

INFLUÊNCIA DA DISFUNÇÃO VENTRICULAR ESQUERDA NA DESSATURAÇÃO NOCTURNA EM DOENTES COM BRONQUITE CRÓNICA ENFISEMA E PaO₂ 55-70 mmHg

JOSÉ MOUTINHO DOS SANTOS, ANTONIO LEITÃO MARQUES, JOAQUIM MOITA, RUI PATO
Serviços de Pneumologia e Cardiologia. Centro Hospitalar de Coimbra. Coimbra

RESUMO

É conhecida a possibilidade de existir dessaturação nocturna (DN) em doentes com Bronquite Crónica-Enfisema (BCE) mesmo com níveis de hipoxémia basal superior a 55 mmHg. A hipoventilação nocturna é o mecanismo admitido como responsável dessa dessaturação. No presente trabalho avalia-se de que modo a presença de disfunção ventricular esquerda (DVE) pode condicionar a DN. Trinta e seis doentes com BCE e PaO₂ 55-70 mmHg, em situação estável, realizaram cateterismo direito e estudo poligráfico do sono. A DN foi definida como mais de 30 % do tempo total de registo com SaO₂<90 % (T90>30%) e a DVE definida como pressão do capilar pulmonar (PCP) superior a 15 mmHg. Seis doentes foram excluídos da análise por presença de síndrome de apneia do sono; dos restantes 30 doentes (20 homens; 10 mulheres; idade média = 65,8±8,6 anos; VEMS = 0,970,31 litros; 43,316,6 % prognosticado; PaO₂ basal média = 61,83,6 mmHg) detectou-se presença de DVE em 8 (26,7 %) e DN em 18 (60 %). Os doentes com DN tinham maior grau de hipoventilação diurna (PaCO₂ 44,63,8 vs. 414,1 mmHg; p=0,025). Os doentes com DVE, apesar de semelhante estado funcional basal, demonstraram significativamente (p<0,05) maior grau de DN (SaO₂ média nocturna = 84,56,4 vs. 89,52,5; SaO₂ mínima nocturna = 68,517,3 vs. 79,47,8; Tempo com SaO₂<90 % = 78,833,7 vs. 43,138,7). Conclui-se que a presença de DVE em doentes com BCE e PaO₂ 55-70 mmHg condiciona a intensidade e o tempo passado em DN, por provável agravamento da hipoventilação ou agravamento das relações ventilação-perfusão.

SUMMARY

Influence of Left Ventricular Dysfunction on Nocturnal Oxygen Desaturation in Patients with Chronic Bronchitis, Emphysema and PaO₂ 55-70 mmHg

The possibility of nocturnal oxygen desaturation (NOD) in patients with chronic bronchitis and emphysema (CBE) even with basal hypoxemia greater than 55 mmHg is well recognised. Nocturnal hypoventilation is admitted as the main cause for this NOD. In this study we evaluate how the presence of left ventricular dysfunction (LVD) could aggravate NOD. Thirty-six patients with CBE and basal stabilised PaO₂ 55-70 mmHg underwent right heart catheterisation and polysomnographic study. NOD was defined as more than 30 % of total sleep time with SaO₂ less than 90 %; LVD was defined as capillary pressure greater than 15 mmHg. Six patients were excluded from analysis because of sleep apnoea syndrome. In the remaining 30 patients (20 men, 10 women; mean age = 65,88,6 years; mean FEV₁ = 0,970,31 litres; 43,316,6 % predicted; mean basal PaO₂ = 61,83,6 mmHg) 8 had LVD and 18 had NOD. Patients with NOD had a greater diurnal level of hypoventilation (basal PaCO₂ = 44,63,8 vs. 414,1 mmHg; p=0,025). Patients with

LVD, despite identical diurnal pulmonary function, showed a significantly ($p < 0,05$) greater degree of NOD (mean nocturnal $SaO_2 = 84,56,4$ vs. $89,52,5$; minimal nocturnal $SaO_2 = 68,517,3$ vs. $79,47,8$; Time spent with $SaO_2 < 90\% = 78,833,7$ vs. $43,138,7$). We conclude that the presence of LVD in patients with CBE and PaO_2 55-70 mmHg aggravates the intensity and the time spent with NOD, probably because of aggravation of hypoventilation or ventilation/perfusion mismatching.

INTRODUÇÃO

A prescrição de oxigenioterapia domiciliária de longa duração (OLD) no tratamento da insuficiência respiratória crónica (IRC) de doentes com Bronquite Crónica Enfisema (BCE) é uma medida consensual pelos efeitos demonstrados no aumento da sobrevida destes doentes após os estudos prospectivos NOTT e MRC^{1,2}. Em função dos critérios de integração nestes estudos é considerado como critério de prescrição formal a existencia de uma hipoxémia igual ou inferior a 55 mmHg em fase de estabilização. O aumento da sobrevida observado sob o tratamento prolongado com oxigénio é explicado, sobretudo, pela correcção dos efeitos da hipoxémia nomeadamente no desenvolvimento de repercussões cardiovasculares uma vez que a deterioração funcional de base não é evitada³.

Por outro lado, é conhecida a possibilidade de, em doentes com níveis de hipoxémia diurna superiores a 55 mmHg, existirem dessaturações durante o sono, em particular o sono REM,^{4,5} as quais são acompanhadas de picos de hipertensão da artéria pulmonar (HTAP)^{6,7} cujo significado no aparecimento duma HTAP permanente é desconhecido mas admitido como possível^{8,9}. Por esta razão, admite-se a extensão da prescrição de oxigenioterapia durante o sono em doentes com hipoxémia superior a 55 mmHg¹⁰ desde que confirmada a existencia de dessaturação nocturna, pelo que o registo contínuo do nível de saturação do sono, por oximetria de pulso, é um método habitualmente indicado.

No presente trabalho procurou-se avaliar de que modo os dados do estudo hemodinâmico, em particular a coexistencia de disfunção ventricular esquerda (DVE) traduzida por elevação da pressão do capilar pulmonar (PCP) poderiam influir na avaliação da dessaturação nocturna de doentes com BCE e $PaO_2 > 55$ mmHg.

DOENTES E MÉTODOS

O estudo teve as características de prospectivo histórico e incluiu 36 doentes com BCE e PaO_2 entre 55-70 mmHg em situação estável definida como um intervalo superior a três meses desde a última agudização. Seis doentes foram excluídos por coexistencia de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono diagnosticado por estudo poligráfico do sono.

A avaliação funcional respiratória foi realizada por espirometria e os volumes pulmonares determinados por diluição com Hélio (2400®, Sormedics) segundo os critérios da *American Thoracic Society*. Os valores basais dos gases do sangue (PaO_2 , $PaCO_2$ e SaO_2) foram determinados por gasometria arterial colhida em período diurno, na posição de sentado, respirando ar ambiente e analisada em instrumento IL420

As características antropométricas e funcionais dos 30 doentes analisados (20 homens e 10 mulheres, com idade média $65,8 \pm 8,6$ anos) estão descritas no *Quadro I*. Todos tinham evidencia de obstrução bronquica grave. Onze doentes apresentavam hipercapnia ($PaCO_2$ 45 mmHg).

Quadro I – Características Antropométricas e Funcionais

	X±dp
N	30
Idade	65,8±8,6
IMC (kg/m ²)	25,5±5
PaO_2 (mmHg)	61,8±3,6
$PaCO_2$ (mmHg)	43,1±4,3
SaO_2 (%)	90,8±1,6
CVF (litros)	2,1±0,6
CVF (% teórico)	72,6±15,5
VEMS (litros)	0,97±0,31
VEMS (% teórico)	43,3±16,6
VEMS/CV (%)	48,5±13,6
CPT (litros)	4,8±1,6
CPT (% teórico)	89,7±16,2
CRF (litros)	3,3±1,4
CRF (% prognosticado)	108,3±33,4

IMC - Índice de Massa Corporal; CVF - Capacidade Vital Forçada; VEMS - Volume Expiratório no 1º segundo; CPT - Capacidade Pulmonar Total; CRF - Capacidade Residual Funcional

A avaliação hemodinamica foi realizada por cateterismo direito com introdução do cateter por veia mediana-basilica, femural ou jugular interna, sendo os valores de pressão determinados em polígrafo Gold IM 1000 e o débito cardíaco medido por termodiluição. Os valores registados das pressões vasculares foram calculados pela medição das pressões ao longo de 3 ciclos respiratórios. O débito cardíaco foi medido repetidamente, até que 3 registos consecutivos foram concordantes em pelo menos 90%. A presença de uma pressão de encravamento da artéria pulmonar (pressão do capilar pulmonar, PCP) maior ou igual a 15 mmHg foi considerado sinal de disfunção ventricular esquerda. Na avaliação ECG de cor pulmonale foram utilizados os critérios de Lehtonen et al¹¹.

A dessaturação nocturna ($pSaO_2$) foi avaliada por registo contínuo da oximetria de pulso (FasTrac®, Sormedics) integrado em estudo poligráfico do sono nocturno (Somnostar®, Sormedics) que incluía: 4 derivações EEG (C3A2, O1A2, C4A1 e O2A1), electro-miografia do mento, registo do fluxo respiratório por termistor, registo dos movimentos respiratórios torácico e abdominais por pletismografia de indutância (Respi-trace®). O estadiamento do sono foi feito segundo os critérios de Restchaffén e Kales¹² e a classificação dos eventos respiratórios segundo os critérios da ATS¹³. Foram avaliados como parâmetros de dessaturação a

pSaO₂ média, pSaO₂ mínima, tempo com pSaO₂ inferior a 90 % e tempo com pSaO₂ inferior a 80 % em percentagem do tempo total de registo.

A análise estatística foi feita pelo teste *t*-Student entre grupos. Os resultados foram considerados significativos se *p*<0.05.

RESULTADOS

1. Avaliação hemodinâmica (Quadro II)

Vinte doentes (66,6 %) apresentavam HTAP (PAP > 20 mmHg) em 11 dos quais havia presença ou antecedentes de sinais de insuficiência cardíaca direita (edemas maleolares, turgescência jugular, refluxo hepato-jugular) e em 6 havia critérios ECG de hipertrofia ventricular direita. O débito cardíaco estava normal em 29 doentes e ligeiramente diminuído (menor que 2,5 L/mn/m²) em um doente. Oito dos 30 doentes (26,6 %) tinham PCP > 15 mmHg. Todos os doentes com HTAP tinham aumento da resistência vascular pulmonar.

Quadro II – Avaliação Hemodinâmica

	X±dp
Pressão AD (mmHg)	7,4±4,4
Pressão sistólica VD (mmHg)	40,2±11,8
Pressão diastólica VD (mmHg)	4,6±3,9
Pressão sistólica AP (mmHg)	40,7±12,4
Pressão diastólica AP (mmHg)	16,6±6,7
PAP (mmHg)	25,4±8,2
PCP (mmHg)	13,0±5,4
Índice cardíaco (L/mn/m ²)	2,4±0,45
RVP (mmHg/L/mn)	3,6±1,9

AD - aurícula direita; VD - ventrículo direito; AP - artéria pulmonar; PAP - pressão média da artéria pulmonar; PCP - pressão do capilar pulmonar (pressão de encravamento da artéria pulmonar); RVP - resistência vascular pulmonar.

2. Resultados do Estudo Poligráfico do Sono (Quadro III)

O estudo poligráfico do sono nocturno, para um tempo médio de registo de 7 horas, mostrou grande variabilidade do tempo total passado em sono (de 80 a 364 minutos, com uma média de 247,9 minutos). Esta variabilidade foi sobretudo aparente na percentagem de tempo passado em

Quadro III – Estudo Poligráfico do Sono

	X±dp	Min / Max
TST	247,9±77,6	80 / 364
REM	8,9±5,7	0 / 24
IAH	1,5±2,3	0 / 9
pSaO ₂ Md	88,1±4,4	74 / 94
pSaO ₂ mn	76,5±11,8	48 / 90
T90	52,6±40,2	0 / 99
T80	8,4±21,5	0 / 95

TST - Tempo de Sono Total (mn); REM - tempo passado em REM (% TST); IAH - Índice de Apneia+Hipopneia; pSaO₂Md - SaO₂ média nocturna; pSaO₂mn - SaO₂ mínima nocturna T90 - Tempo de Registo com SaO₂<90 %; T80 - Tempo de Registo com SaO₂<80 %

REM que variou dos 0 aos 24 % do tempo total de sono, com uma média de 8,9 %.

Dezoito dos 30 doentes (60 %) apresentaram mais de 30 % do tempo total de registo com SaO₂ < 90 % (dessaturadores nocturnos).

Os doentes com DN apresentaram-se com idêntico grau de obstrução e mais hipoxémicos, ainda que sem diferenças significativas, relativamente aos doentes não-dessaturadores. A única diferença significativa nos parâmetros funcionais de base que distinguiu os dois grupos foi a PaCO₂, significativamente mais elevada no primeiro grupo, traduzindo um maior grau de hipoventilação basal (Quadro IV).

Quadro IV – Diferenças entre Doentes com Dessaturação Nocturna (DN) e Doentes sem Dessaturação Nocturna (Não-DN)

	DN	Não-DN
CVF	74,6±16,7	69,2±13,5
VEMS	44,4±12,3	41,4±17,9
PaO ₂ mmHg	60,9±3,3	63,3±3,8
PaCO ₂ mmHg	44,6±3,8	41±4,2 (*)
SaO ₂ %	90,4±1,6	91,5±1,5

CVF - capacidade vital forçada (% prognosticado); VEMS - volume expiratório no 1º s (% prognosticado); (*) diferença significativa

3. Disfunção ventricular esquerda e dessaturação nocturna

Na comparação dos grupos com e sem DVE constata-se que os doentes com DVE se apresentam mais obstruídos, ainda que não significativamente, e que para um mesmo grau de hipoxémia na vigília e sem diferenças significativas no tempo total de sono ou no tempo de sono passado em REM, apresentam pSaO₂ mínima e

Quadro V – Influência da Presença de Disfunção Ventricular Esquerda na Dessaturação Nocturna

	PCP > 15	PCP < 15
N	8	22
Idade	62,5±8,3	67±8,6
PaO ₂	62,8±3,2	61,5±3,8
PaCO ₂	43,9±4,7	42,9±4,1
SaO ₂	90,9±1,7	90,8±1,7
CVF	73,5±12,3	72,2±16,9
VEMS	38,3±6,8	45,4±19,1
VEMS/CV	41,5±9,2	51,2±14,2
TST	256,8±102,8	254,4±73,4
REM	9,1±5,5	8,8±5,8
IAH	2,1±3,5	1,2±1,8
pSaO ₂ Md	84,5±6,4	89,5±2,5 (*)
pSaO ₂ mn	68,5±17,3	79,4±7,8 (*)
T90	78,8±33,7	43,1±38,7 (*)

CVF - Capacidade Vital Forçada (% progn); VEMS - Volume Expiratório no 1º Segundo (% progn); TST - Tempo de Sono Total (mn); REM - Tempo passado em REM (% TST); IAH - Índice de Apneia+Hipopneia; pSaO₂Md - pSaO₂ média nocturna; pSaO₂mn - pSaO₂ mínima nocturna; T90 (%) - tempo de registo com SaO₂ < 90 %; T80 (%) - tempo de registo com SaO₂ < 80; (*) diferenças significativas

pSaO₂ média durante o sono significativamente mais baixas e o tempo com SaO₂ < 90 % significativamente mais elevado (*Quadro V*).

Isto é, a presença de disfunção ventricular esquerda influencia o grau e a duração da dessaturação nocturna em doentes com BCE e PaCO₂ 55-70 mmHg.

DISCUSSÃO

A existência de disfunção ventricular esquerda (DVE) no contexto da insuficiência respiratória crónica que acompanha a BCE é um problema que levanta algumas questões importantes sobretudo quanto às causas (fora do âmbito do presente estudo), com responsabilização eventual da hipoxia, hipercapnia, aumento do débito cardíaco, shunts broncopulmonares, *interdependência ventricular* onde a hipertrofia ventricular direita com protusão do septo diminuiria o volume da câmara esquerda. De resto, uma situação de DVE num quadro de IRC poderia surgir de forma independente por coexistência de factores (doença isquémica, hipertensão arterial)¹⁴. Independentemente das causas, estudos anatomopatológicos relatam uma frequência de hipertrofia ou disfunção ventricular esquerda de 17,5 a 86 % dos doentes com BCE autopsiados¹⁴. Numa série de 100 doentes com BCE, sem evidência clínica de doença cardíaca isquémica, valvular ou hipertensiva, 23 % doentes tinham diminuição da fracção de ejeção ventricular esquerda avaliada por radionuclídeos. No entanto, o diagnóstico exclusivamente clínico de DVE num doente com BCE e IRC nem sempre é simples: alguns sintomas e sinais de DVE (dispneia no decubito e no esforço, presença de edemas e até sibilância à auscultação pulmonar) podem estar presentes de forma independente em ambas.

No presente trabalho, utilizando a pressão de encravamento da artéria pulmonar como critério de disfunção ventricular esquerda, a percentagem encontrada foi de 26,6 %. Este critério é contudo discutível quando aplicado a doentes com BCE¹⁵, dado que vários factores podem fazer aumentar a PCP nestes doentes como o aumento da pressão intra-torácica ou um acréscimo do sistema venoso broncopulmonar que favorece a ligação dos capilares pulmonares às venulas peri-bronquicas¹⁶. Apesar destas reservas a PCP demonstrou correlacionar-se com a pressão da aurícula esquerda e a pressão telediastólica do ventrículo esquerdo. Rice et al¹⁷ comparando a PCP medida com a *real* (PCP menos a pressão esofágica) mostraram que a diferença era de 0,5±1,6 mmHg com limites de ±3 mmHg. O limite mínimo de PCP que utilizámos para a DVE foi de 15 mmHg, isto é, 3 mmHg superior aos 12 mmHg considerados normais.

Nos nossos doentes com DVE, definida deste modo, constatou-se que, apesar de idêntico grau de hipoxémia de base e de uma estrutura do sono semelhante, a SaO₂ mínima e média durante o sono eram significativamente mais baixas e o tempo passado com SaO₂ < 90 % significativamente mais alto que nos doentes sem disfunção ventricular esquerda.

Não conhecemos dados semelhantes noutros estudos mas existem algumas explicações possíveis para estes achados.

Ainda que não completamente elucidados¹⁸, dois mecanismos parecem estar implicados na dessaturação nocturna em doentes com BCE: por um lado a hipoventilação, (considerado como fenómeno predominante) sobretudo na fase REM por diminuição do comando central, elevação das resistências das vias aéreas superiores e inibição da actividade dos músculos intercostais relativamente ao diafragma¹⁹ e por outro lado as alterações da relação ventilação/perfusão, evocadas por uma maior queda da SaO₂ do que subida da PaCO₂ concomitante²⁰ e explicáveis por redução da CRF na posição de deitado e possível aumento do débito cardíaco no sono REM¹⁹.

No nosso estudo, os doentes com DVE tinham maior grau de obstrução e PaCO₂ basal ligeiramente mais elevada que os doentes sem DVE, ainda que a diferença não fosse significativa. Neste contexto, aliás, poder-se-ia igualmente admitir que a expressão da DVE no agravamento da hipoventilação seria possível através do edema da bainha bronquial com conseqüente agravamento da obstrução. No entanto, eventualmente, um maior grau de hipoventilação pode não explicar completamente a diferença no grau de dessaturação encontrado.

De facto, estão descritas alterações do comportamento do ventrículo esquerdo durante o sono, particularmente durante o sono REM - em particular no consumo miocárdico de oxigénio e na fracção de ejeção ventricular esquerda - semelhantes às observadas no exercício em doentes com BCE^{21,22}, mesmo que não sejam evidentes alterações ECG em prova de esforço²². Ora a influência do comportamento dum ventrículo esquerdo aparentemente normal na dessaturação no esforço em doentes com BCE pode ser variável. Num estudo de MacNee et al²³ mostrou-se que os doentes que conseguiam aumentar normalmente a fracção de ejeção do ventrículo esquerdo mostravam pouca dessaturação no esforço, enquanto que os que mais dessaturavam também apresentavam uma resposta mais anormal do ventrículo esquerdo.

Poder-se-á assim admitir, por extensão, que as alterações durante o sono, num ventrículo esquerdo com disfunção, poderão promover estase pulmonar transitória com acentuação das alterações da relação V/Q e conseqüente agravamento da hipoxia durante o sono. Se bem que este facto não influencie na prática a atitude quanto à eventual prescrição de oxigenioterapia nestes doentes julgamos, que a informação complementar sobre a função do ventrículo esquerdo, por cateterismo direito ou métodos não invasivos, contribui para o esclarecimento das alterações dum registo oximétrico durante o sono neste tipo de doentes.

Por outro lado, outros estudos complementares são necessários para a caracterização dos mecanismos pelos quais a disfunção ventricular esquerda no contexto da IRC por BCE pode agravar a dessaturação.

AGRADECIMENTOS

A António Rendas e Agostinho Marques pela revisão crítica do manuscrito. Aos técnicos neurofisiografistas Clara Rodrigues e Conceição Almeida e aos técnicos cardiopneumografistas Mário Camacho, Fátima Soares e Goretti Lopes pelo apoio técnico.

BIBLIOGRAFIA

1. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease. *Ann Intern Med* 1980;93:391
2. Medical Research Council Working Party. Long-term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1981;1:681-9.
3. HOWARD P: Natural history of obstructive airway disease and hypoxia: implications for therapy. *Lung* 1990;169(S):743-50
4. DOUGLAS NJ, CALVERLEY PMA, LEGGETT RJE et al: Transient hypoxaemia during sleep in chronic bronchitis and emphysema. *Lancet* 1979;76:1:1-4
5. FLETCHER EC, MILLER J, DIVINE GW et al: Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mmHg. *Chest* 1987;4:604-8
6. BOYSEN PG, BLOCK AJ, WYNNE JW et al: Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;76:536-42
7. WEITZENBLUM E, MUZET A, EHRHART M et al: Variations nocturnes des gas du sang et de la pression partielle pulmonaire chez les bronchitiques chroniques insuffisants respiratoires. *Nouv Presse Med* 1982;11:1119-22
8. BLOCK AJ, BOYSEN PG, WYNNE JW. The origins of cor pulmonale: a hypothesis. *Chest* 1979;75:109-10
9. DEMARCO FJ, WYNNE JW, BLOCK AJ et al: Oxygen desaturation during sleep as a determinant of the "blue bloated" syndrome. *Chest* 1981;79:621-5
10. Comissão de Trabalho de Reabilitação Funcional Respiratória da SPPR. Normas para a prescrição e controlo da oxigenioterapia e ventiloterapia domiciliárias. *Arq SPPR* 1991;2:101-11
11. LEHTONEN J, SUTINEN S, IKAHEIMO M, PAAKKO P: Electrocardiographic criteria for the diagnosis of right ventricular hypertrophy verified at autopsy. *Chest* 1988;93:839-42
12. RECHTSCHAFFEN A, KALESA (eds): A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. BIS/BRI, UCLA, Los Angeles, 1968
13. PHILLIPSON EA, REMMERS JE, CHAIRMEN: American Thoracic Society Consensus Conference on Indications and Standards for Cardiopulmonary Sleep Studies. *Am Rev Resp Dis* 1989;139:559-68
14. YURCHAK PM: Cardiac problems in the pulmonary patient. in Alfred P Fishman, ed. *Pulmonary Diseases and Disorders*, 2nd Edition, McGraw-Hill Book Company, NY, 1988, pp 1087-1102
15. LOCHART A, TZAREVA M, NADER F et al. Elevated pulmonary arterial wedge pressure at rest and during exercise in chronic bronchitis - fact or fancy? *Clin Sci* 1969;37:527-36
16. SPRUNG CL, RACKOW EC, CICETTA JM: Direct measurements and derived calculations using the pulmonary artery catheter. in Charles L Sprung, ed. *The Pulmonary Artery Catheter. Methodology and Clinical Application*, University Park Press, 1983, pp 105-140
17. RICE DL, AWE RJ, GAASCH WH et al: Wedge pressure measurement in obstructive pulmonary disease. *Chest* 1974;66:628-32
18. APPRIL M, WEITZENBLUM E. Hypertension artérielle pulmonaire et hypoxémie nocturne dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives. *Rev Mal Resp* 1991;8:13-27
19. CATERALL JR, CALVERLEY PMA, MCNEE W et al: Mechanisms of transient hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985;59:1698
20. FLETCHER EC, GRAY BA, LEVIN DC: Nonapneic mechanisms of arterial oxygen desaturation during rapid-eye-movement sleep. *J Appl Physiol* 1983;54:632-9
21. SHEPPARD JW, SCHWEITZER PK, KELLER CA et al: Myocardial stress. Exercise versus sleep in patients with COPD. *Chest* 1984;86:366-74
22. LEVY PA, GUILLEMINAULT C, FAGRET D et al: Changes in left ventricular ejection fraction during REM sleep and exercise in chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 1991;4:347-52
23. MACNEE W, MORGAN AD, WATHEN CG et al: Right ventricular performance during exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1985;48:206-11