

# Pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) no tratamento da apneia obstrutiva do sono

Anamelia C. Faria,<sup>1\*</sup> Fernanda Chibante<sup>1</sup>

## Resumo

O tratamento para a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) através de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) é o mais utilizado em adultos nos casos mais graves. Quando utilizado de modo eficaz, ele reduz de modo significativo a taxa de mortalidade, principalmente em homens idosos e de meia-idade. Além do CPAP, existem outras formas de ser administrada a pressão positiva na via aérea durante o sono, como BPAP (diferentes pressões inspiratória e expiratória) e APAP (ajuste automático das pressões). Antes de ser iniciado o uso do CPAP é necessário estimar-se individualmente a pressão ótima para serem corrigidos todos os eventos respiratórios obstrutivos, pela polissonografia terapêutica em laboratório de sono para titulação de CPAP ou como alternativas um teste split-night no laboratório ou uma titulação automática domiciliar. Apesar dos grandes avanços tecnológicos, o maior desafio clínico atual é melhorar e manter a adesão ao tratamento, o que pode ser atingido com várias medidas de conforto respiratório na utilização da terapia, como rampa pressórica, umidificação, modelos de máscaras etc. A SAOS deve ser encarada como uma doença crônica e nestes pacientes há necessidade de reavaliações regulares com intervenções precoces para serem corrigidos efeitos colaterais e desconfortos, o que tende a melhorar a adesão e a eficácia global deste tratamento.

**Descritores:** Apneia do sono tipo obstrutiva; Transtornos do sono; Cuidados paliativos; CPAP.

## Abstract

### Positive airway pressure (CPAP) in the obstructive sleep apnea treatment

Obstructive Sleep Apnea (OSA) treatment by continuous positive airway pressure (CPAP) is the most commonly used in adults in the most severe cases. When used effectively, it reduces significantly the mortality rate, especially in older and middle-aged men. In addition to CPAP, there are other ways to positive pressure be delivered in the airway during sleep, as BPAP (different inspiratory and expiratory pressures) and APAP (automatic pressure adjustment). Before starting the CPAP application it's necessary to individually estimate the optimum pressure to correct all obstructive respiratory events, by therapeutic polysomnography CPAP titration at sleep laboratory, a split-night test in the laboratory or a automatic household titration. Despite great technological advances, the greatest current clinical challenge is to improve and maintain adherence to treatment, which can be achieved with various respiratory comfort measures in the use of therapy, such as pressure ramp, humidification, masks models etc. OSA should be seen as a chronic disease and these patients need regular

1. Serviço de Pneumologia. Hospital Universitário Pedro Ernesto. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

### \*Endereço para correspondência:

Serviço de Pneumologia, HUPE  
Boulevard 28 de Setembro, 77, 2º andar  
Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 20551-030.  
E-mail: costafaria@gmail.com

Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2016;15(1):75-81  
doi: 10.12957/rhupe.2016.223778  
Recebido em 04/03/2016. Aprovado em 28/03/2016.

re-evaluation, with early intervention to correct side effects and discomforts, which tends to improve adherence and the overall treatment effectiveness.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea; Sleep disorders; Palliative care; CPAP.

## Resumen

### Presión positiva continua en vía aérea (CPAP) para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño

El tratamiento para el síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) por presión positiva continua en vía aérea (CPAP) es el más comúnmente utilizado en adultos en los casos más graves. Cuando se utiliza con eficacia, reduce significativamente la tasa de mortalidad, especialmente en hombres viejo y de mediana edad. Además de CPAP, hay otras maneras de ser entregado presión positiva en la vía respiratoria durante el sueño, como BPAP (diferentes presiones inspiratoria y espiratoria) y APAP (ajuste automático de la presión). Antes de empezar a usar la CPAP, es necesario estimar individualmente la presión óptima para ser corregido todos los eventos respiratorios obstrutivos, la polisomnografía en el laboratorio del sueño para la titulación de CPAP o como alternativa una prueba de parte de la noche en el laboratorio o una titulación automático en la hogar. A pesar de los grandes avances tecnológicos, el mayor reto clínico actual es mejorar y mantener la adherencia al tratamiento, que puede ser por medio de distintas medidas de confort respiratorias en el uso de la terapia, como la rampa de presión, humidificación, modelos de máscaras, etc. SAOS debe ser visto como una enfermedad crónica y estos pacientes hay necesidad de re-evaluación periódica con una intervención temprana para corregir los efectos secundarios y molestias, que tiende a mejorar el cumplimiento y la eficacia global de este tratamiento.

**Palabras clave:** Apnea del sueño obstructiva; Trastornos del sueño; Cuidados paliativos; CPAP.

## Introdução

Desde a sua descrição inicial, em 1981, para tratamento da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) por Sullivan, o Continuous Positive Airway Pressure - Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) permanece sendo o pilar do tratamento da apneia moderada e grave em adultos.<sup>1,2</sup> Apesar dos grandes avanços tecnológicos, o maior desafio do clínico é melhorar e manter a adesão ao tratamento com CPAP.<sup>3</sup>

## Mecanismos de ação

O CPAP age principalmente forçando a abertura da VAS (vias aéreas superiores) com uma coluna aérea de pressão positiva.<sup>4</sup> Além disso, o aumento do volume pulmonar proporcionado pelo CPAP promove uma tração descendente da VAS, aumentando a sua luz e enrijecendo sua parede, tornando-a menos colapsável.<sup>5</sup>

## Efetividade

Vários estudos já demonstraram que o CPAP pode reduzir o Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) para menos de 5 a 10 eventos por hora na maioria dos pacientes.<sup>6</sup> Como consequência, o CPAP melhora a saturação periférica da oxi-hemoglobina (SpO<sub>2</sub>) e reduz o número de despertares, reduzindo ou eliminando a sonolência diurna. Em alguns pacientes, o CPAP pode até aumentar a duração dos estágios 3 e REM.

Numa coorte histórica de 25.389 pacientes, o tratamento com CPAP reduziu de forma significativa a mortalidade por qualquer causa em homens idosos e de meia-idade, mas o mesmo não foi verificado no gênero feminino.<sup>6</sup>

Vários estudos demonstraram que o uso efetivo do CPAP em pacientes com SAOS é capaz de:

- Reduzir a nictúria.<sup>8</sup>
- Reduzir o risco de acidentes automobilísticos.<sup>9</sup>
- Prevenir a recorrência e até reverter fibrilação atrial.<sup>10</sup>
- Ajuda a controlar a pressão arterial sistêmica.<sup>11</sup>
- Aumenta a sobrevivência livre de eventos em pacientes com doença arterial coronariana.<sup>12</sup>
- Reduz marcadores inflamatórios como o proteína C reativa, fator de necrose tumoral alfa e interleucina 8.<sup>13,14</sup>
- Reduz a gordura visceral.<sup>15</sup>
- Melhora a fração de ejeção em pacientes com insu-

ficiência cardíaca congestiva.<sup>16</sup>

- Reduzir a mortalidade após acidente vascular encefálico.<sup>17</sup>
- Melhorar a disfunção erétil.<sup>18</sup>
- Melhorar a sensibilidade à insulina.<sup>19</sup>

## Modos de Pressão Positiva na Via Aérea

Além da Pressão Positiva Contínua da Via Aérea (CPAP), existem outras formas de se administrar pressão positiva na via aérea para tratamento da SAOS:

- CPAP: Pressão positiva contínua na Via Aérea.
- BPAP: Pressão positiva em dois níveis na via aérea (inspiratória e expiratória).
- APAP: Pressão positiva autoajustável na via aérea.
- AutoBPAP: Pressão positiva autoajustável em dois níveis na via aérea (inspiratória e expiratória).

## CPAP

O CPAP fornece uma pressão constante predeterminada tanto durante a inspiração quanto na expiração. Neste capítulo enfatizaremos este modo de pressão positiva por ser o mais empregado e estudado.

## BPAP

O BPAP fornece uma pressão de ar predeterminada na inspiração (IPAP) maior do que na expiração (EPAP).

Embora os estudos mostrem uma taxa de adesão semelhante com CPAP e BPAP em pacientes não selecionados, alguns pacientes que não alcançam uma boa adesão com CPAP podem tolerar melhor o BPAP.<sup>20</sup>

O valor da diferença entre a IPAP e a EPAP é conhecida como pressão de suporte e é útil para aumentar a ventilação em pacientes com SAOS associada à hipoventilação, como a SOH e a DPOC, por exemplo. Entretanto, muitos pacientes com SAOS e SOH ou DPOC poderão ser adequadamente tratados com CPAP.<sup>21</sup>

## APAP

Neste modo, a pressão de ar varia ao longo da noite em resposta às mudanças de posição corporal e de estágios do sono que podem alterar a pressão requerida para manter a via aérea aberta. Os dispositivos de pressão positiva autoajustável na via aérea (autoCPAP, autoPAP, APAP) foram desenvolvidos com duas finalidades:

- Fazer a titulação automática de PAP.
- Tratar em longo prazo da SAOS com a premissa de fornecer a menor pressão de ar efetiva para

desobstruir a via aérea em qualquer circunstância, eliminando a necessidade de titulação de CPAP.<sup>11</sup>

Não há diferença de adesão ao se comparar CPAP com APAP.<sup>23</sup> A presença de fuga de ar, mesmo que não seja muito elevada, simula eventos respiratórios e pode resultar em erro nos dispositivos de APAP.<sup>24</sup>

## AutoBPAP

Neste dispositivo, o clínico determina a IPAP máxima, EPAP mínima e os valores mínimo e máximo da pressão de suporte (IPAP – EPAP). O dispositivo então ajusta tanto a IPAP quanto a EPAP a fim de manter a VAS aberta. Ainda não existem estudos sobre as vantagens do AutoBPAP sobre os outros modos de PAP.

## Medidas de Conforto

### Rampa

Os dispositivos de CPAP possuem um recurso conhecido como rampa que consiste no aumento gradual da pressão fornecida pelo aparelho, com duração de 0 a 45 minutos (dependendo do modelo), a partir de uma pressão inferior à terapêutica (o padrão é 4,0 cmH<sub>2</sub>O) até a terapêutica. Apesar do conforto relatado pela maioria dos pacientes, nenhum estudo mostrou que a rampa aumente a adesão ao CPAP.

### Pressão flexível

Este recurso desenvolvido por alguns fabricantes de CPAP consiste na redução da pressão durante a expiração a fim de reduzir a resistência ao expirar. Entretanto, não existe nenhum dado convincente de que esta opção possa melhorar a adesão ao tratamento.<sup>25</sup>

### Umidificação

A umidificação aquecida é opcional e pode ser útil nos pacientes com queixa de ressecamento da mucosa nasal ou oral. O nível de umidificação pode ser ajustado manualmente pelo paciente de acordo com a necessidade. A higiene adequada da câmara do umidificador e de seus orifícios requer um esforço extra pelo paciente. Um estudo mostrou que o uso do umidificador pode aumentar o risco de complicações infecciosas e não aumenta a adesão.<sup>26,27</sup>

### Interfaces

Atualmente existe uma ampla variedade de máscaras disponíveis no mercado. De um modo geral, as máscaras do tipo almofada são mais bem toleradas do que as nasais tradicionais, especialmente nos pacientes

que têm claustrofobia, naqueles que usam bigode e nos edêntulos que não possuem suporte dental para o lábio superior.<sup>28</sup> É fundamental usar o tamanho adequado para garantir uma boa vedação. Para os pacientes com obstrução nasal acentuada e/ou fuga de ar pela boca, estão disponíveis máscaras naso-orais que são mais difíceis de serem ajustadas. A higiene adequada e a reposição periódica da máscara ou de suas peças são essenciais para manter o conforto e a sua capacidade de vedação.

## Indicações para o tratamento com CPAP

A Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) indica o CPAP como recomendação padrão para o tratamento da apneia moderada e grave e como opcional para apneia leve.<sup>2</sup>

### Adesão ao CPAP

Apesar da excelente eficácia do CPAP em reduzir o IAH, a efetividade real pode ser menor em função da baixa adesão. Por isso, é importante monitorizar o número de horas de uso fornecido pelo cartão de dados do CPAP.

A taxa de adesão pode ser definida de várias maneiras, mas a maioria dos autores define um usuário de CPAP como regular quando ele usa o CPAP durante pelo menos 4 horas por dia em pelo menos 70% das noites.

Existe uma enorme variabilidade nas taxas de adesão ao CPAP relatadas pelos estudos. Isto se deve a inúmeros fatores como tipo de pacientes incluídos (SAOS moderada ou grave versus todos pacientes), diferentes definições de adesão, diferentes períodos de acompanhamento e diferentes algoritmos para iniciar e acompanhar o tratamento. Um dos maiores estudos acerca de adesão em longo prazo com CPAP nasal relatou que apenas 68% dos pacientes continua usando CPAP após cinco anos, enquanto Kohler relatou 81%.<sup>30,31</sup>

São fatores preditores de boa adesão:

- Sonolência diurna excessiva.<sup>30</sup>
- IAH mais alto.<sup>30</sup>
- Maior percepção do benefício após a noite de titulação.<sup>32</sup>
- Boa adesão no início do tratamento.<sup>30</sup>
- Gênero feminino.<sup>33</sup>
- Idade avançada.<sup>33</sup>
- Índice de dessaturação elevada.<sup>31</sup>
- Baixa resistência nasal.<sup>34</sup>

O nível de pressão parece não interferir na adesão. A escolha de uma interface confortável é essencial para

garantir uma boa adesão ao tratamento. Entretanto, não existem evidências da superioridade de nem um modelo específico de máscara.

Weaver e colaboradores compararam a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), o Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ) e o Teste de Múltiplas Latências para o Sono (TMLS) antes e após três meses de CPAP.<sup>35</sup> À medida que aumenta o uso do CPAP, a sonolência diurna (subjéctiva e objectiva) e a qualidade de vida também aumentam.

Um programa abrangente de educação do paciente e do seu parceiro de cama melhora a adesão de forma significativa.<sup>36</sup>

Os pacientes com SAOS e insónia têm mais dificuldade de aderir ao tratamento e alguns pacientes que não tinham insónia podem passar a ter dificuldades para dormir ou manter o sono depois que começam a usar o CPAP.

Lettieri e colaboradores mostraram que o uso de eszopiclone, um hipnótico de longa duração, é capaz de melhorar a qualidade do sono durante a titulação e aumentar a adesão em longo prazo.<sup>37</sup> Por isso, o uso temporário de um hipnótico pode ser considerado para melhorar a adesão em pacientes insones com apneia do sono.

#### Titulação de CPAP

Antes de iniciar o uso do CPAP, é necessário estimar a pressão óptima para corrigir os eventos obstructivos. A polissonografia completa de noite para titulação manual do CPAP é o padrão-ouro para se determinar a pressão óptima para o tratamento com CPAP.<sup>2</sup> Como alternativas, pode-se fazer o split-night test ou a titulação automática, utilizando-se um APAP.

No split-night test, é realizada uma polissonografia completa a noite inteira e a titulação na segunda metade da noite, se o paciente tiver dormido por pelo menos 2 horas e tiver IAHL > 40/h na primeira metade da noite. Além disso, são necessárias 3 horas de titulação, no mínimo.

O paciente deve experimentar uma ou mais máscaras antes de começar o exame. É importante monitorizar a fuga de ar registrada pelo dispositivo de pressão positiva e corrigi-la imediatamente caso esteja acima dos níveis aceitáveis. Para isso, o técnico deve ajustar a máscara no rosto do paciente, evitando apertá-la exageradamente ou trocar o tamanho. Se a fuga de ar for pela boca, pode-se tentar um suspensor de mandíbula ou, posteriormente, substituir a máscara nasal pela oronasal.

O protocolo de titulação recomendado pela AASM está esquematizado na figura 1.<sup>38</sup> Este protocolo requer treinamento e atenção contínua do técnico de polissonografia.

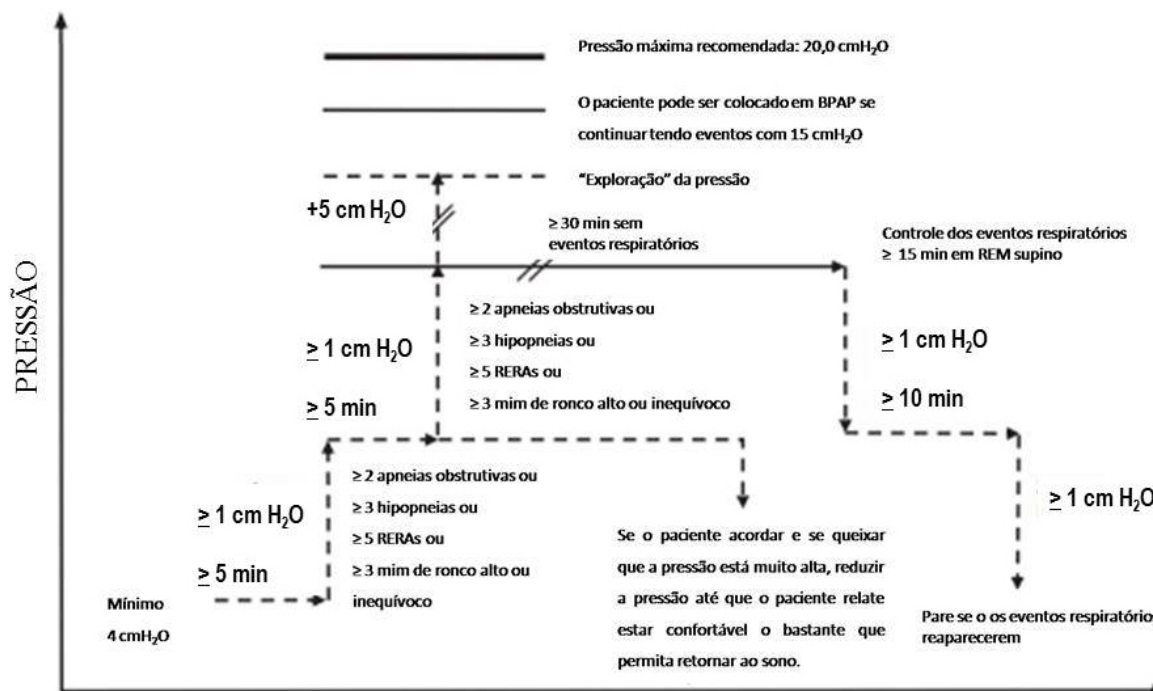


Figura 1. Protocolo de titulação recomendado pela AASM.<sup>2</sup>

Em pacientes com hipoventilação ou doença pulmonar prévia (exemplo: DPOC, fibrose pulmonar idiopática), pode ser necessário fazer a titulação de CPAP com suplementação de oxigênio.<sup>38</sup> Neste caso, deve-se ajustar primeiramente a PAP para tentar reduzir a necessidade de oxigênio a ser suplementado. Deve-se ter em mente que o fluxo do aparelho e a fuga de ar intencional diluem a concentração de oxigênio. Logo, se um paciente com DPOC necessita de 2,0 L/min para manter a SpO<sub>2</sub> em 94% durante a vigília, por exemplo, com o CPAP, ele necessitará de um fluxo muito maior de oxigênio.

Caso a polissonografia completa não esteja disponível ou o paciente não queira fazê-la, pode-se optar pela titulação automática, iniciar o tratamento diretamente com o APAP ou ainda inferir a pressão ótima através de uma fórmula, como a de Oliver:<sup>39</sup>

$$\text{CPAP previsto} = (0,16 \times \text{IMC}) + (0,13 \times \text{CP}) + (0,04 \times \text{IAH}) - 5,12$$

Mesa e colaboradores compararam a polissonografia para titulação, a titulação automática de uma noite e a fórmula de previsão.<sup>22</sup> Após 12 semanas de tratamento com CPAP, os três métodos se mostraram equivalentes quanto à adesão ao tratamento, controle do IAH e melhora da sonolência diurna. Entretanto, alguns pacientes não são bons candidatos a esses métodos alternativos de titulação:<sup>38</sup>

- Pacientes que necessitam ou provavelmente necessitarão de suplementação de O<sub>2</sub> (SpO<sub>2</sub> basal limítrofe).
- Pacientes propensos a apresentarem apneias centrais (ICC, uso de opioides).
- Pacientes que podem precisar de pressões mais elevadas.
- Apneia complexa do sono: CompSA é definida como uma forma de apneia central que persiste ou aparece em alguns pacientes com SAOS após exposição ao CPAP, quando os eventos obstrutivos desaparecem. Sua etiologia ainda não está definida. Na maior parte dos pacientes com CompSA, as apneias centrais vão sendo eliminadas com a continuidade do CPAP, sem a necessidade de um tratamento específico.

#### Seguimento de pacientes sob tratamento com CPAP

Apneia do sono deve ser tratada como uma doença crônica com reavaliações regulares, uma vez que avaliações programadas com intervenções precoces para

corrigir efeitos colaterais e desconfortos aumentam a adesão. A tabela 1 apresenta os problemas mais frequentes e suas respectivas soluções.

Imediatamente antes de o paciente iniciar o uso do CPAP, é necessário dar todas as orientações relativas ao modo de colocar e ajustar da máscara, ligar o aparelho, bem como aquelas sobre a higiene do equipamento. É fundamental checar a vedação da máscara após o paciente ter colocado a máscara sem ajuda.

Nas visitas subsequentes, é importante arguir o paciente sobre eventuais sintomas residuais da apneia do sono, como sonolência diurna e nictúria. A presença do (a) parceiro (a) de cama é bastante útil pois pode fornecer algumas pistas como ronco residual e ruído de fuga, retirada da máscara durante a noite.

Além desta avaliação subjetiva, a interpretação dos dados armazenados pelo aparelho ajuda muito a garantir uma boa adesão e eficácia do tratamento com CPAP.

Como o padrão de adesão é determinado precocemente, é bom que o primeiro *download* de dados do CPAP seja feito na primeira semana de uso. Aproveita-se a oportunidade para que o paciente possa receber orientações complementares ou sanar eventuais dúvidas.

Além das informações sobre a adesão, a maioria os aparelhos também fornece dados sobre fuga de ar e IAH residual e os mais modernos informam até se os eventos residuais são obstrutivos ou centrais.

Uma fuga elevada pode reduzir a pressão de ar que chega à VAS e prejudicar o controle do IAH. A fuga excessiva pode ter as seguintes origens:

1. Máscara mal ajustada.
2. Máscara de tipo ou tamanho inadequado.
3. O paciente está abrindo a boca involuntariamente.
4. Dano no circuito provocando vazamento de ar no tubo.
5. Mal encaixe em alguma conexão.

Se o IAH residual estiver alto, sem fuga significativa, é sinal de que é necessário aumentar a pressão do CPAP (a menos que sejam eventos centrais).

Em pacientes com insônia, a TCC e/ou o uso de hipnóticos por um curto prazo pode ser benéfico.<sup>37</sup>

#### Referências

1. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)91118-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(81)91118-1)
2. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*.



- 2009;5(3):263-76.
3. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):173-8. <http://dx.doi.org/10.1500708-119MG 13/pats.2>
  4. Schwab RJ. Upper airway imaging. *Clin Chest Med.* 1998;19(1):33-54. [http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231\(05\)70430-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0272-5231(05)70430-5)
  5. Heinzer RC, Stanchina ML, Malhotra A, et al. Lung volume and continuous positive airway pressure requirements in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(1):114-7. <http://dx.doi.org/10.1164/rcm.200404-552OC>
  6. Gay P, Weaver T, Loubé D, et al. Positive Airway Pressure Task F, Standards of Practice C, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep.* 2006; 29(3):381-401.
  7. Jennum P, Tønnesen P, Ibsen R, et al. All-cause mortality from obstructive sleep apnea in male and female patients with and without continuous positive airway pressure treatment: a registry study with 10 years of follow-up. *Nat Sci Sleep.* 2015 Apr 9;7:43-50. <http://dx.doi.org/10.2147/NSS.S75166>
  8. Hajduk IA, Strollo PJ, Jasani RR, et al. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome — a retrospective study. *Sleep.* 2003;26:61-4.
  9. Tregear S, Reston J, Schoelles K, P et al. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2010;33:1373-80.
  10. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation.* 2003;107:2589-94. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21>
  11. Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107:68-73. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000042706.47107.7A>
  12. Milleron O, Pillière R, Foucher A, et al. Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long-term follow-up study. *Eur Heart J.* 2004;25:728-34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ehj.2004.02.008>
  13. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation.* 2003;107:1129-1134. <http://dx.doi.org/10.1161/01.CIR.0000052627.99976.18>
  14. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:824-30.
  15. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, et al. Changes in intraabdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.* 1999;100:706-12.
  16. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:361-6. <http://dx.doi.org/10.1164/rcm.200306-752OC>
  17. Martinez-Garcia MA, Soler-Cataluna JJ, Ejarque-Martinez L, et al. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a five-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;180:36-41. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200808-1341OC>
  18. Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, et al. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Med.* 2005;6:333-9.
  19. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:156-62. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200302-206OC>
  20. Ballard RD, Gay PC, Strollo PJ. Interventions to improve compliance in sleep apnea patients previously non-compliant with continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med.* 2007;3(7):706-12.
  21. Piper AJ, Wang D, Yee BJ, et al. Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax.* 2008;63(5):395-401. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2007.081315>
  22. Masa JF, Jimenez A, Duran J, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1218-24. <http://dx.doi.org/10.1164/rcm.200312-1787OC>
  23. Ayas NT, Patel SR, Malhotra A, et al. Auto-titrating versus standard continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Sleep.* 2004;27(2):249-53.
  24. Collier D, Stanley D, Parthasarathy S. Effect of air leak on the performance of auto-PAP devices: a bench study. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung.* 2005;9(4):167-75. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-005-0032-z>
  25. Bakker J, Campbell A, Neill A. Randomized controlled trial comparing flexible and continuous positive airway pressure delivery: effects on compliance, objective and subjective sleepiness and vigilance. *Sleep.* 2010;33(4):523-9.
  26. Sanner BM, Fluerebrock N, Kleiber-Imbeck A, et al. Effect of continuous positive airway pressure therapy on infectious complications in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2001;68(5):483-7. <http://dx.doi.org/10.1159/000050555>
  27. Mador MJ, Krauz M, Pervez A, et al. Effect of heated humidification on compliance and quality of life in patients with sleep apnea using nasal continuous positive airway pressure. *Chest.* 2005;128(4):2151-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.4.2151>
  28. Massie CA, Hart RW. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest.* 2003;123(4):1112-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1112>
  29. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(4):887-95. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrc->

- cm/147.4.887
30. McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, et al. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1108-14. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9807111>
  31. Kohler M, Smith D, Tippet V, et al. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax.* 2010;65(9):829-32. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.135848>
  32. Drake CL, Day R, Hudgel D, et al. Sleep during titration predicts continuous positive airway pressure compliance. *Sleep.* 2003;26(3):308-11.
  33. Sin DD, Mayers I, Man GC, et al. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest.* 2002;121(2):430-5. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.121.2.430>
  34. Sugiura T, Noda A, Nakata S, et al. Influence of nasal resistance on initial acceptance of continuous positive airway pressure in treatment for obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2007;74(1):56-60. <http://dx.doi.org/10.1159/000089836>
  35. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30:711-19.
  36. Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, et al. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(4 Pt 1):1096-100. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9808008>
  37. Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, et al. CPAP promotion and prognosis—the Army Sleep Apnea Program Trial. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151:696-702. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006>
  38. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, et al. Positive Airway Pressure Titration Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(2):57-171.
  39. Oliver Z, Hoffstein V. Predicting effective continuous positive airway pressure. *Chest.* 2000;117:1061-1064. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.117.4.1061>
  40. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, et al. Standards of Practice Committee of the AASM: Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. *Sleep.* 2008;31:141-7.