obstrutiva em sua natureza.

Nesta revisão, abordaremos, exclusivamente, as apnéias e hipopnéias de origem obstrutiva que têm interesse especial na hipertensão arterial sistêmica. As apnéias de

origem central são, em geral, mais raras, exceção feita aos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

A prevalência da síndrome da apnéia obstrutiva do sono na população geral é variável, dependendo da idade da amostra, sexo, país, metodologia aplicada e critério empregado para o diagnóstico. Estima-se que nos Estados Unidos, 4% dos homens e 2% das mulheres adultas têm apnéia do sono sintomática^{6,7}. Ancoli-Israel e cols⁸ encontraram alta prevalência de síndrome da apnéia obstrutiva do sono (cerca de 24%) em voluntários idosos com idade superior a 65 anos, submetidos a um rastreamento para detecção de apnéia do sono em San Diego, Califórnia. Em estudo italiano⁹, com 1.510 homens, a prevalência de síndrome da apnéia obstrutiva do sono foi de 2,7% e na Austrália, estudo em 400 adultos, mostrou prevalência de 10% em homens e 7% em mulheres¹⁰. Todos esses estudos analisaram amostras populacionais, tendo como métodos de diagnóstico a polissonografia ou a monitorização ambulatorial do sono. Não há estudos de prevalência, utilizando a polissonografia no Brasil. Martinez e cols¹¹, utilizando um questionário previamente aplicado a trabalhadores industriais de Israel, avaliaram 1.027 trabalhadores industriais do Rio Grande do Sul, encontrando uma prevalência média estimada de 0,9% de apnéia do sono, sendo 1,2% nos homens e 0,4% nas mulheres.

Apesar desses estudos citarem uma prevalência relativamente alta, a síndrome da apnéia obstrutiva do sono é freqüentemente subdiagnosticada pelos médicos¹². Estudos populacionais americanos mostraram que os médicos diagnosticam a apnéia do sono em apenas 2% do total de pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono. Essa tendência está mudando nos EUA, pelo menos em parte, devido à proliferação de centros especializados no tratamento do sono (de 3 em 1977 para 337 em 1996)¹³. Pesquisa na população americana, utilizando questionários, avaliou 4.925 adultos, dos quais 1.090 foram submetidos à polissonografia; nesse estudo, estimou-se que 80 a 90% das pessoas com síndrome da apnéia obstrutiva do sono ainda não haviam sido diagnosticadas¹⁴. Um fator que talvez possa contribuir para o subdiagnóstico da síndrome da apnéia obs-

Instituto do Coração do Hospital das Clínicas e Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo

Correspondência: Isabela M. Benseñor - Hospital das Clínicas - PAMB - Clínica Médica - Av. Dr. Enéas C. Aguiar, 255/8º - Bl. 3 - 05403-000 - São Paulo, SP

E-mail: benseñor.lotufo@uol.com.br

Recebido para publicação em 22/11/00

Aceito em 25/7/01

trutiva do sono seja a pouca importância dada ao estudo dos distúrbios do sono durante a graduação e a residência médica. Nas escolas norte-americanas, somente 4,8h do curso de graduação e 2,1h do curso de pós graduação são gastos, em média com os distúrbios do sono¹².

O não reconhecimento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono é preocupante, devido às co-morbidades associadas e ao risco de morte súbita nos pacientes com a síndrome¹⁵. A prevalência de síndrome da apnéia obstrutiva do sono é provavelmente muito mais alta em populações de doentes com hipertensão arterial sistêmica, pois há uma série de fatores de risco comuns, como obesidade, sexo masculino e roncos¹⁶. Estudos recentes sugerem que 40% dos indivíduos com hipertensão arterial sistêmica apresentam síndrome da apnéia obstrutiva do sono¹⁶. Naqueles pacientes, que realizaram a monitorização ambulatorial da pressão arterial, a ausência do descenso noturno, que normalmente ocorre em pacientes com hipertensão essencial, foi associada à presença de síndrome da apnéia obstrutiva do sono^{17,18}. Em um estudo, 10 em 11 pacientes que não apresentaram descenso noturno durante a monitorização ambulatorial da pressão arterial, confirmaram à polissonografia ter síndrome da apnéia obstrutiva do sono¹⁷.

O diagnóstico clínico isolado tem baixa sensibilidade (50-60%) e baixa especificidade (63-70%)¹² para o diagnóstico dos distúrbios do sono, necessitando para sua confirmação do uso da polissonografia, que apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 95%¹⁹. A polissonografia é a monitorização do sono do paciente em ambiente calmo e apropriado, monitorizados o eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca¹⁹. Devido ao custo, complexidade e disponibilidade do método, outras variantes com menor sensibilidade e especificidade têm sido utilizadas para o diagnóstico²⁰, como o uso de questionários²¹, oximetria noturna²² e a monitorização ambulatorial por aparelhos portáteis²³.

O diagnóstico de apnéia obstrutiva do sono pela polissonografia é definido pela presença de cinco ou mais episódios de apnéia e/ou hipopnéia por hora de sono^{24,25}. A síndrome é definida quando apnéias e hipopnéias frequentes durante o sono estão associados à sonolência diurna.

Nos últimos anos, o interesse no estudo da síndrome da apnéia obstrutiva do sono tem se voltado para sua identificação como fator de risco independente para o surgimento de outras doenças. A doença que tem sido mais estudada e correlacionada com a síndrome da apnéia obstrutiva do sono é a hipertensão arterial²⁶⁻³² e já há dados suficientes para considerar a síndrome da apnéia obstrutiva do sono como um fator causal no aparecimento da hipertensão arterial sistêmica. Outras doenças como o infarto agudo do miocárdio³³, insuficiência cardíaca congestiva³⁴, arritmias³⁵, doenças cerebrovasculares^{36,37}, acidentes automobilísticos^{38,39} e outras têm sido associadas a síndrome da apnéia obstrutiva do sono, porém sem o mesmo nível de evidência que os estudos com hipertensão arterial sistêmica.

Fisiopatologia da hipertensão arterial sistêmica na síndrome da apnéia obstrutiva do sono

- As conseqüências agudas da apnéia, incluindo hipoxemia, hiper carbia, despertar repetido e aumento da negatividade da pressão intratorácica podem afetar a regulação da pressão arterial por mecanismos neurais e humorais⁷. Há algumas evidências que pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono tenham atividade simpática aumentada, diminuição na sensibilidade dos barorreceptores, hiperresponsividade vascular e alteração no metabolismo do sal e água, que podem contribuir para a elevação da pressão arterial⁴⁰⁻⁴³. Durante os períodos de apnéia ocorrem hipoxemia e acidose que estimulam os quimiorreceptores carotídeos causando vasoconstrição e conseqüente aumento da resistência vascular periférica⁴⁴.

Esses mecanismos tentam explicar os episódios noturnos de hipertensão, durante a apnéia do sono. Entretanto, parte dos indivíduos com síndrome da apnéia obstrutiva do sono permanecem hipertensos durante o dia, talvez como conseqüência de alterações persistentes que se mantêm no período de vigília^{7,45}. Estudos demonstram que a adaptação à hipoxemia pode alterar os quimiorreceptores carotídeos, a sensibilidade central à hipóxia, além de uma maior quimiossensibilidade periférica, resultando em hipertensão mantida⁴⁶. O ritmo circadiano da atividade autonômica desses pacientes foi estudado por Noda e cols.⁴⁷ que observaram aumento da atividade simpática, tanto no período noturno, como no diurno, associado com supressão na atividade parassimpática no período da manhã, o que pode estar associado ao maior número de eventos cardiovasculares nesse horário.

Em estudo experimental, Brooks e cols.⁴⁸ induziram síndrome da apnéia obstrutiva do sono em cães pela oclusão traqueal intermitente durante o sono, demonstrando pela primeira vez em modelo animal, uma relação causal entre síndrome da apnéia obstrutiva do sono e o desenvolvimento de hipertensão arterial sistêmica. O modelo canino tem a vantagem de não incluir variáveis de confusão, como ocorre com estudos em humanos.

Estudos prospectivos entre a síndrome da apnéia obstrutiva do sono e a hipertensão arterial sistêmica

- Os primeiros relatos da literatura sobre associação entre síndrome da apnéia obstrutiva do sono e hipertensão arterial sistêmica eram baseados em estudos seccionais, que não permitiam estabelecer uma relação causal entre as duas doenças. Muitos desses estudos utilizavam métodos ainda não validados para o diagnóstico de apnéia do sono como a sintomatologia ou a oximetria de pulso^{24,49,50-55}. Posteriormente, trabalhos utilizando a polissonografia trouxeram maior acurácia para o diagnóstico da apnéia do sono^{7,26,31,56,57}, como fator causal para o aparecimento da hipertensão arterial sistêmica.

Outro aspecto a ser observado nos estudos são os vieses de confusão como idade, sexo masculino, obesidade, tabagismo e alcoolismo, que são fatores de risco comuns para hipertensão arterial e síndrome da apnéia do sono. Assim, para estabelecer uma relação entre as duas alterações, os estudos devem incorporar uma análise multivariada, englobando todos esses fatores^{7,52,56,58-61}. Apesar de

algumas falhas metodológicas, esses estudos tiveram importante papel no esclarecimento da fisiopatologia da síndrome da apnéia obstrutiva do sono e, em vários estudos prospectivos conseguiu-se demonstrar uma relação causal entre apnéia do sono e hipertensão arterial^{27,28,30}.

Peppard e cols.²⁷ realizaram estudo prospectivo em 709 indivíduos que trabalhavam na Universidade de Wisconsin. Todos os participantes responderam a um questionário sobre hábitos de vida e história médica, além da aferição da pressão arterial, peso, altura e estudo polissonográfico. Foi realizada análise multivariada com ajuste para outros fatores de risco para doença cardiovascular, como tabagismo, obesidade, alcoolismo e pressão arterial presentes no início do estudo. Após seguimento de quatro anos, ficou comprovada uma associação causal entre presença de síndrome da apnéia obstrutiva do sono na avaliação inicial e surgimento de hipertensão arterial sistêmica no seguimento independente de outros fatores de risco, observando-se ainda uma relação dose-resposta entre o índice apnéia-hipopnéia e o risco de aparecimento da hipertensão arterial. (*Odds Ratio* [OR], 2,89; Intervalo de confiança a 95% [IC95%], 1,46 a 5,46; p=0,002).

Estudo prospectivo recente de Lavie e cols.²⁸ com seguimento de 10 anos em 2.677 adultos com idades entre 20-85 anos, encaminhados a um centro de referência com suspeita de síndrome da apnéia obstrutiva do sono, apresentou mais dados a favor dessa associação causal. Utilizando dados da anamnese, dados demográficos e antropométricos, medidas da pressão arterial e polissonografia, os autores mostraram, através de análise univariada, regressão linear múltipla e regressão logística múltipla, que a apnéia do sono contribui significativamente para o aparecimento da hipertensão independentemente de outros fatores de risco para doença cardiovascular. Cada episódio de apnéia adicional por hora de sono aumentava o risco de aparecimento de hipertensão em cerca de 1%, valor esse que aumentava para 13% a cada 10% da diminuição da saturação de oxigênio. Os autores concluem que seria interessante pesquisar ativamente a síndrome da apnéia obstrutiva do sono nos pacientes diagnosticados como hipertensos essenciais, principalmente na presença de alguns fatores de risco sugestivos. Conclusão que é compartilhada por uma revisão atual do tratamento de pacientes com hipertensão refratária⁶², onde a apnéia do sono se constitui em uma das causas expressivas de ausência de resposta ao tratamento. Seria recomendável, portanto, a realização de um rastreamento para síndrome da apnéia obstrutiva do sono em pacientes com hipertensão não responsiva ao tratamento, que tenham sinais e sintomas, bem como fatores de risco para apnéia do sono.

Outro estudo importante é o *Sleep Heart Health Study*^{30,31,63}, uma coorte prospectiva iniciada em 1995, utilizando pacientes de outras coortes já estabelecidas, (incluindo pacientes de Framingham e de outras coortes famosas), para estudo de mortalidade e eventos cardiovasculares em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono, comparados a controles sem síndrome da apnéia obstrutiva do sono. Os 6.132 participantes foram submeti-

dos a polissonografia e seguidos por três anos. Os primeiros resultados mostraram uma incidência aumentada de hipertensão arterial, comparando-se pacientes com índice de apnéia-hipopnéia >30 em relação aos com índice <1,5, independente de outros fatores de risco (OR, 1,37; IC 95%, 1,03 a 1,83; p=0,005).

Tratamento

É bem conhecido que o comprometimento anatômico constitui-se em um dos determinantes primários para o fechamento das vias aéreas na síndrome da apnéia obstrutiva do sono⁶⁴. Diversos fatores relacionados a anatomia craniofacial, hipertrofia muscular, aumento dos tecidos moles por deposição de gordura podem predispor ao colapso das vias aéreas durante o sono. A perda de peso está em geral associada à melhora da síndrome da apnéia obstrutiva do sono e, apesar de eficaz, é de baixa aderência. O uso de álcool e sedativos relaxam a musculatura das vias aéreas superiores e podem agravar ou mesmo levar à síndrome da apnéia obstrutiva do sono⁶⁵ e, portanto, devem ser evitados. Em alguns casos, a obstrução da via aérea é dependente da posição supina, e o decúbito lateral é a posição mais indicada durante o sono.

O tratamento de escolha na síndrome da apnéia obstrutiva do sono é o uso de pressão positiva contínua (CPAP) administrado durante à noite por máscara nasal⁶⁶. O CPAP previne o fechamento e estreitamento das vias aéreas durante o sono. A pressão ideal pode ser estimada pelo uso da polissonografia, através da redução do índice de apnéia-hipopnéia^{67,68}.

A terapia farmacológica tem um papel limitado no tratamento da síndrome da apnéia do sono⁶⁹. Embora diversos estudos tenham sido realizados, nenhum comprovou a eficácia de qualquer medicamento no tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono⁷⁰. Entre as drogas mais citadas estão os antidepressivos tricíclicos (supressor do sono REM) e agentes serotoninérgicos, diminuindo os índices de apnéia e hipopnéia no sono não REM). Em pacientes com hipotireoidismo, o tratamento com L-tiroxina pode melhorar a mecânica das vias aéreas superiores durante o sono⁷¹.

Dispositivos intraorais promovem estabilização do queixo, língua e palato mole, resultando na abertura do espaço faríngeo e podem ser uma opção no tratamento da síndrome da apnéia do sono, principalmente nos casos leves a moderados^{72,73}.

O tratamento cirúrgico da síndrome da apnéia do sono, incluindo a uvulopalatofaringoplastia, glossectomia a laser, osteotomia mandibular inferior, entre outras⁷⁴, tem eficácia inferior ao CPAP. A traqueostomia é efetiva e pode ser indicada nos casos graves, porém é pouco utilizada na prática em função dos inconvenientes impostos ao paciente.

Tratamento da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono - Os efeitos do tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono sobre a pressão arterial sistêmica ainda não estão totalmente estabelecidos. Apesar de haver relatos que o trata-

mento com CPAP reduz o tônus simpático de repouso⁷⁵, não há ensaios clínicos com grande número de pacientes comprovando a eficácia do tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono na redução da pressão arterial. Lies e cols.⁷⁶ avaliaram 17 pacientes hipertensos com apnéia do sono moderada e grave, diagnosticados por polissonografia. Os pacientes foram monitorizados com a aferição da pressão arterial continuamente, um a três dias antes e após quatro a seis meses de tratamento com CPAP. Houve diminuição significativa de pressão arterial sistólica e diastólica diurna e noturna, a curto e a longo prazo. Em um estudo japonês foram dosados os níveis de adrenalina e noradrenalina séricas e urinárias em pacientes com hipertensão arterial sistêmica e apnéia do sono, antes e após o uso do CPAP. Observou-se diminuição dos níveis séricos e urinários de noradrenalina durante o dia e à noite, após o uso do CPAP, diferença esta não observada com relação à adrenalina⁷⁷. Esses achados contribuem para enfatizar o aumento da atividade simpática observada na síndrome da apnéia obstrutiva do sono.

Os benefícios do CPAP a longo prazo em pacientes hipertensos e com apnéia do sono são incertos. Não se observou benefício com o uso do CPAP por três meses em um estudo finlandês⁷⁸. Entretanto, a amostra utilizada (11 pacientes) foi muito pequena para o estabelecimento de uma conclusão definitiva.

Em estudo recente, 39 pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono, submetidos à monitorização ambulatorial da pressão arterial, foram randomizados por uma semana em uso de CPAP ou CPAP placebo (CPAP administrado com pressão ineficaz). Observou-se que a pressão arterial noturna diminuiu significativamente no grupo que recebeu CPAP ($p=0,032$), porém não houve diminuição estatisticamente significativa na pressão arterial diurna dos dois grupos⁷⁹.

Existem estudos que enfocam o tratamento farmacológico da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono não tratados. Relata-se, na literatura, o uso de drogas anti-hipertensivas, tais como beta-bloqueadores (celiprolol) no tratamento destes pacientes, com a justificativa de que diminuem a pressão arterial diurna sem afetar o padrão do sono e os distúrbios respiratórios, além de diminuir a variabilidade da pressão arterial noturna relacionada à apnéia⁸⁰. Outro trabalho avaliou o efeito do inibidor da enzima de conversão de angiotensina, cilazapril, na pressão arterial de pacientes hipertensos com síndrome da apnéia do sono. O estudo rando-

mizado, duplo cego e placebo controlado envolveu 55 homens hipertensos. Através da monitorização contínua da pressão arterial, mostrou-se que o cilazapril diminuiu a pressão arterial sistólica e diastólica, a despeito da persistência das apnéias durante o sono⁸¹. Kraiczi e cols.⁸² compararam os efeitos do atenolol (50mg), amlodipina (5mg), enalapril (20mg), hidroclorotiazida (25mg) e losartan (50mg) administrados em dose única a pacientes com hipertensão e apnéia do sono. Cada um dos 40 pacientes randomizados foi tratado com duas a cinco drogas e acompanhados por cerca de seis semanas. Verificou-se que o controle da pressão arterial diastólica diurna foi mais eficaz com o uso de atenolol, porém as diferenças encontradas nos valores da pressão arterial sistólica diurna não foram diferentes entre os vários tratamentos. O atenolol reduziu a pressão arterial sistólica e diastólica noturnas de forma mais eficaz que a amlodipina, enalapril e losartan (mas não hidroclorotiazida). A gravidade dos distúrbios do sono não foi significativamente influenciada por quaisquer drogas.

Apesar do surgimento de estudos mostrando o benefício de várias classes de drogas nos pacientes hipertensos com síndrome da apnéia obstrutiva do sono, esses medicamentos anti-hipertensivos não corrigem os distúrbios do sono, devendo-se iniciar uma abordagem dirigida para o tratamento da apnéia do sono como um fator de risco para a hipertensão e não simplesmente tratar a hipertensão arterial sistêmica⁸³.

Conclusão

A associação causal da síndrome da apnéia obstrutiva do sono com a hipertensão arterial sistêmica tem adquirido notoriedade na literatura com o surgimento de trabalhos prospectivos, utilizando polissonografia em um grande número de pacientes. Os dados atuais permitem considerar a síndrome da apnéia do sono como um fator de risco independente para o surgimento de hipertensão arterial. Os pacientes com hipertensão arterial e fatores de risco para apnéia do sono devem ser devidamente investigados, uma vez que a não identificação do distúrbio do sono pode contribuir para o fracasso terapêutico no tratamento da hipertensão arterial. Entretanto, até o momento, os trabalhos avaliando a eficácia do tratamento da apnéia do sono em pacientes hipertensos envolveram um pequeno número de pacientes, não havendo ensaios clínicos conclusivos comprovando que o tratamento eficaz da apnéia do sono promove redução significativa nos níveis de pressão arterial.

Referências

1. Victor LD. Obstructive sleep apnea. *Am Fam Physician* 1999; 60: 2279-86.
2. McNamara SG, Grunstein RR, Sullivan CE. Obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 754-64.
3. Dealberto MJ, Ferber C, Garma L, Lemoine P, Alperovitch A. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest* 1994; 105: 1753-8.
4. Coleman J. Overview of sleep disorders. Where does obstructive sleep apnea syndrome fit in? *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32: 187-93.
5. Obstructive sleep apnea. In: Fraser RS, Müller NL, Colman N, Paré PD, eds, *Diagnosis of Diseases of the Chest*. Philadelphia: W. B. Saunders. 1999; 2054-76.
6. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med* 1993; 328: 1230-5.
7. Young T, Peppard P, Palta M, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746-52.

8. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Mason WJ, Fell R, Kaplan O. Sleep-disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14: 486-95.
9. Cirignotta F, d' Alessandro R, Partinen M, et al. Prevalence of every night snoring and obstructive sleep apneas among 30-69 men in Bologna, Italy. *Acta Neurol Scand* 1989; 79: 366-72.
10. Bearpack H, Elliot L, Cullen S, et al. Home monitoring demonstrates high prevalence of sleep disordered breathing in men in the Busselton population. *Sleep Res* 1991; 20A: 411.
11. Martinez D, Foppa M, Silva GC, Canals AA, Caramori C, Caleffi L. Sintomas respiratórios associados a distúrbios do sono em trabalhadores industriais do Rio Grande do Sul. *J Pneumol* 1994; 20: 127-32.
12. Redline S, Stohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 1-19.
13. Rosen R, Mahowald M, Chesson A, et al. The Task-Force 2,000 survey on medical education in sleep and sleep disorders. *Sleep* 1998; 21: 235-8.
14. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-6.
15. Weiss JW, Launois SH, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367-76.
16. Silberberg DS, Oksenberg A, Iaina A. Sleep related breathing disorders are common contributing factors to the production of essential hypertension but are neglected, underdiagnosed, and undertreated. *Am J Hypertens* 1997; 10: 1319-25.
17. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1227-33.
18. Pankow W, Nabe B, Lies A, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112: 1253-8.
19. George CFP. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 355-66.
20. Systematic review of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Evid Rep Technol Assess (Summ)* 1999; (1): i-viii, 1-154.
21. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KR. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-91.
22. Sériès F, Marc D, Cormier Y, et al. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea hypopnea syndrome. *Ann Intern Med* 1993; 119: 449-53.
23. Whittle AT, Finch SP, Mortimore IL, et al. Use of home sleep studies for diagnosis of the sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 1997; 52: 1068-73.
24. Chervin RD, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurol Clin* 1996; 14: 583-609.
25. Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996; 334: 99-104.
26. Hla KM, Young TB, Bidwell T, et al. Sleep Apnea and Hypertension: a population based Study. *Ann Intern Med*, 1994; 120: 382-8.
27. Peppard P, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 1378-84.
28. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *Br Med J* 2000; 320: 479-82.
29. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theories. *Am J Med* 1995; 98: 118-28.
30. Nieto FJ, Young T, Lind B, et al. Sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000; 283: 1829-36.
31. Quan SF, Howard BV, Iber C, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep*, 1997; 20: 1077-85.
32. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Resp Crit Care Med* 1998; 157: 111-5.
33. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-4.
34. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1995; 122: 487-92.
35. Sheppard JW. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 437-58.
36. Bassetti C, Aldrich MS, Chevin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996; 47: 1167-73.
37. Qureshi AI, Giles WH, Croft JB, et al. Habitual sleep patterns and risk for stroke and coronary heart disease: a 10 year follow-up from NHAMES I. *Neurology* 1997; 48: 904-11.
38. Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep* 1997; 20: 608-13.
39. Thán JT, Gómez AJ, Guevara JC. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Eng J Med* 1999; 340: 847-51.
40. Carlson JT, Hedner J, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763-8.
41. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Sellgren J, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 1996; 154: 1490-6.
42. Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1240-5.
43. Rodestein DO, D'Odemont JP, Pieters T, Aubert-Tulkens G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1367-71.
44. Coleman J. Complications of snoring, upper airway resistance syndrome, and obstructive sleep apnea syndrome in adults. *Otolaryngol Clin North Am* 1999; 32: 223-34.
45. American Thoracic Society: Sleep apnea, sleepnees, and driving risks. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1463-73.
46. Garcia Rio F, Racionero MA, Pino JM, et al. Sleep apnea and hypertension. *Chest* 2000; 117: 1417-25.
47. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998; 21: 4, 271-6.
48. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension: evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106-9.
49. Koskenvuo M, Sarna S, Partinen M, et al. Snoring as a risk factor for hypertension and angina pectoris. *Lancet* 1985; 1: 863-6.
50. Millman RP, Redline S, Carlisle C, et al. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. *Chest* 1991; 99: 861-6.
51. Norton PG, Dunn EV. Snoring as a risk factor disease: an epidemiologic survey. *Br Med J* 1985; 291: 630-3.
52. Olson LG, King MT, Hensley MJ, et al. A community study of snoring and sleep disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 711-6.
53. Schmidt-Nowara WW, Coultas D, Wiggins C, et al. Snoring in a Hispanic-American population: risk factors and association with hypertension and other morbidity. *Arch Intern Med* 1990; 150: 597-601.
54. Stradling JR, Crosby JH. Relation between systemic hypertension and sleep hypoxemia or snoring: analysis in 748 men drawn from general practice. *Br Med J* 1990; 300: 75-9.
55. Young T, Finn L, Hla KM, et al. Snoring as part of a dose-response relationship between sleep-disordered breathing and blood pressure. *Sleep* 1996; 19: S202-5.
56. Carlson JT, Hedner J, Eijnell H, Peterson LE. High prevalence hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72-7.
57. Lavie P, Yoffe N, Berger I, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 717-21.
58. Kiselak J, Clark M, Pera V, et al. The association between hypertension and sleep apnea in obese patients. *Chest* 1993; 14: 775-80.
59. Kump K, Whalen C, Tishler PV, et al. Assessment of the utility and validity of a sleep symptom questionnaire in a community sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 735-41.
60. Levinson PD, Millman RP. Causes and consequences of blood pressure alterations and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 1991; 151: 455-62.
61. Hu FB, Willett WC, Manson JE, et al. A prospective study of snoring and risk of hypertension and cardiovascular disease in women. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 806-16.
62. Oparil S, Calhoun DA. Managing the patient with hard-to-control hypertension. *Am Fam Physician* 1998; 57: 5, 1007-14, 1019-20.
63. Sleep Heart Health Study Research group. *Sleep Heart Health Study Manual of Operations*. Seattle, Wash: SHHS Coordinating Center, 1996.
64. Bradley TD, Brown JG, Grossman RF, et al. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986; 315: 1327-31.
65. Hudgel DW. Mechanisms of obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 541-9.
66. Indications and standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndromes. American Thoracic Society. Official statement adopted March, 1994. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 1738-45.
67. Rapoport DM. Methods to stabilize the upper airway using positive pressure. *Sleep* 1996; 19 (9 suppl): 5123-30.
68. Guilleminault C, Stoohs R, Clerk A, et al. From obstructive sleep apnea syndrome to upper airways resistance syndrome: consistency of daytime sleepiness. *Sleep* 1992; 15: S13-6.
69. Henderson IJH, Strollo PJ Jr. Medical management of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999; 41: 377-86.

70. Hudge DW, Thanakiycharu S. Pharmacologic treatment of sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 691-9.
71. Rajagopal KR, Abbrecht PH, Derderian SS, et al. Obstructive sleep apnea in hypothyroidism. *Ann Intern Med* 1984; 101: 491-4.
72. Cartwright R, Stefanski D, Caldarelli D, et al. Toward a treatment logic for sleep apnea: the place of the tongue retaining device. *Behav Res Ther* 1988; 26: 121-6.
73. Schmidt-Nowara WW, Lowe A, Wiggand L, et al. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995; 18: 501-10.
74. Powell NB, Riley RW, Robinson A. Surgical management of obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Chest Med* 1998; 19: 77-86.
75. Waradkar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, et al. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1333-8.
76. Lies A, Nabe B, Pankow W, Kohl FV, Lohmann FW. Hypertension and obstructive sleep apnea: ambulatory blood pressure monitoring before and with nCPAP-therapy. *Z Kardiol* 1996; 85(Suppl 3): 140-2.
77. Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 1998; 37: 1009-13.
78. Saarelainen S, Hasan J, Siitonen S, Seppälä E. Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1996; 5: 181-5.
79. Dimsdale JE, Lored JS, Profant J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 2000; 35 (1 Pt1): 144-7.
80. Planès C, Foucher A, Leroy M, et al. Effect of celiprolol treatment in hypertensive patients with sleep apnea. *Sleep* 1999; 22: 507-13.
81. Grote L, Heitmann J, Köhler U, et al. Effect of angiotensin converting enzyme inhibition (cilazapril) on blood pressure recording in hypertensive obstructive sleep apneic patients. *Blood Press* 1997; 6: 235-41.
82. Kraicz H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1423-8.
83. Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM. Little effect of ordinary antypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertens* 1998; 11: 272-9.