

**ADRIANA CASTRO DE CARVALHO**

**Impacto da etiologia da cardiopatia nos  
distúrbios respiratórios do sono: comparação  
entre pacientes com valvopatias versus  
insuficiência cardíaca com disfunção sistólica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

**São Paulo**

**2010**

**ADRIANA CASTRO DE CARVALHO**

**Impacto da etiologia da cardiopatia nos  
distúrbios respiratórios do sono: comparação  
entre pacientes com valvopatias versus  
insuficiência cardíaca com disfunção sistólica**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina  
da Universidade de São Paulo para obtenção  
do título de Doutor em Ciências

Programa de: Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho

**São Paulo**

**2010**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

reprodução autorizada pelo autor

Carvalho, Adriana Castro de

Impacto da etiologia da cardiopatia nos distúrbios respiratórios do sono :  
comparação entre pacientes com valvopatias versus insuficiência cardíaca com  
disfunção sistólica / Adriana Castro de Carvalho. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Pneumologia.

Orientador: Geraldo Lorenzi-Filho.

Descritores: 1.Transtornos do sono 2.Respiração de Cheyne-Stokes 3.Doenças  
das valvas cardíacas

USP/FM/DBD-127/10

À minha mãe, Joana D`Arc, meu grande exemplo de mulher, lutadora e forte, pelo amor incondicional, sempre fiel e dedicada.

Ao meu pai, Antonio Carlos, sempre presente, batalhador e incentivador dos nossos sonhos, pelo grande exemplo de persistência, dedicação e honestidade.

Ao meu marido, Sérgio, meu porto seguro, pelo amor indescritível, apoio, compreensão e muita paciência!

Aos meus eternos amigos e companheiros, Meggie Gohan, Yumi e Azuki, pelas horas em que não pudemos estar juntos.

## **Agradecimentos**

Os meus sinceros agradecimentos a todas as pessoas que contribuíram para a realização deste trabalho, em particular:

Ao Prof. Dr. Geraldo Lorenzi – Filho, pela dedicação constante aos seus orientandos e à pesquisa.

Ao Dr. Luciano F. Drager, pela amizade e ensinamentos cardiológicos que enriqueceram muito este trabalho.

Ao Dr. Pedro Rodrigues Genta, sempre presente e disposto a sanar dúvidas, que não foram poucas!

Ao Dr. Flávio Tarasoutchi, pelo conhecimento transmitido.

Ao Dr. Eulógio E. Martinez, por disponibilizar o serviço de Hemodinâmica do InCor a pesquisa.

Ao Dr. Luis J. Kajita, sempre paciente e disposto a colaborar.

À equipe do serviço de Hemodinâmica, residentes, estagiários e secretárias, que tornaram este trabalho possível.

À Unidade de Valvopatias do InCor, pela confiança e incentivo ao início de uma parceria voltada a pesquisa.

Às secretárias Luciana e Dina, que sempre nos auxiliam nas questões burocráticas.

Aos técnicos Fábio e Ana, pela paciência e dedicação ao Laboratório do Sono do InCor.

À enfermeira Naury, de grande coração e muito importante no Laboratório do Sono.

À Bianca, grande amiga e confidente, esteve sempre presente nos momentos mais difíceis.

Aos colegas do Laboratório do Sono, pelos laços de amizade que se criaram nestes anos todos de dedicação e trabalho juntos.

Aos pacientes, os personagens principais desta história, pela disposição e confiança, pois só vocês tornaram este projeto uma realidade.

Esta tese está de acordo com:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors  
(Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, tese e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2<sup>a</sup> Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

# SUMÁRIO

## LISTA DE ABREVIATURAS

## LISTA DE TABELAS

## LISTA DE FIGURAS

## RESUMO

## SUMMARY

<b>1. INTRODUÇÃO</b> .....	<b>2</b>
1.1. Insuficiência cardíaca .....	2
1.2. Valvopatias .....	3
1.3. Distúrbios respiratórios do sono .....	6
1.3.1. Apnéia obstrutiva do sono .....	6
1.3.2. Apnéia central do sono e respiração de Cheyne-Stokes .....	8
1.3.2.1. Mecanismos da respiração de Cheyne-Stokes .....	10
1.4. Racional do estudo .....	12
<b>2. OBJETIVO</b> .....	<b>14</b>
<b>3. CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
3.1. População estudada .....	16
3.1.1. Valvopatias .....	16
3.1.2. Insuficiência cardíaca com disfunção sistólica .....	17



3.2. Polissonografia -----	18
3.3. Avaliações -----	20
3.3.1. Clínica -----	20
3.3.2. Questionários -----	21
3.3.3. Gasometria arterial -----	21
3.4. Análise estatística -----	22
<b>4. RESULTADOS -----</b>	<b>24</b>
<b>5. DISCUSSÃO -----</b>	<b>37</b>
<b>6. CONCLUSÃO -----</b>	<b>45</b>
<b>7. ANEXOS -----</b>	<b>47</b>
<b>8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS -----</b>	<b>54</b>

## LISTA DE ABREVIATURAS

ACS= apnéia central do sono

AE= átrio esquerdo

AOS= apnéia obstrutiva do sono

CPAP= pressão positiva contínua nas vias aéreas

DDVE= diâmetro diastólico de ventrículo esquerdo

DRS= distúrbios respiratórios do sono

DSVE= diâmetro sistólico de ventrículo esquerdo

FE= fração de ejeção

HCFMUSP= Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

IC= insuficiência cardíaca

ICC= grupo de insuficiência cardíaca com disfunção sistólica

InCor= Instituto do Coração

IAH= Índice de apnéia- hipopnéia

IAHC= índice de apnéia – hipopnéia central

IAHO= índice de apnéia – hipopnéia obstrutiva

IMC= índice de massa corporal

NYHA= New York Heart Association

PaCO<sub>2</sub>= pressão parcial de gás carbônico arterial

PaO<sub>2</sub>= pressão parcial de oxigênio arterial

PCP= pressão de capilar pulmonar

PSVD= pressão sistólica de ventrículo direito

RCS= respiração de Cheyne-Stokes

RCS-ACS= respiração de Cheyne-Stokes associada a apnéia central do sono

SatO<sub>2</sub>= Saturação de oxigênio arterial

VAL= grupo de valvopatias

VDF= volume diastólico final de ventrículo esquerdo

vs= versus

VSF= volume sistólico final de ventrículo esquerdo

## **LISTA DE TABELAS**

**Tabela 1** - Características gerais da população estudada ----- 25

**Tabela 2** - Características ecocardiográficas da população estudada ----- 27

**Tabela 3** - Características do sono da população estudada ----- 28

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1</b> - IAH de acordo com a etiologia da insuficiência cardíaca -----	29
<b>Figura 2</b> - Natureza dos eventos respiratórios nos grupos estudados -----	30
<b>Figura 3</b> - Prevalência de apnéia do sono de acordo com IAH dos grupos ----	31
<b>Figura 4A</b> - Polissonografia de um paciente com estenose mitral e AOS -----	33
<b>Figura 4B</b> - Polissonografia de um paciente com ICC e AOS -----	33
<b>Figura 4C</b> - Polissonografia de um paciente com estenose mitral e ACS -----	34
<b>Figura 4D</b> - Polissonografia de um paciente com ICC e ACS -----	34
<b>Figura 5</b> - Distúrbios respiratórios do sono da população estudada -----	35

## RESUMO

Carvalho AC. **Impacto da etiologia da cardiopatia nos distúrbios respiratórios do sono: comparação entre pacientes com valvopatias versus insuficiência cardíaca com disfunção sistólica.** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

**Introdução:** A apnéia central do sono e a apnéia obstrutiva do sono (ACS e AOS, respectivamente) são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica (ICC). No entanto, vários fatores que levam a instabilidade respiratória incluindo baixo débito cardíaco, congestão pulmonar e hipocapnia coexistem nestes pacientes. Pacientes com valvopatias (VAL) com alta pressão de capilar pulmonar (PCP) e com fração de ejeção (FE) de ventrículo esquerdo normal representam um modelo adequado para elucidar a gênese da apnéia do sono. **Objetivos:** Comparar as características dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com VAL e pacientes com ICC. **Métodos:** Pacientes com VAL com PCP > 12 mmHg e pacientes com ICC foram avaliados por, gasometria arterial, ecocardiograma e polissonografia. **Resultados:** Pacientes com VAL (n=17, PCP  $24 \pm 9$  mmHg e FE  $61 \pm 6$  %) e ICC (n=17, FE  $31 \pm 10$  %) eram semelhantes quanto as características demográficas e gases arteriais (idade:  $46 \pm 10$  versus  $47 \pm 9$ , sexo feminino: 11 em ambos os grupos, índice de massa corporal:  $26 \pm 5$  vs  $26 \pm 6$  Kg/m<sup>2</sup>, PaCO<sub>2</sub>:  $34 \pm 3$  vs  $35 \pm 4$  mmHg, respectivamente). Pacientes com VAL apresentaram

índice de apnéia-hipopnéia (IAH) significativamente menor do que pacientes com ICC ( $10 \pm 8$  e  $26 \pm 25$  eventos/hora,  $p=0,0179$ ) e uma menor prevalência de apnéia do sono (IAH > 15 eventos/hora, 29% e 53%,  $p=0,0009$ ). Dentre os pacientes com apnéia do sono, os pacientes com VAL apresentaram predominantemente AOS (60%) enquanto os pacientes com ICC apresentaram predominantemente ACS (89%,  $p < 0,0001$ ). **Conclusões:** Pacientes com VAL e alta PCP e FE normal apresentam apnéia do sono menos grave e com excesso de eventos de origem obstrutiva quando comparados com pacientes com ICC. Congestão pulmonar e hipocapnia não explicam completamente a presença de ACS em pacientes com doenças cardíacas.

**Descritores:** 1. Transtornos do sono 2. Respiração de Cheyne-Stokes  
3. Doenças das valvas cardíacas

## SUMMARY

Carvalho AC. **Impact of etiology of cardiopathy on sleep disordered breathing: comparison between patients with valve diseases and systolic congestive heart failure.** [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

**Introduction:** Central and obstructive sleep apnea (CSA and OSA, respectively) are common in patients with systolic congestive heart failure (ICC). However, several factors leading to respiratory instability, including low cardiac output, pulmonary congestion and hypocapnia co-exist in these patients. Patients with valvular heart disease (VAL) with high pulmonary capillary wedge pressure (PCWP) but normal resting left ventricular ejection fraction (LVEF) may provide insights into the genesis of sleep apnea. **Objectives:** Compare sleep disordered breathing characteristics in patients with VAL and patients with ICC. **Methods:** Patients with VAL and PCWP > 12 mmHg and ICC were evaluated by awake arterial blood gas analysis, echocardiogram and overnight polysomnography. **Results:** Patients with VAL (n=17, PCP=24 ± 9 mmHg and LVEF=61 ± 6 %) and ICC (n=17, LVEF=31 ± 10 %) were similar for demographics and blood gases (age: 46 ± 10 vs 47 ± 9, females: 11 in both groups, body mass index: 26 ± 5 Kg/m<sup>2</sup> vs 26 ± 6, PaCO<sub>2</sub>: 34 ± 3 vs 35 ± 4 mmHg, respectively). Patients with VAL as compared to patients with ICC presented significantly lower apnea-



hypopnea index ( $10 \pm 8$  vs  $26 \pm 25$  events/hour,  $p=0.0179$ ), a lower prevalence of sleep apnea (apnea-hypopnea index  $> 15$  events/hour) 29% vs 53%,  $p=0.0009$ , and among patients with sleep apnea the nature was predominantly OSA (60%) while patients with ICC had predominantly CSA (89%,  $p < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Patients with VAL and high PCWP had a less severe sleep apnea and an excess of obstructive events when compared to patients ICC. Pulmonary congestion and hypocapnia do not completely explain CSA in patients with heart diseases.

**Descriptors:** 1.Sleep disorders 2.Cheyne-Stokes respiration 3.Heart valve diseases

# 1 INTRODUÇÃO

O presente trabalho aborda as características do sono em um grupo de pacientes com valvopatias que possuem características peculiares que podem auxiliar na elucidação da gênese dos distúrbios respiratórios do sono (DRS). Comparamos as características dos DRS dos pacientes com valvopatias com um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica cuja prevalência dos DRS já é bem conhecida.

A introdução abaixo aborda tópicos que julgamos importantes para o contexto deste trabalho.

### **1.1. Insuficiência cardíaca**

A insuficiência cardíaca (IC) é considerada uma síndrome de variadas causas e diferentes manifestações. Tal síndrome representa uma desordem estrutural e funcional do coração e leva a uma diminuição da capacidade do ventrículo esquerdo de ejetar ou se encher de sangue nas pressões de enchimentos fisiológicas para atender as necessidades metabólicas do organismo.<sup>1</sup> A IC é caracterizada por uma anormalidade da função ventricular esquerda e da regulação neuro-hormonal, acompanhada de intolerância ao esforço, retenção líquida e menor sobrevida.<sup>2</sup>

A IC tem grande impacto social mundial, em virtude dos elevados índices de morbidade e mortalidade, representando o principal motivo de internação hospitalar entre as doenças cardiovasculares.<sup>3</sup>

Considera-se que a IC representa a via final comum de evolução das diferentes lesões cardíacas. O desenvolvimento dos sintomas geralmente é gradual e caracterizam-se por dispnéia aos esforços, fadiga, edema periférico e hepatomegalia.<sup>2</sup>

A incidência e a prevalência de IC aumentam conforme a população envelhece,<sup>1</sup> atingindo altos níveis de mortalidade com risco de vida e morte de 5 a 10 % em pacientes oligossintomáticos e 30 a 50 % nos casos mais avançados de doença.<sup>3</sup> Aproximadamente 1% da população em países desenvolvidos apresenta IC, chegando a 10% entre pacientes acima de 70 anos de idade.<sup>4</sup> Cerca de 50% dos pacientes com IC apresentam fração de ejeção abaixo de 40%, caracterizando a IC com disfunção sistólica.<sup>5</sup> Dentre as causas mais freqüentes da IC com disfunção sistólica estão a doença arterial coronariana (em até 2/3 dos casos) e a miocardiopatia dilatada, de origem genética, viral, alcoólica ou pelo uso de drogas.<sup>5</sup>

## **1.2. Valvopatias**

As doenças valvares cardíacas são ainda um grande problema epidemiológico em países do terceiro mundo e representam um modelo importante de estudo da IC.<sup>6</sup> As valvopatias representam 10-20% de todos os procedimentos cirúrgicos cardíacos nos Estados Unidos.<sup>7</sup> Podem ser

originadas primariamente por uma lesão valvar do tipo congênita, ou por comprometimento reumático valvar ou secundariamente a uma doença estrutural do ventrículo esquerdo, por exemplo, miocardiopatia dilatada.<sup>6</sup>

A principal causa da estenose mitral é a febre reumática. Além disso, o envolvimento reumático está presente em 99% das valvas mitrais no momento da sua substituição. Dois terços de todos os pacientes com estenose mitral reumática são mulheres.<sup>7</sup> Quando a abertura da valva mitral reduz-se a  $1\text{cm}^2$ , a estenose é considerada crítica e um gradiente de pressão atrioventricular esquerdo de 20 mmHg é necessário para manter o débito cardíaco em repouso. A pressão de átrio esquerdo aumentada eleva as pressões venosa e de capilar pulmonar provocando dispnéia inicialmente aos esforços.<sup>7</sup> Os pacientes com estenose mitral grave apresentam elevação da pressão arterial pulmonar mesmo em repouso e elevações maiores da pressão arterial pulmonar representam resistência ao esvaziamento do ventrículo direito, ocasionando IC direita. Em aproximadamente 85% dos pacientes com estenose mitral o volume diastólico final está dentro dos limites normais e em cerca de  $\frac{1}{4}$  destes pacientes, a fração de ejeção está abaixo do normal.<sup>7</sup>

As principais causas de insuficiência mitral incluem doença reumática, endocardite infecciosa, doença vascular do colágeno, cardiomiopatia e doença cardíaca isquêmica. Na insuficiência mitral, a resistência ao esvaziamento ventricular está reduzida. Quase metade do volume regurgitante é ejetada no átrio esquerdo antes da abertura da valva aórtica. O ventrículo esquerdo inicialmente compensa o desenvolvimento de

insuficiência mitral em parte pelo aumento da pré-carga. No entanto, quando a regurgitação é crônica e mais grave, o volume diastólico final do ventrículo esquerdo aumenta e o volume sistólico final retorna ao normal, o que cronicamente leva a uma hipertrofia de sobrecarga de volume. Posteriormente esta sobrecarga leva a uma descompensação miocárdica com aumento do volume sistólico final, da pós-carga e pré-carga com declínio da fração de ejeção e do volume sistólico.<sup>7</sup>

Há também a estenose aórtica, esta se caracteriza por obstrução ao fluxo de saída do ventrículo esquerdo podendo estar localizada também na região supravalvar ou subvalvar. A estenose aórtica isolada é mais comum em homens, geralmente de origem congênita ou degenerativa. Em crianças e adultos com estenose aórtica crônica grave, o débito ventricular é mantido pela presença de hipertrofia ventricular esquerda que pode sustentar um gradiente maior de pressão através da valva aórtica sem redução no débito cardíaco, dilatação ventricular ou sintomas por muitos anos. Tardamente, o débito cardíaco, volume de ejeção e gradiente de pressão ventricular esquerda-aórtica declinam enquanto as pressões atrial esquerda média, capilar pulmonar, arterial pulmonar, sistólica e diastólica ventriculares direitas e atrial direita elevam-se.<sup>7</sup>

Por último, a insuficiência aórtica pode ser causada por doença primária das cúspides da valva aórtica ou da parede da raiz da aorta, ou de ambas. As causas mais comuns são a febre reumática e a endocardite infecciosa. Na insuficiência aórtica, todo o volume de ejeção ventricular esquerdo é ejetado na aorta. A sobrecarga de volume leva a hipertrofia

excêntrica que com o tempo não consegue manter um ritmo normal com a sobrecarga hemodinâmica ocorrendo um aumento do estresse sistólico final da parede, ocorrendo a partir daí a queda na fração de ejeção.<sup>7</sup>

### **1.3. Distúrbios respiratórios do sono**

O sistema respiratório e cardiovascular atuam em conjunto para a realização das trocas gasosas. Ambos devem estar estreitamente integrados para suprir as necessidades dos tecidos em resposta a diferentes demandas. Alterações em qualquer um dos sistemas geralmente leva a repercussões no outro.<sup>8</sup> Esta complexa interação pode ser vista claramente nos pacientes com DRS, cada vez mais reconhecidos na população geral e caracterizados por pausas respiratórias recorrentes durante o sono.

As pausas respiratórias durante o sono podem ser classificadas em centrais, na qual não há esforço respiratório durante a pausa; obstrutivas, na qual existe esforço dos músculos durante a pausa e mistas, que se caracterizam por iniciar como central (sem esforço) e terminar como obstrutiva (isto é, com esforço respiratório).<sup>9</sup>

#### **1.3.1. Apnéia obstrutiva do sono**

A apnéia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios recorrentes de interrupção parcial (hipopnéia), ou completa (apnéia) do fluxo aéreo superior durante o sono, despertares noturnos frequentes e queda

recorrente da oxigenação durante o sono.<sup>10</sup> Quando ocorrem 5 ou mais eventos respiratórios (apnéias e /ou hipopnéias) por hora de sono, associados a sonolência excessiva noturna caracterizamos a síndrome da apnéia obstrutiva do sono.<sup>11</sup> A síndrome da AOS é mais frequente em homens (24%) do que em mulheres (9%), com tendência ao aumento com o avanço da idade.<sup>12</sup>

Uma das características clínicas marcantes da AOS é o ronco alto e constante durante o sono.<sup>13</sup> Os sintomas do paciente com AOS também incluem a fragmentação do sono, causada por microdespertares frequentes, levando a muitos sintomas que incluem a hipersonolência diurna, fadiga crônica, irritabilidade, perda da libido, cefaléia matinal, perda de memória e de qualidade de vida.<sup>14</sup>

A causa da AOS é multifatorial. Os mecanismos associados a obstrução da via aérea superior incluem a hipertrofia de tonsilas palatina e faríngea, anormalidades crânio-faciais, obesidade e alterações do controle da musculatura da via aérea superior.<sup>15</sup> Os fatores de risco para a AOS são a obesidade, sexo masculino e idade avançada.<sup>10</sup>

Desde o início da sua descrição, a AOS foi associada com doenças cardiovasculares. Inicialmente, uma alta prevalência de arritmias cardíacas noturnas,<sup>16,17</sup> hipertensão arterial sistêmica,<sup>18</sup> pulmonar<sup>19</sup> e cor pulmonale<sup>17,19</sup> foram descritas entre os pacientes com AOS.

Existe um crescente número de evidências demonstrando que a AOS está envolvida no desenvolvimento e na progressão da IC.<sup>20</sup> O colapso da



via aérea superior durante o sono está associada ao esforço respiratório, com concomitante hipóxia e hipercapnia.<sup>9</sup> Durante a apnéia obstrutiva, a inspiração forçada contra a via aérea ocluída, gera uma pressão negativa no espaço pleural e quando continuada, acentua a hipoxemia e a hipercapnia, gerando uma vasoconstrição pulmonar e hipertensão pulmonar transitória. A hipóxia recorrente pode impedir a contratilidade miocárdica esquerda, resultando em disfunção sistólica do ventrículo esquerdo. A AOS pode levar a hipertensão arterial sistêmica,<sup>21,22,23</sup> acidente vascular cerebral,<sup>22</sup> doença coronariana,<sup>14,22,24</sup> e IC.<sup>14,22,25,26</sup>

Os pacientes com IC apresentam alta prevalência de AOS inclusive em indivíduos não obesos. A origem da AOS nestes pacientes foi menos investigada até o momento. Evidências recentes mostram que doenças associadas com a retenção de líquidos tais como insuficiência renal e a IC podem contribuir com o edema cervical em indivíduos não obesos, que por sua vez contribui para a obstrução das vias aéreas.<sup>27</sup>

Se a AOS pode levar ou contribuir para o desenvolvimento de IC, o inverso também é verdadeiro. A disfunção ventricular esquerda, independente de sua etiologia, predispõe ao desenvolvimento de DRS,<sup>21,28</sup> em particular a Respiração de Cheyne-Stokes que será descrita abaixo.

### **1.3.2. Apnéia central do sono e Respiração Cheyne-Stokes**

Quando as apnéias e /ou hipopnéias, ocorrendo de forma recorrente durante o sono são associadas a ausência de esforço respiratório

caracterizamos a apnéia central do sono (ACS). Pacientes com IC podem apresentar um padrão de respiração periódica onde as apnéias e hipopnéias alternam-se com períodos de ventilação com um padrão crescente e posteriormente decrescente de volume corrente associados a despertares coincidentes com o pico de ventilação conhecida como RCS-ACS.<sup>25,29,30</sup>

A RCS-ACS é uma complicação bem reconhecida da IC há mais de 150 anos.<sup>31</sup> A RCS-ACS foi inicialmente identificada por Cheyne (1818) e posteriormente por Stokes (1854) em pacientes com problemas cardíacos e neurológicos, respectivamente.<sup>24,32,33</sup> No entanto, só recentemente foi reconhecido que a RCS-ACS pode causar uma síndrome de apnéia do sono.<sup>34,35</sup>

A RCS-ACS leva a um sono fragmentado,<sup>34</sup> oscilações da pressão arterial e do ritmo cardíaco.<sup>36,37</sup> Além disso, pode causar sintomas semelhantes a apnéia obstrutiva do sono como sono de má qualidade, de arquitetura alterada e não restaurador, associados a hipersonolência e fadiga diurna.<sup>35,38</sup>

Tanto a AOS e a RCS-ACS apresentam alta prevalência nos pacientes com IC. A prevalência de DRS em pacientes com IC se encontra em torno de 50-70%.<sup>25,29</sup> A presença de RCS-ACS e AOS em pacientes com IC está associada com risco aumentado de morte e transplante cardíaco,<sup>39,40,41,42,43</sup> além de estar associada com elevações na pressão arterial, freqüência cardíaca e a uma maior propensão a arritmias letais induzidas pela RCS-ACS.<sup>44</sup>

### 1.3.2.1. Mecanismos da Respiração de Cheyne-Stokes

Os mecanismos que levam a RCS-ACS em pacientes com IC são complexos e controversos. O padrão oscilante quase que sinusoidal indica que a RCS-ACS é resultado de oscilações no estímulo químico para respirar. Portanto, a RCS-ACS é uma manifestação da instabilidade do sistema de controle respiratório que predispõe a flutuações nas tensões dos gases arteriais e na ventilação. Em condições normais a ventilação é estável e mantém os níveis dos gases arteriais em limites estreitos devido a um sistema de feedback negativo. O controle da ventilação durante o sono é totalmente dependente dos quimiorreceptores centrais e periféricos, sensíveis aos níveis arteriais de  $O_2$  ( $PaO_2$ ),  $CO_2$  ( $PaCO_2$ ) e pH.<sup>45</sup> Em pacientes com IC e RCS-ACS, vários trabalhos demonstraram níveis baixos de  $PaCO_2$  durante a vigília e o sono.<sup>46,47</sup> Dessa forma, a teoria mais aceita é que a baixa  $PaCO_2$ , quando cai abaixo do limiar de apnéia, determina as apnéias centrais, que por sua vez desestabilizam o centro respiratório, causando ciclos repetidos de RCS-ACS.<sup>48,49</sup> Nesse contexto, demonstramos que a inalação de pequenas concentrações de  $CO_2$ , causou uma pequena, porém significativa elevação na  $PaCO_2$  e foi capaz de abolir a RCS-ACS em pacientes com IC.<sup>50</sup> Em contraste, o oxigênio apesar de ter abolido as dessaturações, não afetou significativamente a ventilação, a  $PaCO_2$  e a frequência das apnéias centrais durante o sono.

A causa da hiperventilação em pacientes com IC é controversa. Alguns autores sugerem que a hipóxia seria o responsável pois funcionaria como um estímulo ao nível dos quimiorreceptores periféricos, no entanto a

PaO<sub>2</sub> dos pacientes com IC quando acordados e a saturação de oxigênio arterial (SatO<sub>2</sub>) noturna nos pacientes com e sem RCS-ACS são praticamente idênticas.<sup>44,46,47</sup> Uma outra explicação seria que a hiperventilação é uma resposta a congestão pulmonar. Alguns trabalhos em animais já demonstraram que a congestão pulmonar induzida resulta em hiperventilação.<sup>51</sup> Em humanos existem algumas evidências de que essa relação entre congestão pulmonar, alta pressão de capilar pulmonar (PCP) e hiperventilação exista.<sup>45,52</sup> Bradley e colaboradores,<sup>53</sup> estudando a resposta à aplicação de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) em pacientes com IC, mostrou que os pacientes com IC e PCP igual ou maior que 12 mmHg, possuíam uma PaCO<sub>2</sub> mais baixa que os pacientes com pressões de encunhamento menor que 12 mmHg. Em um outro trabalho,<sup>54</sup> numa população com IC, os pacientes com RCS-ACS apresentavam maiores volumes sistólicos e diastólicos finais do que os pacientes sem RCS-ACS, além de possuírem uma PaCO<sub>2</sub> menor durante a noite. A explicação mais provável é de que os pacientes com maiores volumes ventriculares eram os pacientes com maior congestão pulmonar, portanto os que desenvolveram hiperventilação, hipocapnia e RCS-ACS.

O tempo circulatório prolongado, característico dos pacientes com IC devido a baixa fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FE), determina um retardo na transmissão das mudanças nas tensões dos gases arteriais no pulmão até os quimiorreceptores,<sup>55,56</sup> e pode também desestabilizar o centro respiratório, acarretando um descompasso entre o centro respiratório e os gases arteriais a nível pulmonar, transformando um sistema de feedback

negativo em um sistema de feedback positivo, de modo que a resposta certa ocorre em um momento errado.<sup>55,56,57,58</sup> Entretanto, contrariando essa hipótese, trabalhos em pacientes com IC mostraram que a fração de ejeção nos indivíduos com RCS-ACS e sem RCS-ACS era semelhante.<sup>39,46,47,59</sup>

#### **1.4. Racional do estudo**

O tempo de circulação prolongado devido a baixa FE e a alta PCP frequentemente coexistem em pacientes com IC tornando difícil a identificação do fator causal dos DRS. Em contrapartida, os pacientes com valvopatias podem se apresentar com alta PCP mas FE normal e representam um modelo importante para a elucidação da gênese dos DRS. Entretanto, até o momento, existem poucos relatos de casos descritos envolvendo valvopatias, sendo a maioria com IC com disfunção sistólica. O Instituto do Coração (Incor) da Universidade de São Paulo é um centro de referência para tratamento de valvopatias, recebendo um grande número de pacientes com valvopatias de origem reumática. Sendo assim, decidimos realizar um estudo do tipo caso-controle com o intuito de avaliarmos as características do sono de pacientes consecutivos com valvopatias com alta PCP e FE normal, e compararmos com um grupo controle de pacientes com IC com disfunção sistólica, pareados para características demográficas.

## **2 OBJETIVO**

Os objetivos do presente estudo são:

1. Determinar a presença de DRS em pacientes com valvopatias com alta PCP e fração de ejeção normal.
2. Comparar as características dos DRS do grupo com valvopatias com um grupo de pacientes com insuficiência cardíaca e disfunção sistólica.

## **3 CASUÍSTICA E MÉTODOS**



### **3.1. População estudada**

O estudo foi conduzido no Laboratório do Sono da Divisão de Pneumologia do InCor do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), em conjunto com a Unidade de Valvopatias do InCor do HCFMUSP. O protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética do InCor e todos os pacientes assinaram termo de consentimento informado (ANEXO A). O período de recrutamento foi de 2006 a 2008. Os critérios de inclusão dos pacientes com valvopatias e com insuficiência cardíaca com disfunção sistólica estão descritos abaixo. Com o intuito de simplificar, o grupo de valvopatias será referido no texto sempre como VAL e o grupo de insuficiência cardíaca com disfunção sistólica será descrito como ICC.

#### **3.1.1. Valvopatias**

Pacientes consecutivos de ambos os sexos da Unidade de Valvopatias do InCor foram considerados elegíveis para o estudo a partir dos seguintes critérios de inclusão:

1. Valvopatia mitral e/ou aórtica sintomática definida por ecocardiograma.
2. Fração de ejeção normal pelo ecocardiograma

3. Estudo hemodinâmico recente (intervalo máximo de 1 mês) de câmaras cardíacas direita e esquerda com determinação da PCP > 12mmHg.

4. Idade entre 30 e 70 anos

Foram excluídos pacientes com:

1. Idade < 30 e > 70 anos
2. Índice de massa corporal (IMC) > 40kg/m<sup>2</sup>
3. Saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) em repouso e sentado < 92%
4. História prévia de doença pulmonar
5. História prévia de acidente vascular cerebral com seqüela
6. História de doença neuromuscular
7. Creatinina sérica > 2mg/dl
8. Doenças neoplásicas- neoplasia maligna diagnosticada a menos de 5 anos ou quimioterapia e/ou radioterapia há menos de cinco anos, exceto câncer de pele não melanoma
9. Hepatopatia crônica.

### **3.1.2. Insuficiência cardíaca com disfunção sistólica**

Os critérios de inclusão foram:

1. História de IC com pelo menos 6 meses de duração
2. Estabilidade clínica definida por ausência de mudança na medicação por pelo menos 30 dias antes da avaliação

3. Fração de ejeção < 45% determinada por ecocardiograma.

Foram excluídos os pacientes com:

1. Valvopatias primárias
2. História prévia de doença pulmonar
3. História prévia de acidente vascular cerebral com seqüela
4. História de doença neuromuscular
5. Saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) em repouso e sentado < 92%
6. Creatinina sérica > 2mg/dl.

Os pacientes do grupo de ICC foram selecionados a partir de um banco de dados de 251 pacientes incluídos em estudos prévios no nosso laboratório do sono do InCor- HCFMUSP,<sup>60,61</sup> submetidos a polissonografia e pareados para sexo e idade ( $\pm 4$  anos). Nenhum destes pacientes foi referido ao nosso laboratório por suspeita de apnéia do sono.

### **3.2. Polissonografia**

Todos os pacientes foram submetidos a uma polissonografia de noite inteira no laboratório do sono do InCor- HCFMUSP com o sistema digital EMBLA Medicare- Flaga hf. Medical Devices, com 17 canais. As variáveis fisiológicas monitorizadas foram: Eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, eletrocardiograma, sensor de ronco e de posição, colocados usando o sistema 10-20 de colocação de eletrodos como previamente descrito.<sup>61</sup> O fluxo aéreo foi detectado por 2 canais: termistor

oro-nasal e transdutor de pressão nasal; cintas piezo elétricas registraram o esforço respiratório do tórax e do abdome.

O estagiamento do sono foi feito de acordo com critérios padronizados para estudo do sono.<sup>62</sup> Apnéias e hipopnéias foram definidas de acordo com a American Academy of Sleep Medicine Task Force.<sup>63</sup> Apnéias obstrutivas foram definidas como uma completa ausência de fluxo aéreo durante pelo menos 10 segundos associada a esforço respiratório. Apnéias centrais foram definidas por uma completa ausência de fluxo aéreo durante pelo menos 10 segundos sem esforço respiratório. Hipopnéias foram definidas por uma queda de fluxo significativa (> 50%) durante 10 segundos ou mais, associada a uma queda de, pelo menos, 3% da SatO<sub>2</sub> e /ou despertares. Hipopnéias centrais foram definidas por uma significativa redução do fluxo (> 50%) durante 10 segundos ou mais associada a uma queda de pelo menos 3% de SatO<sub>2</sub> e/ou despertares, e acompanhada de reduções proporcionais nos movimentos toracoabdominais em fase. Apnéias mistas foram definidas como um início central e terminando como obstrutiva e consideradas como apnéias centrais para o propósito deste estudo.<sup>64</sup> Com o intuito de melhor caracterizar a natureza predominante de eventos respiratórios, além de considerarmos o IAH total, nós dividimos o índice de apnéia-hipopnéia em centrais (IAHC) e obstrutivos (IAHO) e expressamos estes eventos em porcentagem do total de eventos. Nós definimos a presença de DRS, quando o IAH foi acima de 15 eventos/hora, de acordo com estudos prévios.<sup>65,66</sup> Pacientes com DRS foram classificados em ACS ou AOS dependendo da origem (central ou obstrutiva) da maioria (>50%)

dos eventos respiratórios (apnéias e hipopnéias). A presença de RCS-ACS foi caracterizada pela presença de pelo menos 3 apnéias e/ou hipopnéias centrais consecutivas, associadas a um padrão crescendo-decrescendo de volume corrente.<sup>61</sup>

A análise do padrão respiratório foi determinada nos pacientes com RCS-ACS. O tempo de apnéia foi definido como o tempo entre o fim da inspiração da respiração precedendo a apnéia até o início da próxima respiração após o término da apnéia. A duração da hiperpnéia foi calculada como o tempo entre o início da inspiração durante o ciclo ventilatório e o início da subsequente apnéia. A duração do ciclo foi calculada como a soma do tempo de apnéia e hiperpnéia.<sup>67,68,69</sup> A análise das características da respiração foram restritas ao estágio 2 do sono para minimizar as influências dos estágios do sono no ciclo da ventilação.<sup>69</sup> No grupo de VAL foi utilizado um oxímetro de orelha para medir a  $\text{SatO}_2$  e também para medir o tempo de circulação, determinado por apnéias espontâneas enquanto acordado. O tempo de circulação foi definido pelo intervalo entre o final da apnéia até o nadir da queda da saturação correspondente.

### **3.3. Avaliações**

#### **3.3.1. Clínica**

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica para medida de pressão arterial, peso, altura, índice de massa corporal (IMC) e

circunferência cervical. Os pacientes foram avaliados e classificados de acordo com a classe funcional de New York Heart Association (NYHA).

### 3.3.2. Questionários

Foram aplicados a todos os pacientes um questionário padronizado sobre dados demográficos, hábitos e saúde geral (ANEXO B), Escala de sonolência de *Epworth* (ANEXO C),<sup>70</sup> antes da realização da polissonografia.

Os pacientes deveriam ter um ecocardiograma recente, realizado em até um ano da avaliação inicial, como medida objetiva da função cardíaca.<sup>26</sup> A área valvar foi determinada em  $\text{cm}^2$  e o comprometimento valvar foi classificado em leve, moderado e grave de acordo com a área valvar  $> 1,5 \text{ cm}^2$ ,  $1,5-1,0 \text{ cm}^2$  e  $1,0 \text{ cm}^2$ , respectivamente.<sup>71</sup> O diâmetro do átrio esquerdo (AE), diâmetro sistólico (DSVE) e diastólico (DDVE) de ventrículo esquerdo, volume sistólico (VSF) e diastólico (VDF) final de ventrículo esquerdo, foram medidos de acordo com o método M-mode. A FE foi obtida através do método de Teichholz, sendo considerada uma FE normal acima de  $> 55 \%$ .<sup>72</sup> Todos os pacientes selecionados tinham doença cardíaca estável, sem internações recentes ou mudança das medicações.

### 3.3.3. Gasometria arterial

Uma gasometria arterial foi colhida na noite da polissonografia. A amostra de sangue foi colhida através da punção da artéria radial do membro não dominante, após anestesia com xilocaína, com o paciente em repouso em ar ambiente, 30 minutos a 1 hora antes do exame. Foram

colhidos 2 ml de sangue que foram imediatamente processados em um analisador de gás computadorizado e automatizado para medir os valores da PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> e a SaO<sub>2</sub> expressos em mmHg e percentual de saturação, respectivamente.

### **3.4. Análise Estatística**

Todas as variáveis contínuas foram testadas para normalidade com teste de D`Agostino-Pearson e apresentadas como média  $\pm$  desvio padrão ou mediana e intervalos interquartis quando apropriado. Variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem e foram comparadas utilizando-se dos testes Qui-quadrado ou teste exato de Fisher. Variáveis não categóricas foram comparadas com os testes t-Student`s ou teste de Mann-Whitney Rank Sum quando apropriado. Um valor de  $p < 0.05$  foi considerado estatisticamente significativo.

## **4 RESULTADOS**



Inicialmente foram avaliados 30 pacientes consecutivos com VAL. Destes, 13 foram excluídos por: não quererem realizar a polissonografia no estudo (n=2), PCP não avaliada no estudo hemodinâmico (n=3) e não preencherem os critérios de inclusão para o estudo (n=8). Portanto, foram estudados 17 pacientes do grupo de VAL com uma PCP de  $24 \pm 9$  mmHg, que foram pareados com 17 pacientes com ICC do banco de dados de 251 pacientes do Laboratório do Sono do InCor-HCFMUSP.

O grupo de VAL foi composto predominantemente por 13 pacientes com estenose mitral de etiologia reumática, 2 pacientes com dupla lesão aórtica, um com insuficiência aórtica e um paciente com insuficiência mitral. As etiologias do grupo de ICC foram: idiopática em 9 pacientes, doença de Chagas em 6 pacientes, isquêmica em um paciente e uma paciente tinha IC periparto.

As características demográficas e clínicas da população estudada estão resumidas na Tabela 1. Como esperado não houve diferença na idade, sexo e IMC entre os grupos. Não houve diferenças com relação a presença de comorbidades como Diabetes Mellitus e hipertensão arterial, uso de medicamentos como digitálicos, beta- bloqueadores e diuréticos entre os grupos. A classe funcional de NYHA foi semelhante. A gasometria arterial, incluindo a PaCO<sub>2</sub> foi semelhante entre os grupos.

Tabela1. Características gerais da população estudada\*

	<b>VAL</b>	<b>ICC</b>	<b>p</b>
	<b>(n=17)</b>	<b>(n=17)</b>	
<b>Idade, anos</b>	46 ± 10	47 ± 9	0,8235
<b>Mulheres, n</b>	11	11	1
<b>IMC, kg/m<sup>2</sup></b>	26 ± 5	26 ± 6	0,8987
<b>Pescoço, cm</b>	35 ± 4	36 ± 5	0,4474
<b>Hipertensão</b>	8	11	0,4905
<b>Classe funcional NYHA</b>			
<b>I-II</b>	12	9	0,4813
<b>III-IV</b>	5	8	0,4813
<b>FE, %</b>	61 ± 6	31 ± 10	< 0,0001
<b>Fibrilação Atrial, %</b>	24	18	0,3856
<b>Furosemida, n</b>	15	12	0,3983
<b>Spironolactona, n</b>	5	9	0,2960
<b>B- bloqueador, n</b>	10	9	1
<b>Inibidor ECA, n</b>	5	14	0,0049
<b>Digitálico, n</b>	8	10	0,7319
<b>pH arterial</b>	7.43 ± 0.02	7.44 ± 0.04	0,7846
<b>PaO<sub>2</sub>, mmHg</b>	79 ± 6	86 ± 11	0,1019
<b>PaCO<sub>2</sub>, mmHg</b>	34 ± 3	35 ± 4	0,3604

\*Dados apresentados como média ± SD ou mediana (25-75 percentis). VAL= valvopatias, ICC=insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, IMC= índice de massa corporal, FE= fração de ejeção, ECA= enzima conversora de angiotensina, PaO<sub>2</sub>= pressão arterial de oxigênio, PaCO<sub>2</sub>= pressão arterial de gás carbônico.

A avaliação ecocardiográfica dos 13 pacientes com estenose mitral mostrou que 9 pacientes do grupo de VAL tinham comprometimento grave e 4 tinham comprometimento moderado valvar. A área valvar dos pacientes com estenose mitral foi de  $0,9 \pm 0,1 \text{ cm}^2$  e o gradiente médio foi de  $9 \pm 3 \text{ mmHg}$ . Os pacientes com dupla lesão aórtica ( $n=2$ ) tinham um gradiente sistólico máximo e médio de  $70 \pm 6$  e  $43 \pm 4 \text{ mmHg}$ , respectivamente e o paciente com insuficiência cardíaca tinha um gradiente de pico de  $41 \text{ mmHg}$ . O paciente com insuficiência mitral tinha uma área estimada de  $1,2 \text{ cm}^2$ , com um gradiente diastólico máximo de  $19 \text{ mmHg}$  e um gradiente médio de  $7 \text{ mmHg}$ .

Os dados ecocardiográficos de ambos os grupos estão descritos na Tabela 2.

Tabela 2. Características ecocardiográficas da população estudada\*

	VAL (n=17)	ICC (n=17)	p
<b>PSVD</b>	50 ± 10	45 ± 18	0,4710
<b>AE</b>	50 ± 9	47 ± 9	0,3046
<b>FE</b>	62 ± 6	31 ± 10	< 0,0001
<b>VSF</b>	49 ± 24	188 ± 71	0,0001
<b>VDF</b>	124 ± 47	297 ± 146	< 0,0001
<b>DDVE</b>	50 ± 8	68 ± 7	< 0,0001
<b>DSVE</b>	34 ± 6	61 ± 9	< 0,0001

\*Dados apresentados como média ± SD ou mediana (25-75 percentis). VAL= valvopatias, ICC= insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, PSVD=pressão sistólica de ventrículo direito, AE=átrio esquerdo, FE=fração de ejeção, VSF=volume sistólico final, VDF=volume diastólico final, DDVE= diâmetro diastólico final de ventrículo esquerdo, DSVE= diâmetro sistólico final de ventrículo esquerdo.

O diâmetro do AE foi de 50 ± 9 cm para o grupo da VAL e 47 ± 9 cm para o grupo de ICC (p=0,3046). A pressão sistólica do ventrículo direito (PSVD) foi de 50 ± 10 e 45 ± 18 mmHg, para o grupo de VAL e ICC, respectivamente (p=0,4710). Pacientes do grupo de VAL tiveram uma fração de ejeção mais alta do que os pacientes do grupo de ICC (61 ± 6 vs 31 ± 10%, p < 0,0001). O VSF e VDF foi 188 ± 71 vs 49 ± 24 ml, p=0,0001 e 297 ± 146 vs 124 ± 47ml, p < 0,0001, para o grupo de ICC e para o grupo de VAL, respectivamente. Os DSVE e DDVE foram maiores no grupo de ICC do que no grupo de VAL (61 ± 9 vs 34 ± 6 e 68 ± 7 vs 50 ± 8 mm, p < 0,0001). Não houve diferença na prevalência de fibrilação atrial entre os grupos (24% vs 18%, p=0,3856).

As características do sono dos grupos estudados e determinadas por polissonografia estão resumidas na Tabela 3.

Tabela 3. Características do sono da população estudada \*

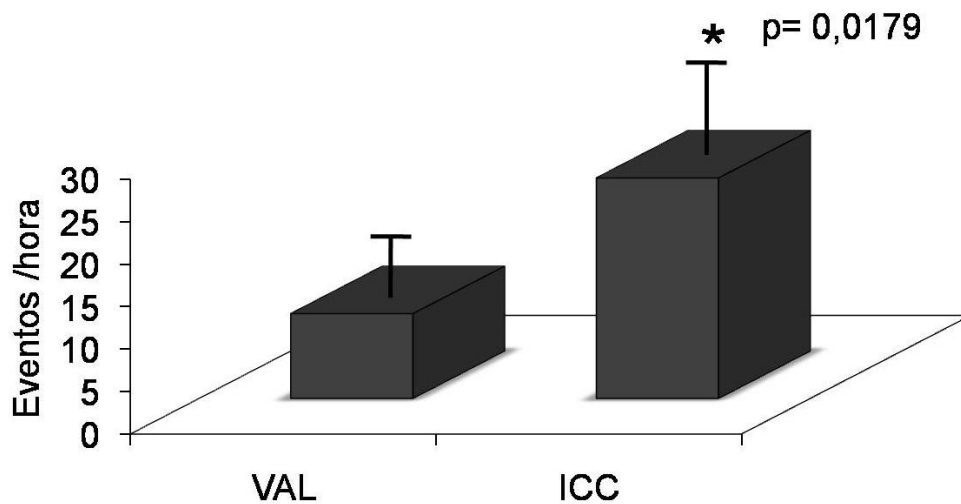
	<b>VAL</b>	<b>ICC</b>	<b>p</b>
	<b>(n=17)</b>	<b>(n=17)</b>	
<b>TTS, min</b>	353 (312-319)	368 (287-382)	0,4909
<b>Eficiência do sono, %</b>	81 (73-88)	85 (68-89)	0,7175
<b>Período acordado,%</b>	19 (12-27)	24 (7-39)	0,7435
<b>S1-2, %</b>	56 ± 11	59 ± 14	0,4622
<b>S3-4, %</b>	9 ± 5	11 ± 7	0,4832
<b>REM, %</b>	13 ± 5	9 ± 5	0,0209
<b>Despertares, /h</b>	11 ± 5	18 ± 13	0,0577
<b>Sat O<sub>2</sub> min</b>	88 (86-91)	83 (78-88)	0,0364
<b>IAH, eventos/h</b>	10 ± 8	26 ± 25	0,0179
<b>IAH, % central/h</b>	6 ( 0-18)	79 (42-93)	0,0002
<b>IAH, % obstrutivo/h</b>	94 (82-100)	21 (7-58)	0,0002
<b>IAH &gt; 15,%</b>	29	53	0,0009
<b>IAH &gt; 30, %</b>	0	41	< 0,0001

\*Dados apresentados como média ± SD ou mediana (25-75 percentis).VAL= valvopatias, ICC= insuficiência cardíaca com disfunção sistólica, TTS= tempo total de sono, S1-2= estágio de sono 1 e 2, S3-4= estágio de sono 3-4, REM=sono REM,SatO<sub>2</sub>= saturação de oxigênio, IAH= índice de apnéia-hipopnéia.

A escala de sonolência de Epworth foi semelhante (9 ± 5 e 8 ± 6) para os grupos de VAL e ICC, respectivamente (p=0,8509). Não foram encontradas diferenças no tempo total de sono e na eficiência do sono entre os grupos, no entanto o grupo de ICC teve menos sono REM (p= 0,0209) e

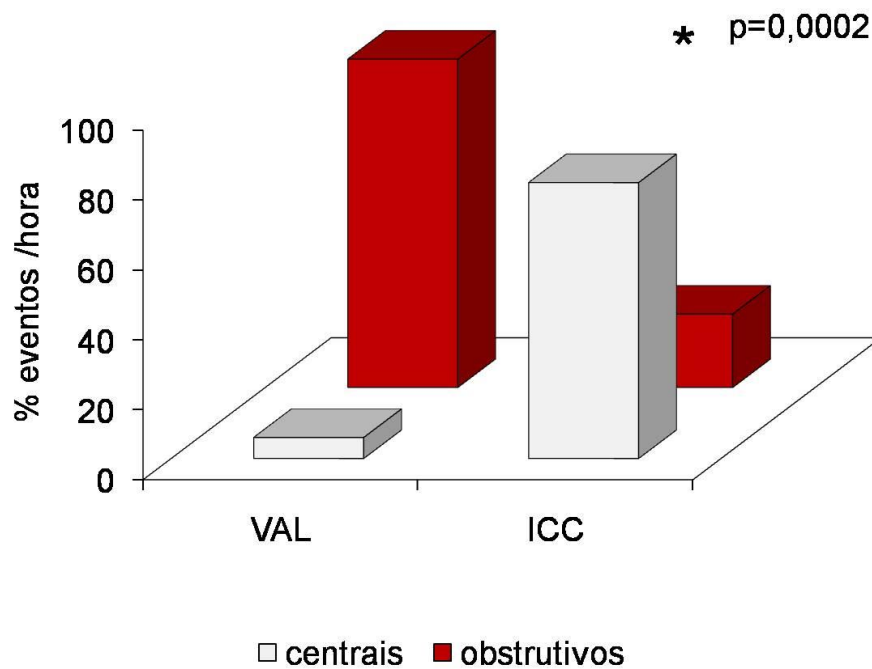
uma menor  $\text{SatO}_2$  do que o grupo de VAL ( $p=0,364$ ). Os pacientes com VAL apresentaram IAH significativamente menor do que os pacientes com ICC ( $10 \pm 8$  vs  $22 \pm 23$ , respectivamente,  $p=0,0490$ ), como ilustrado na Figura 1.

**Figura 1.** Índice de apnéia – hipopnéia de acordo com a etiologia da insuficiência cardíaca. VAL= valvopatias, ICC= insuficiência cardíaca com disfunção sistólica.



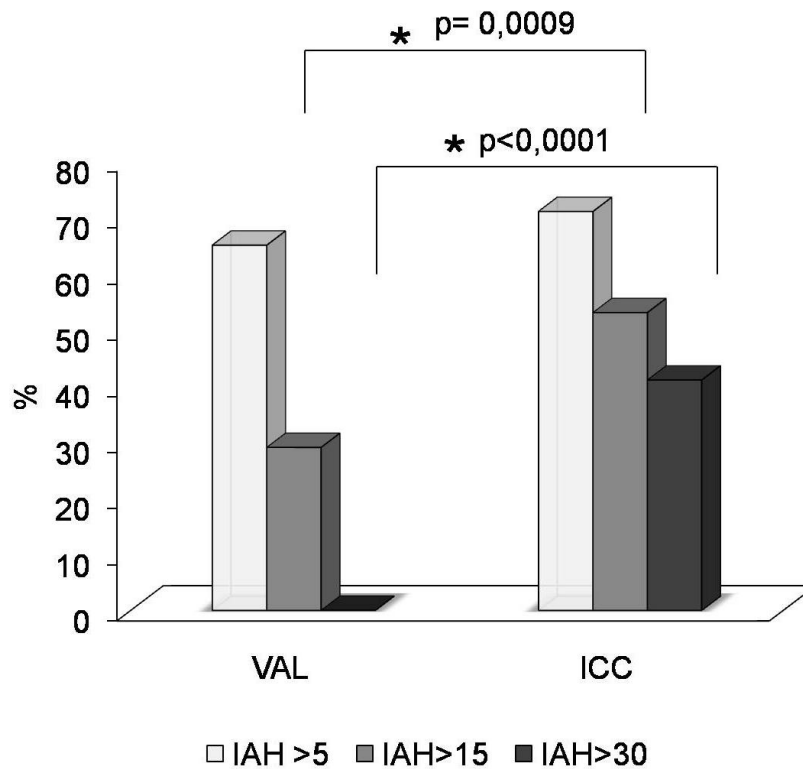
A natureza dos eventos respiratórios, considerando-se todos os eventos, foi predominantemente obstrutiva nos pacientes com VAL (94%) e predominantemente central nos pacientes com ICC (79%), como ilustrado na Figura 2.

**Figura 2.** Natureza dos eventos respiratórios nos grupos estudados.



A prevalência de DRS utilizando-se um IAH > 5/h como ponto de corte, foi similar em ambos os grupos (65% vs 71%,  $p=0,4486$ ). No entanto, quando utilizamos um IAH > 15/h como corte, a prevalência de DRS foi de 29% e 53% ( $p=0,0009$ ) e para um IAH > 30/h foi de 0% e 41%, ( $p < 0,0001$ ) para o grupo de VAL e ICC, respectivamente, como mostrado na Figura 3.

**Figura 3.** Prevalência de apnéia do sono de acordo com índice de apnéia-hipopnéia (IAH) dos grupos de valvopatias (VAL) e insuficiência cardíaca com disfunção sistólica (ICC).

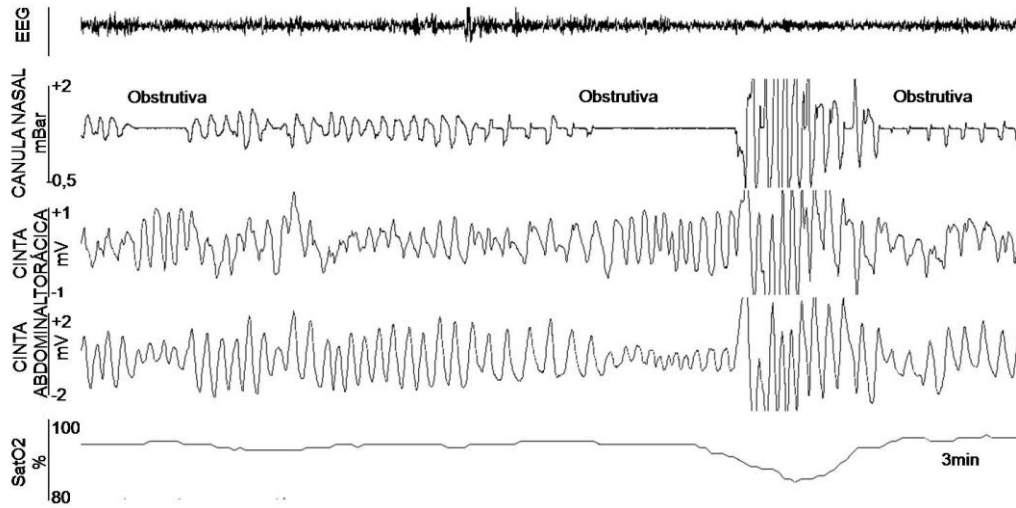


As Figuras 4A e 4B ilustram um trecho de 3 minutos de uma polissonografia de um paciente do grupo de VAL e do grupo de ICC, respectivamente, mostrando a presença de AOS. Podemos notar o padrão não periódico bem evidente no grupo de VAL. As Figuras 4C e 4D ilustram um trecho de 3 minutos de uma polissonografia de um paciente do grupo de VAL e do grupo de ICC, respectivamente, mostrando a presença de ACS. A RCS-CSA estava presente em apenas 2 pacientes (12%) e em 8 (47%) do

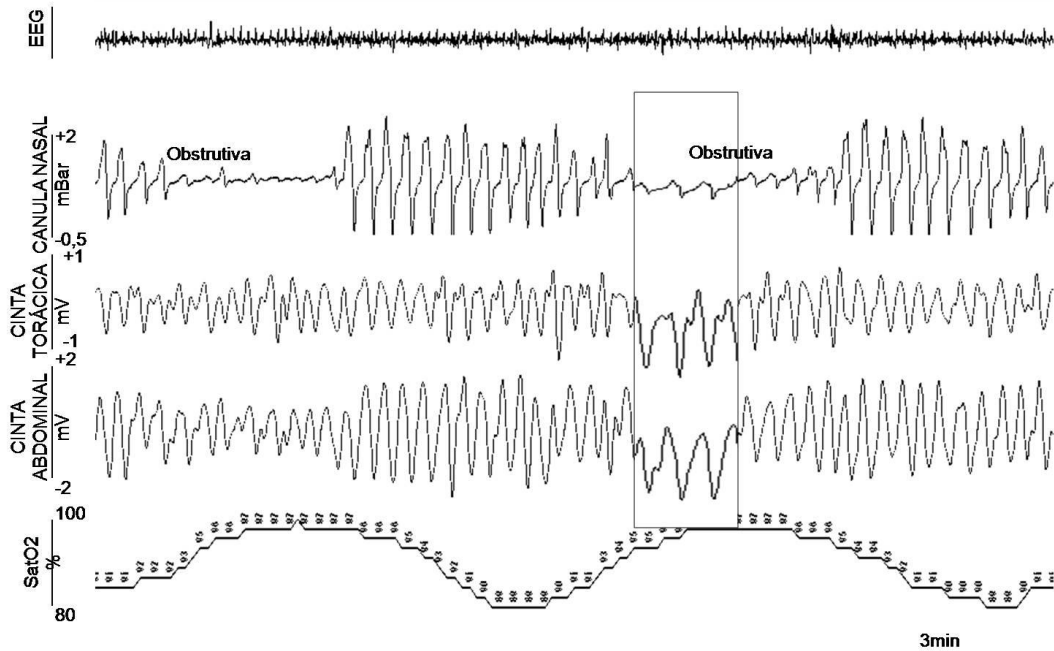


grupo de VAL e ICC, respectivamente ( $p < 0,0001$ ). Apesar do pequeno número de pacientes, as características do ciclo eram claramente diferentes entre os grupos. Nestes pacientes com RCS-CSA o tempo de apnéia foi  $18 \pm 3$  e  $21 \pm 6$  s para o grupo de VAL e ICC, respectivamente ( $p=0,5642$ ), o tempo de ciclo foi de  $43 \pm 10$  e  $57 \pm 14$  s para o grupo de VAL e ICC, respectivamente ( $p=0,2780$ ) e o tempo de hiperpnéia foi de  $25 \pm 8$  e  $41 \pm 8$  s para o grupo de VAL e ICC, respectivamente ( $p=0,0427$ ). Em 10 pacientes do grupo de VAL realizamos apnéias voluntárias enquanto acordados e pudemos estimar o tempo de circulação através de um oxímetro de orelha que foi de  $15 \pm 6$  segundos.

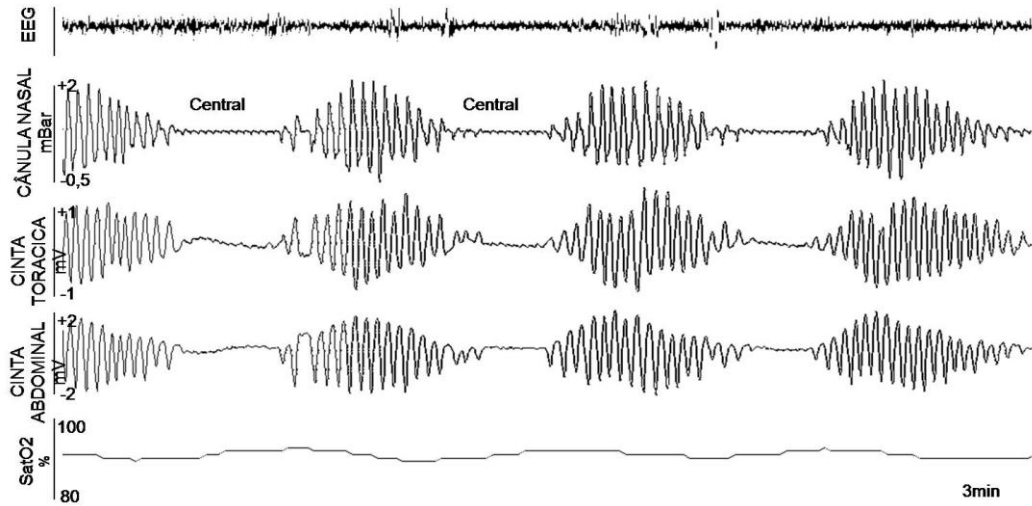
**Figura 4A.** Trecho de 3 minutos de uma polissonografia de um paciente com estenose mitral e AOS.



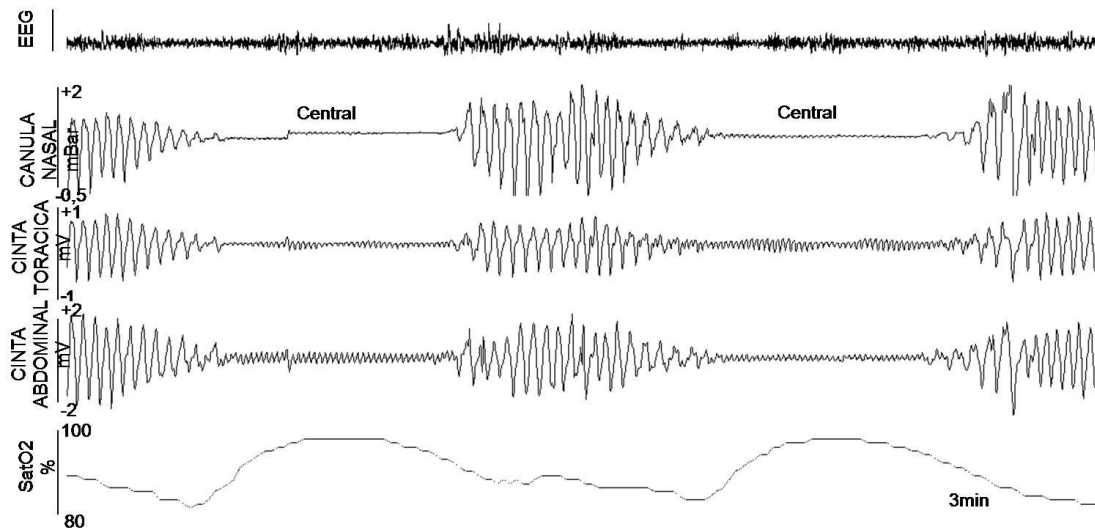
**Figura 4B.** Polissonografia de um paciente com insuficiência cardíaca e AOS. No detalhe, o traçado fora de fase das cintas torácica e abdominal



**Figura 4C.** Polissonografia de um paciente com estenose mitral e ACS.

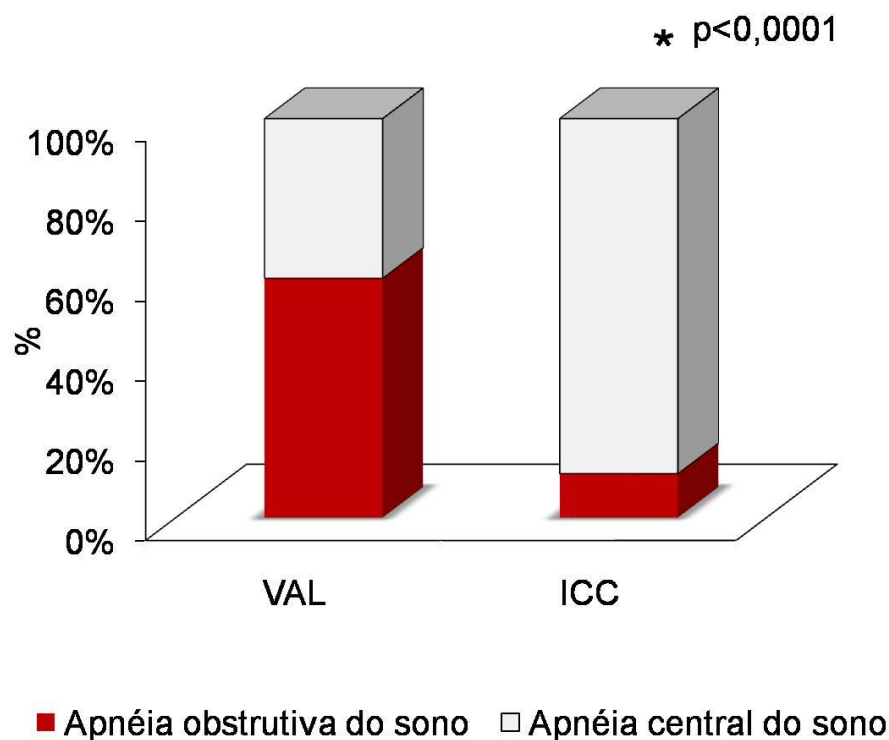


**Figura 4D.** Polissonografia de um paciente com ICC e ACS. As oscilações no abdome e tórax deste paciente são artefatos do ECG. ECG (frequência da oscilação entre 60 e 100 / min ).



A análise dos DRS mostrou que o tipo de apnéia do sono (definida de acordo com a natureza predominante dos eventos respiratórios de cada paciente a partir de um IAH > 15) foi de AOS e ACS para os pacientes do grupo de VAL e ICC, respectivamente. Dentre os pacientes com DRS, 60% dos pacientes com VAL apresentaram AOS enquanto que 89% dos pacientes com ICC apresentaram ACS ( $p < 0,0001$ ), como ilustrado na Figura 5.

**Figura 5.** Distúrbios respiratórios do sono do grupo VAL e ICC.



## **5 DISCUSSÃO**

Os DRS são comuns e já foram extensivamente estudados em pacientes com IC. O presente estudo investiga os DRS em um grupo selecionado de pacientes com valvopatias com PCP elevada e FE normal. Quando comparados aos pacientes com ICC, os pacientes com VAL apresentaram-se com: 1. IAH menor e uma menor prevalência de DRS; 2. Padrão de DRS diferente. Pacientes com VAL apresentaram um padrão predominantemente obstrutivo e não periódico de apnéia do sono. Por outro lado, pacientes com ICC apresentaram um padrão predominantemente central e periódico (RCS-ACS) de apnéia do sono. Estes resultados podem contribuir para a elucidação da gênese dos DRS, centrais e obstrutivos entre os pacientes com doenças cardíacas.

A grande maioria da literatura que estudou a prevalência e os mecanismos dos DRS em pacientes com doença cardíaca deriva de estudos com pacientes com IC com disfunção sistólica.<sup>25,29-41,73</sup> A característica principal é a alta prevalência de RCS-ACS neste grupo de pacientes.<sup>25,29,30</sup>

Os mecanismos envolvidos na gênese da RCS-ACS são múltiplos e não completamente compreendidos. Uma  $\text{PaCO}_2$  baixa enquanto acordado e durante o sono é considerado um dos fatores primordiais para a RCS-ACS.<sup>46,73</sup> Quando a  $\text{PaCO}_2$  cai abaixo do limiar de apnéia, esta é deflagrada e a inalação de baixas concentrações de  $\text{CO}_2$  é capaz de abolir as

ACS.<sup>46,50,54,73,74</sup> As razões para a hiperventilação são múltiplas, e incluem a congestão pulmonar,<sup>52,75</sup> quimiossensibilidade aumentada,<sup>76</sup> capacidade de difusão pulmonar diminuída.<sup>77</sup> A congestão pulmonar parece ter um papel importante na gênese da hiperventilação, já que pode levar a hiperventilação em animais.<sup>51</sup> Dentre pacientes consecutivos com IC avaliados para transplante cardíaco e submetidos a estudo hemodinâmico invasivo, a PCP foi significativamente mais elevada e a PaCO<sub>2</sub> significativamente mais baixa no grupo de pacientes com IC, quando comparadas com pacientes com função cardíaca semelhante, sem apnéia do sono ou AOS.<sup>52</sup> Ainda mais, em um grupo de pacientes com IC submetido a cateterismo cardíaco direito, a PCWP correlacionou-se inversamente com a PaCO<sub>2</sub>.<sup>75</sup> No nosso estudo PCP não foi medida em pacientes do grupo de ICC, no entanto, as características clínicas, achados ecocardiográficos e o CO<sub>2</sub> baixo enquanto acordado, assim como a alta prevalência de RCS-ACS são consistentes com vários outros estudos que não realizaram medidas invasivas,<sup>25,29,44,46,47,49</sup> e com o conceito de que estes pacientes apresentam congestão pulmonar. De acordo com o conceito de que a congestão pulmonar desencadeia a hiperventilação, a PaCO<sub>2</sub> encontrou-se em níveis mais baixos (~34 mmHg) nos pacientes com VAL. Apesar do número pequeno de pacientes estudados, deve ser enfatizado que entre um grupo de pacientes relativamente jovens e de predomínio do sexo feminino, 2 dos pacientes (12%) do grupo de VAL apresentaram RCS-ACS. Apesar de apresentarem o mesmo grau de hiperventilação, a prevalência de RCS-ACS foi significativamente mais alta e presente em 9 (47%) dos pacientes do grupo

de ICC. Portanto, este estudo suporta a idéia de que outros fatores, somados a hipocapnia são importantes para promover a instabilidade respiratória entre os pacientes com IC.

De acordo com modelos teóricos, a RCS-CSA é uma manifestação da instabilidade respiratória e existem três mecanismos principais associados com esta instabilidade: sistema controlador, sistema controlado e a alça de retroalimentação ou feedback. A estabilidade do sistema pode ser testada submetendo-se o sistema a uma alteração na ventilação (distúrbio), onde o sistema controlador responde com uma ação corretiva (correção). A razão correção/distúrbio é conhecida como *loop gain*, que é dependente do *controller gain* (principalmente representado pela sensibilidade aos quimiorreceptores) *plant gain* (dependente dos estoques corporais e pulmonares de gases e da taxa metabólica) e do tempo de circulação.<sup>55</sup> Um tempo de circulação prolongado, característico dos pacientes com IC, também tem um papel importante na contribuição para a instabilidade respiratória, resultando em uma resposta ventilatória atrasada ao estímulo para ventilar. O atraso circulatório é também um fator fundamental para determinar o padrão crescendo-decrescendo de ventilação que determina o padrão da RCS-ACS.

A observação de que entre pacientes com IC, o tempo de circulação prolongado é semelhante entre pacientes com RCS-ACS e pacientes sem RCS-ACS<sup>49</sup> já foi utilizado como um importante argumento contra a sua importância fundamental na gênese da instabilidade respiratória e da RCS-ACS. Entretanto, entre os pacientes com IC, o tempo circulatório prolongado



está presente em todos os pacientes, tornando difícil isolar a sua relativa importância.

Um número pequeno de casos de RCS-ACS foi relatado em pacientes com VAL e disfunção sistólica.<sup>78,79,80,81</sup> Rubin et al, descreveu um paciente com insuficiência mitral grave e ACS com um IAH de 54/h, submetido a uma valvoplastia e com melhora importante do IAH após dois meses do tratamento cirúrgico. Este paciente apresentava uma baixa FE, tempo de circulação prolongado e uma alta PCP previamente a cirurgia.<sup>78</sup> Da mesma forma, Puri et al descreveu 2 casos do sexo masculino, que apresentaram ACS durante cateterismo cardíaco direito: um paciente de 62 anos, com insuficiência mitral e estenose aórtica, e outro de 56 anos com insuficiência mitral, ambos com alta PCP mas somente o último com baixa FE.<sup>79</sup> Walther et al, descreveu ACS em um paciente com estenose aórtica sintomática e FE normal, que estava tratando AOS com CPAP.<sup>81</sup> Um estudo recente mostrou que a cirurgia valvar melhora a apnéia central em pacientes com doença valvar e IC.<sup>82</sup> No entanto, como a IC está presente na maioria destes pacientes, não é possível entender os mecanismos envolvidos na gênese da instabilidade respiratória. Nós estudamos um grupo único de pacientes com alta PCP e FE normal e comparamos com um grupo de ICC. Como os pacientes com VAL não apresentaram o padrão típico de RCS-ACS, não foi possível avaliar diretamente e comparar o tempo de circulação utilizando um oxímetro de orelha durante as apnéias centrais durante o sono. No entanto, em um pequeno número de pacientes do grupo de VAL nós conseguimos medir o tempo de circulação com um oxímetro de orelha

durante apnéias centrais voluntárias enquanto acordado. Neste grupo o tempo de circulação estimado foi de  $15 \pm 6$  s, portanto um pouco aumentado (sendo o normal de 8 a 12 s).<sup>39,47</sup>

Existem muitos argumentos a favor do importante papel do tempo de circulação prolongado na gênese da RCS-ACS. Primeiro, o tempo de circulação está diretamente relacionado a fase de hiperventilação<sup>67</sup> e portanto para um mesmo  $\text{PaCO}_2$  enquanto acordado, as oscilações de  $\text{PaCO}_2$  durante o sono provavelmente serão maiores em pacientes com tempo de circulação prolongado. Segundo, em pacientes com acidente vascular cerebral, ACS foi associada não somente a hipocapnia mas também a disfunção sistólica de ventrículo esquerdo.<sup>67,68</sup> Nosso estudo reforça a hipótese de que o tempo de circulação prolongado contribui significativamente para a instabilidade respiratória e ajuda a explicar porque ACS é mais comum em pacientes com ICC do que em pacientes com VAL e alta PCP mas com FE normal.

Nosso estudo encontrou em pacientes com VAL, que incluía uma grande proporção de pacientes jovens, mulheres e magras, um maior predomínio de AOS em relação aos pacientes com ICC. Dentre os pacientes com DRS, sessenta por cento dos pacientes com DRS apresentaram-se com AOS de grau moderado ( $\text{IAH} > 15$ ). O presente estudo não foi desenhado para elucidar os mecanismos fisiopatológicos da AOS. No entanto, existem evidências que, somando-se aos fatores de risco clássicos para AOS, que incluem sexo masculino, obesidade e idade avançada, doenças que podem levar a estados edematosos ou congestivos como IC e

insuficiência renal são fatores associados independentemente a AOS.<sup>27,83,84,85,86</sup> Recentemente, foi publicado que o deslocamento de 160 a 190 ml de líquido de cada perna através de um sistema de pressão positiva em voluntários saudáveis não obesos enquanto acordados, pode causar um aumento na circunferência cervical, em associação com uma redução no calibre da via aérea,<sup>27</sup> resistência<sup>83</sup> e colapsibilidade.<sup>84</sup> Os mesmos autores mostraram uma correlação forte entre o IAH e as alterações na circunferência cervical e no volume de líquido nas pernas durante a noite em pacientes não obesos, do sexo masculino, ocorrendo espontaneamente.<sup>85</sup> Tal mecanismo pode ter um papel importante em pacientes com doenças cardíacas, já que estes pacientes são retentores de líquidos, e possivelmente contribui para a patogênese da AOS nos pacientes com doença valvar. No entanto, esta observação merece maior investigação.

Nosso estudo possui algumas limitações. Nós incluímos um número relativamente pequeno de pacientes e somente 2 pacientes apresentaram ACS no grupo de VAL, impossibilitando algumas comparações estatísticas. No entanto, até o presente momento, este é o primeiro estudo que avalia um grupo selecionado de pacientes com alta PCP e função sistólica preservada. Além disso, nosso estudo mostra resultados inéditos, mas não descrevemos os mecanismos causadores da AOS nos pacientes com VAL. Pacientes com ICC não foram avaliados com estudo hemodinâmico invasivo. No entanto, como já discutido acima todos os pacientes com ICC apresentavam características típicas, incluindo ecocardiograma consistente com disfunção sistólica grave. Como os pacientes com ICC apresentaram hipocapnia e uma

alta prevalência de RCS-ACS como já era esperado em pacientes com IC, a ausência da medida da PCP é de menor relevância para os propósitos deste estudo.

Como conclusão, nós encontramos características únicas nos pacientes com valvopatias com alta PCP e FE normal quando comparados com pacientes com ICC. Pacientes com VAL apresentaram um menor IAH e uma menor prevalência de DRS. Apesar de níveis semelhantes de hipocapnia, pacientes com VAL apresentaram uma baixa prevalência de ACS, sugerindo que o tempo de circulação prolongado contribui significativamente para a instabilidade respiratória em pacientes com ICC. Ainda, pacientes com VAL apresentaram uma prevalência relativa maior de AOS sugerindo que diferentes fatores promovem AOS em pacientes com VAL merecendo uma maior investigação.

## **6 CONCLUSÃO**

1. Pacientes com VAL possuem:

- Baixo IAH
- Baixa prevalência de ACS
- Alta prevalência de AOS

2. Pacientes com VAL quando comparados com ICC apresentaram:

- Menor gravidade de apnéia do sono descrita através do IAH
- Menor prevalência de DRS
- Menor prevalência de ACS, apesar de níveis semelhantes de PaCO<sub>2</sub> .
- Maior prevalência de AOS.

3- Sintomas : Classe funcional NYHA : \_\_\_\_\_

4-Métodos diagnósticos complementares de imagem

- Rx Tórax – ( ) normal ( )alterado
- Ecocardiograma transtorácico data:

Valvopatia: ( ) Mitral ( ) Aórtica

( ) Estenose ( ) Insuficiência

Outras alterações.....

- CATETERISMO data:

Pressão capilar pulmonar .....

5- Exame físico:

Peso (quilogramas -

Índice de massa corpórea( IMC –

Frequência c

Sat O<sub>2</sub> ( % ) .....

6.Medicções atuais:

7.Ultima mudança de medicação? ( ) Sim ( ) Não

8. Internação recente por descompensação? ( ) Sim ( ) Não

## ANEXO C

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Utilize a escala apresentada a seguir, para escolher um número mais apropriado a cada situação. Marque com um **X** ao lado do valor correspondente a sua escolha, na tabela abaixo.

**0 = nenhuma chance de cochilar**

**1 = pequena chance**

**2 = moderada chance**

**3 = alta chance**

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR			
	0	1	2	3
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado em um lugar público (Ex: sala de espera, cinema, igreja, etc)	0	1	2	3
Como passageiro de trem, carro ou ônibus Andando uma hora sem parar	0	1	2	3
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	0	1	2	3
Imagine-se dirigindo um carro, enquanto para por alguns minutos ao pegar trânsito intenso	0	1	2	3
<b>TOTAL</b>				



## **8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Rays J. Insuficiência cardíaca. In: Wajngarten. Cardiogeriatrics. Rocca Ltda. Série InCor. 2005; 6: 100-108.
2. Johnson RA, Fifer MA. Insuficiência cardíaca. In: Eagle KA, Haber E, Sanctis RW, Austen WG. Cardiologia. 2a ed. Medsi. 1993:1-59.
3. Almeida DR, Diniz RVZ, Viegas RFM, Areosa C, Carvalho ACC, Paola AAV. Avaliação dos portadores de insuficiência cardíaca. Rev Soc Cardiol do Estado de São Paulo, 200; 1(49): 49-54.
4. Jessup M, Brozena S. Heart Failure. N Engl J Med 2003; 348: 2007-18.
5. Aurigemma GP, Gaasch WH. Diastolic heart failure. N Engl J Med 2004; 35:1097-105.
6. Mansano, JAG, Sampaio RO, Grimberg M. Anamnese: o valor das palavras do paciente/familiar e do diálogo. In: Grimberg M, Sampaio RO. Doença valvar. 1st ed. Manole, 2006: 1-15.
7. Otto CM, Bonow RO. Valvular heart disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8thed. Saunders Elsevier Inc, 2008: 1625-1712.
8. Daly, MDB. Interactions between respiration and circulation. In: Cherniack NS, Widdicombe JG, editors. Handbook of physiology. 3rd ed. Bethesda: American Physiological Society, 1986:529-594.

9. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107(12): 1671-78.
10. Lorenzi-Filho G. Distúrbios respiratórios do sono e doenças cardiovasculares. São Paulo, 2006. Dissertação de livre-docência. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
11. 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; 328:1230-35.
12. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007; 176:706-712.
13. Alves RSC. Ronco muito além do barulho. In: Vargas J, Fleury.com.você. 7 ed. 2006:9-11.
14. Quan SF, Gersh BJ. Cardiovascular consequences of sleep disordered breathing: past, present and future. *Circulation*. 2004; 109: 951-57.
15. West JB. Fisiopatologia pulmonar moderna. 4 ed. Manole Ltda. 1996; 2:25.
16. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Sleep- induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac

- arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 1977; 63:348-358.
17. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976; 27:465-484.
18. Stradling JR. Sleep apnea and systemic hypertension. *Thorax* 1989; 44:984-989.
19. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF, Lue F, Zamel N, Moldovsky H, Phillipson EA. Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131: 835-839.
20. Malone S, Liu PP, Holloway R, Rutherford R, Xie A, Bradley TD. Obstructive sleep apnea in patients with dilated cardiomyopathy: effects of continuous positive airway pressure. *Lancet* 1991; 338: 1480-1484.
21. Bradley TD, Floras JS. Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail* 1996; 2(3): 223-240.
22. Cintra FD, Poyares D, Gulleminnault C, Carvalho AC, Tufik S, Paola AAV. Alterações cardiovasculares na síndrome da apnéia obstrutiva do sono. *Arq Bras Cardiol.* 2006 Jun; 86 (6): 399-407.
23. Drager LF, Pereira AC, Barreto-Filho JA, Figueiredo AC, Krieger JE, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Phenotypic characteristics associated with

- hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of Human Hypertension*. 2006; 20: 523-28.
24. Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 2147-65.
25. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences and presentations. *Circulation*. 1998; 97: 2154- 2159.
26. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodelling . *Chest* 2007; 131:1379-1386
27. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Artz M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007; 62:868-872.
28. Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 459-479.
29. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women

with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160: 1101-1106.

30. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimiri E et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 99:1435-1440.

31. Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart was converted to fat. *Dublin Hospital Rep* 1818; 2: 216-223.

32. Trinder J, Merson R, Rosemberg JI, Fitzgerald F, Kleiman J, Bradley TD. Pathophysiological interactions of ventilation, arousals and blood pressure oscillations during Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162:808-13.

33. Leung RST, Floras JS, Lorenzi-Filho G, Rankin F, Picton P, Bradley TD. Influence of Cheyne-Stokes respiration on cardiovascular oscillations in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 167:1534-39.

34. Hanly PJ, Milar TW, Steljes DG, Beart R, Frais MA, Kryger MH. Respiration and abnormal sleep in patients with congestive heart failure. *Chest* 1989; 96: 480-488.

35. Dowdell WT, Javaheri S, McGinnis W. Cheyne-Stokes respiration presenting as sleep apnea syndrome. Clinical and polysomnographic features. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 871-879.

36. Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RST, Floras JS, Bradley TD. Entrainment of blood pressure and heart rate oscillations by periodic breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159(4):1114-1154.
37. Trinder J, Merson R, Rosemberg J, Fitzgerald F, Kleiman J, Bradley TD. Effects of arousal on blood pressure fluctuations in patients with Cheyne-Stokes respiration and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:A776 (abstract).
38. Hanly PJ, Zuberi-Khokhar N. Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 1995; 107: 952-958.
39. Hanly PJ, Zuberi-Kokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:272-276.
40. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *JACC* 2007; 49(20): 2028-2034.
41. 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; 102:61-66.

42. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Rutanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49:1625-1631.
43. Takama N, Kurabayashi M. Influence of untreated sleep-disordered breathing on the long-term prognosis of patients with cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2009; 103: 730-734.
44. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO<sub>2</sub> with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 1998; 128: 204-207.
45. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13:493-505.
46. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 330-338.
47. Hanly P, Zuberi N, Gray, R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PaCO<sub>2</sub>. *Chest* 1993; 104: 1079-1084
48. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:909-939.



49. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA. Apnea-hypopnea threshold for CO<sub>2</sub> in patients with congestive heart failure. *Am J Resp Crit Care Med*. 2002; 165: 1245-50.
50. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Bradley TD. Effects of inhaled CO<sub>2</sub> and O<sub>2</sub> on Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(5): 1490-1498.
51. Churchill ED, Cope O. The rapid shallow breathing resulting from pulmonary congestion and edema. *J Exper Med* 1929; 49: 531-537.
52. 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 Mar 30; 99(12): 1574-9.
53. Bradley TD, Holloway RM, McLaughlin PR, Ross BL, Walters J, Liu PP. Cardiac output response to continuous positive airway pressure in congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 377-382.
54. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1549-1555
55. Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS. Factors inducing periodic breathing in humans: a general model. *J Appl Physiol* 1982; 53: 644-659.

56. Guyton AC, Crowell JW, Moore JW. Basic oscillating mechanism of Cheyne- Stokes breathing. *Am J Physiol* 1956; 187: 395-398.
57. Younes M. The physiologic basis of central apnea and periodic breathing. *Current Pulmonology* 1989; 10: 265-326.
58. Lorenzi-Filho G, Genta P. A new straw in the genesis of Cheyne-Stokes respiration. *Chest* 2008; 134:7-9.
59. Findley LJ, Zwillich CW, Ancori- Israel S, Kripke D, Tise G, Moser KM. Cheyne-Stokes breathing during sleep in patients with left ventricular heart failure. *South Med J* 1985; 78: 11-15.
60. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon UM, Braga AM, Mathias W Jr, Krieger EM, Barretto AC, MiddleKauff HR, Lorenzi- Filho G, Negrao CE. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* 2009; 32(5): 637-47.
61. Silva RS, Figueiredo AC, Mady C, Lorenzi-Filho G. Breathing disorders in congestive heart failure: gender, etiology and mortality. *BJMBR* 2008; 41: 215-222.
62. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: BIS/BRI UCLA, 1968.

63. AASM (American Academy of Sleep Medicine) Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurements techniques in clinical research. *Sleep* 1999; 22: 667-689.
64. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure. Role of PCO<sub>2</sub> and circulatory delay. *Circulation* 2001; 103:238-243.
65. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Gianuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction. *Circulation*.2003; 107: 727-32.
66. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishyama H, Roselle GA. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1995; 122: 487-92.
67. Ryan CM, Bradley TD. Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* 2005; 127: 536-542.
68. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing in patients with and without heart failure. *Am J Resp Crit Care Med*. 1996; 154: 376-81.
69. Nopmaneejumruslers C, Kaneko Y, Hajek V, Zivanovic V, Bradley TD. Cheyne - Stokes respiration in stroke. Relationship to hypocapnia and

occult cardiac dysfunction. *Am J Resp Cri Care Med* 2005; 171: 1048-1052.

70. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14:540-545.

71. Jessup M Abraham WT, Casey DE, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, Konstam MA, Mancini DM, Rahko PS, Silver MA, Stevenson LW, Yancy CW. 2009 focused update: ACCF/AHA Guidelines for the diagnosis and management of heart failure in adults: a report of the american college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines: developed in collaboration with the international society for heart and lung transplantation. *Circulation* 2009; 119: 1977-2016.

72. Wilson DJ, North N, Wilson RA. Comparison of left ventricular ejection fraction calculation methods. *Echocardiography* 1998; 15(8): 709-712.

73. Naughton MT, Lorenzi-Filho G. Sleep in heart failure. *Progress in cardiovascular diseases* 2009; 51(4): 339-349.

74. Xie A, Rankin F, Ruhterford R, Bradley TD. Effects of inhaled CO<sub>2</sub> and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1997; 82:918-926.

- 
75. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD. Relationship of PaCO<sub>2</sub> to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J.* 2002; 19(1): 37-40.
  76. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters H, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Resp Crit Care Med* 2000; 162: 2194-2200.
  77. Szollosi I, Thompson BR, Krum H, Kaye DM, Naughton MT. Impaired diffusing capacity and hypoxia in heart failure correlates with central sleep apnea severity. *Chest* 2008; 134: 67-72.
  78. Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, Schwartz AR, Smith PL. Elimination of central sleep apnea by mitral valvuloplasty; the role of feedback delay in periodic breathing. *Thorax* 2004; 59: 174-176.
  79. Puri P, Mehra A, Elkayam U. Cheyne - Stokes respiration and cardiac hemodynamics in heart failure. *Catheterization and cardiovascular interventions* 2008; 72: 581-585.
  80. Yasuma F, Hayashi H, Tsuzuki M, Tanaka M, Okada T. A case of mitral regurgitation whose nocturnal periodic breathing was improved after mitral valve replacement. *Jp Heart J.* 1995 Mar; 36(2): 267-72.
  81. Walther JW, Duchna HW, Schlosser BM, de Zeuw J, Schultze-Werninghaus G, Orth M. Early polysomnographic detection of congestive

heart failure caused by aortic valve stenosis. *Med Klin (Munich)*.2005 Feb 15; 100(2): 109-113.

82. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Kitahara H, Tsunemoto H, Kamikozawa M, Koyama J, Yamazaki K, Ikeda U. Valve repair improves central sleep apnea in heart failure patients with valvular heart diseases. *Circ J* 2009; 73: 2148-2153

83. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Artz M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 1378-1383.

84. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 161: 306-312.

85. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 241-246.

86. Elias RM, Castro MC, de Queiroz EL, Abensur H, Romão JE Jr, Lorenzi-Fliho G. Obstructive sleep apnea in patients on conventional and short daily hemodialysis. *Am J Nephrol* 2009; 29: 493- 500.