

Artigo original

DPOC - hipoxemia noturna e os distúrbios do sono. COPD - nocturnal hypoxemia and obstructive sleep apnea.

Anamélia Costa Faria¹.

RESUMO

É apresentada uma revisão sumária acerca dos mecanismos fisiológicos do sono, dos mecanismos fisiopatológicos que correlacionam os distúrbios do sono com a doença pulmonar obstrutiva crônica e as características epidemiológicas, clínicas e do tratamento da Síndrome de Sobreposição.

Descritores: Apnéia obstrutiva do sono, hipoxemia noturna, síndrome de sobreposição.

ABSTRACT

A revision summary about the physiological mechanisms of sleep, the pathophysiological mechanisms that correlate sleep disturbances with chronic obstructive pulmonary disease and the epidemiological, clinical and treatment of Overlap Syndrome.

Keywords: Obstructive sleep apnea, nocturnal hypoxemia, overlap syndrome.

INTRODUÇÃO

Tanto a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) quanto a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) são doenças que cursam com hipoxemia noturna. Por se tratar de doenças prevalentes na população geral acima de 40 anos de idade, é de se esperar que a coexistência de ambas condições – a chamada síndrome de sobreposição – também seja freqüente e esteja associada a hipoxemia acentuada. Mesmo em pacientes sem DPOC e sem SAOS, o sono tem efeitos sobre a respiração que podem se acentuar nos pacientes com DPOC. É importante conhecer esses efeitos fisiológicos para entender os mecanismos da hipoxemia noturna nos pacientes com DPOC sem e com distúrbios respiratórios do sono.

A RESPIRAÇÃO DURANTE O SONO NORMAL

O sono nos seres humanos pode ser dividido em dois grandes estágios: o estágio REM (*Rapid Eye Movement*) e o estágio NREM (*Non-Rapid Eye movement*), cada um com características fisiológicas distintas.

Sono NREM

Durante o sono NREM, ocorre uma redução da ventilação alveolar em relação à vigília, associada a um discreto aumento da PaCO₂ em 2 a 8 mmHg. Apesar disso, a respiração é estável, com raras apnéias. Esta re-

dução da ventilação alveolar deve-se a uma pequena redução do volume corrente, sem alteração significativa da freqüência respiratória. Além disso, nesta fase do sono, ocorre uma redução de cerca de 33% na resposta ventilatória à hipóxia.

Sono REM

No sono REM, ocorre uma irregularidade na respiração e um aumento na média da freqüência respiratória, em relação ao sono NREM. Durante os ciclos de movimentos rápidos do sono, ocorrem reduções acentuadas da ventilação, mesmo com freqüências respiratórias mais elevadas durante o sono REM. Isso pode explicar por que a dessaturação em pacientes com DPOC é tão acentuada nesta fase do sono. A PaCO₂ aumenta em cerca de 1 a 2 mmHg em relação ao sono NREM, entretanto este valor é bastante variável ao longo da noite. Além disso, a resposta ventilatória à hipercapnia é inferior do que no sono NREM. O mecanismo disso ainda não foi esclarecido. A resposta ventilatória à hipóxia diminui em cerca de 67% no sono REM em indivíduos normais.

O SONO NA DPOC

O sono tem profundos efeitos sobre a respiração e as trocas gasosas em pacientes com DPOC. Os mecanismos que explicam a dessaturação noturna em pa-

1. Médica pneumologista. Responsável pela Comissão de Patologias Respiratórias Relacionadas ao Sono da SOPTERJ.

cientes com DPOC sem SAOS são (Figura 1):

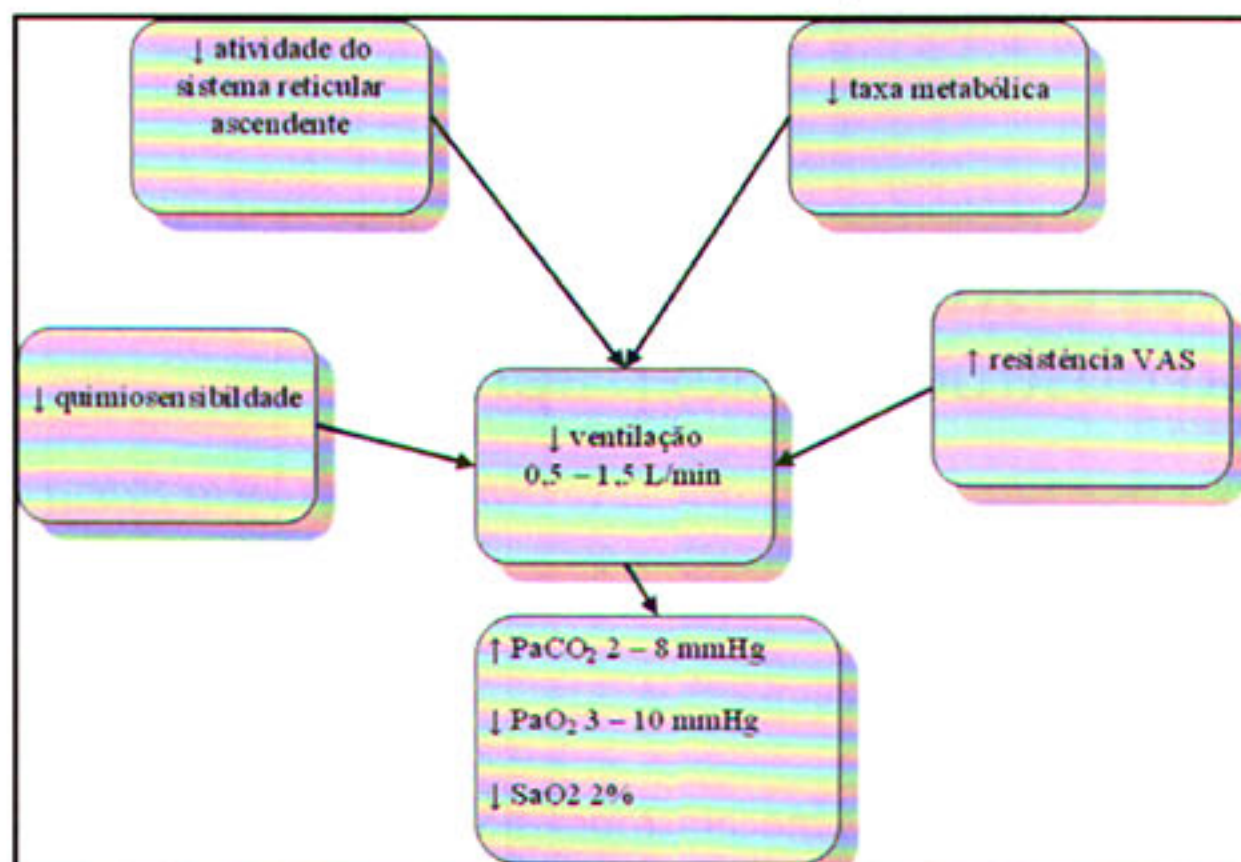


Figura 1 - Efeitos do sono sobre a respiração em indivíduos normais.

- redução da capacidade residual funcional⁷
- redução da resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia^{1,2}
- redução da efetividade da mecânica ventilatória
- aumento do limiar de microdespertar³
- fadiga da musculatura respiratória⁴
- aumento da resistência da VAS⁵
- posição da saturação basal na curva de dissociação da oxi-hemoglobina

Redução da capacidade residual funcional

Em indivíduos sem DPOC, o decúbito e o sono estão associados à redução de cerca de 10% na CRF.⁶ Hudgel e cols,⁷ usando pletismografia para monitorizar as alterações da CRF durante o sono em pacientes com DPOC, observaram dessaturação mais acentuada naqueles com maiores reduções na CRF. Estes pacientes também apresentaram uma queda significativa na atividade eletromiográfica do diafragma.

Hipoventilação

Como já foi dito, a ventilação encontra-se reduzida em todos os estágios do sono devido à ausência do sistema voluntário de controle ventilatório durante a vigília e a alterações na sensibilidade do centro respiratório. A redução da ventilação é mais pronunciada durante o sono REM, resultando em dessaturações mais acentuadas na DPOC. Os pacientes com DPOC são mais suscetíveis à hipoxemia associada ao sono REM em virtude da perda da contribuição dos músculos respiratórios e da redução da contribuição do diafragma sobre os pulmões hiperinsuflados. Além disso, muitos pacientes com DPOC são hipoxêmicos durante a vigília, com PaO₂ em vigília próxima à porção íngreme da curva de dissociação da oxi-hemoglobina. Portanto, mesmo uma discreta redução da ventilação alveolar pode resultar em redução mais acentuada da SaO₂ do que nas pessoas normais.

Alterações na relação ventilação-perfusão

A hipoxemia durante o sono REM está associada a pequeno aumento da PaCO₂, sugerindo defeito V/Q.^{8,9}

Embora vários estudos tenham demonstrado a correlação entre SaO₂ em vigília e a dessaturação noturna em pacientes com DPOC,^{2,9} o grau de hipoxemia não pode ser previsto a partir da medida diurna da SaO₂.^{10,11} Tampouco os testes de função pulmonar podem prever a dessaturação noturna.

Efeitos da hipoxemia noturna na hemodinâmica central

A pressão de artéria pulmonar aumenta durante o sono em pacientes com DPOC.¹⁸ Isso está relacionado à hipóxia alveolar causando vasoconstrição e aumento da resistência vascular pulmonar. A HAP e o *cor pulmonale* são frequentemente encontrados em pacientes com DPOC e hipoxemia crônica (PaO₂ < 55 mmHg).¹²

A SÍNDROME DE SOBREPOSIÇÃO

Dados epidemiológicos

Ainda não existem estudos a respeito da prevalência da síndrome de sobreposição (SS) na população geral. Entretanto, levando-se em conta a elevada prevalência de DPOC²⁴ e de SAOS^{13,14} na população geral, especialmente acima de 40 anos de idade, pressupõe-se que a SS possa ser encontrada num número grande de indivíduos.

Acreditava-se que a DPOC poderia predispor ao desenvolvimento da SAOS,¹⁵ uma vez que ambas condições compartilham fatores etiológicos como o tabagismo.¹⁶ Entretanto, em 2003, o *Sleep Heart Health Study* (SHHS) forneceu dados epidemiológicos sólidos que permitiram afirmar que a coexistência de DPOC e SAOS dá-se ao acaso.¹⁷

Estudos anteriores ao SHHS sugeriam que a prevalência de SAOS em pacientes com DPOC, e de DPOC em pacientes com SAOS, seria especialmente elevada.^{16,18-20} Estes estudos, entretanto, apresentam vieses metodológicos. No estudo de Guilleminault,¹⁶ por exemplo, os 26 pacientes com DPOC estudados foram referenciados à clínica do sono por apresentarem sonolência diurna excessiva. Isso pode explicar por que a SAOS foi encontrada em 22/26 pacientes. Os estudos de Bradley e cols^{20,21} e de Chaouat¹⁹ nos quais pacientes consecutivos com SAOS foram investigados, a prevalência de DPOC (definida como VEF₁/CVF < 70%^{20,21} ou VEF₁/CV < 60%¹⁹) foi, respectivamente 14% e 11%. À época, este percentual foi considerado elevado, sugerindo que a prevalência de DPOC em pacientes com apnéia do sono seria maior do que na população geral. Entretanto, havia poucos estudos epidemiológicos confiáveis a respeito da prevalência de DPOC na população geral.^{19,20} Atualmente, sabemos que a prevalência de DPOC, definida como VEF₁/CVF < 70% (GOLD I a IV)²¹ na população geral com mais de 40 anos de idade é de, pelo menos 10%, podendo exceder 20% em algumas regiões.²²⁻²⁵ Os 265 pacientes com SAOS estudados por Chaouat¹⁹ tinham uma média de idade de 54 ± 10 anos. Além disso, 92% eram do sexo masculino (a SAOS é mais prevalente em homens do que em mulheres) e 66% eram fumantes ou ex-fumantes.

O SHHA foi um estudo do tipo coorte, multicêntrico, cujo objetivo foi avaliar se a SAOS é um fator de risco para HAS e doença cardiovascular.²⁶ Para serem incluídos neste estudo, os participantes tinham que ter mais de 40 anos e nunca ter usado CPAP ou suplementação de oxigênio. Todos os 5954 participantes foram submetidos a polissonografia domiciliar e a espirometria.¹⁸ Este estudo mostrou que os valores do IAH na população com DPOC e na população sem DPOC são semelhantes. Uma limitação deste estudo foi a baixa prevalência de pacientes com DPOC grave. Os resultados deste estudo permitem afirmar que, se a síndrome de sobreposição for encontrada num número grande de indivíduos, isso se deve ao simples fato de SAOS e DPOC serem doenças prevalentes na população geral, não havendo uma ligação fisiopatológica entre as duas doenças.

Características clínicas e funcionais da síndrome de sobreposição

Qualidade do sono

O SHHS mostrou que, na ausência de SAOS, a arquitetura do sono é minimamente perturbada nos pacientes com DPOC.¹⁸ Após a estratificação dos 1138 pacientes com DPOC em quartis de acordo com o valor do VEF₁, nenhuma diferença significativa foi observada na arquitetura do sono nos pacientes com VEF₁ mais baixo quando comparado aos pacientes com VEF₁ mais elevado.

Gravidade dos eventos respiratórios e da dessaturação noturna

No estudo de Chaouat e cols.,¹⁹ 11% dos pacientes com apnéia do sono tinham DPOC (definida como VEF₁/CV < 60%). O IAH dos pacientes com SAOS sem DPOC não diferiu do IAH dos pacientes com síndrome de sobreposição. Entretanto, a hipoxemia noturna foi mais pronunciada nos pacientes com síndrome de sobreposição. Este resultado também foi encontrado no SHHS.¹⁸ Após ajuste para idade, sexo, altura, tabagismo e SpO₂ em vigília, a OR para SpO₂ < 90% por mais de 5% do tempo total de sono, foi 20 vezes maior no grupo com SAOS sem DPOC, em comparação com o grupo sem SAOS nem DPOC e 30 vezes maior no grupo com SAOS e DPOC.¹⁸ Conseqüentemente, o risco de dessaturação noturna significativa é evidente naqueles pacientes que já apresentam dessaturação diurna.

Função pulmonar e gasometria arterial

Os valores espirométricos de pacientes com DPOC sem SAOS são semelhantes aos de pacientes com SS.^{18,27}

A coexistência de DPOC e SAOS favorece a presença de hipoxemia diurna, o que raramente se observa em pacientes com SAOS sem DPOC e sem obesidade-hipoventilação,^{19,30} mesmo nos pacientes com menor grau de obstrução brônquica.³⁰ Tanto o estudo de Cha-

ouat^{19,30} quanto o de Alford incluíram apenas pacientes com DPOC estável.

Hipertensão pulmonar

Os pacientes com SS têm maior risco de desenvolver HAP, mesmo sem obstrução brônquica acentuada.^{16,19-21,27-30} Nos pacientes com DPOC sem SAOS, observa-se HAP nos pacientes com obstrução brônquica mais pronunciada (VEF₁ < 50%T e < 1 litro). É provável que ocorra um sinergismo de ambas doenças sobre as trocas gasosas e a hemodinâmica pulmonar.

No estudo de Chaouat¹⁹, a prevalência de HAP (PAP média > 20 mmHg medida por cateterismo cardíaco direito) nos pacientes com SS foi de 36%, percentual muito maior do que nos pacientes com apenas SAOS (9%). Apenas 8/30 pacientes com HAP tinham PaO₂ em vigília menor do que 60 mmHg. A média da PaO₂ em vigília foi de 66 ± 10 mmHg em contraste com pacientes com DPOC pura que necessitam apresentar PaO₂ em vigília menor que 60 mmHg²⁸ para desenvolver HAP. Deve-se ter em mente que um paciente com SS que apresenta PaO₂ em vigília de 65 mmHg, durante o sono, certamente apresentará uma queda acentuada da PaO₂ durante os apnéias e hipopnéias.

Tratamento da síndrome de sobreposição

O uso contínuo de CPAP nasal é o tratamento de primeira escolha para SAOS.²⁹ Este tratamento é capaz de suprimir as apnéias e hipopnéias e evitar a hipoxemia durante o sono de pacientes com SAOS sem DPOC. Nos pacientes com SAOS e DPOC, o CPAP pode ser incapaz de corrigir completamente a hipoxemia noturna.³⁰ Neste grupo, é necessária a suplementação de oxigênio (1,5 a 3,0 L/min) ao CPAP quando a SpO₂ média durante o sono permanecer abaixo de 90% , mesmo com CPAP.

Outra alternativa é usar outro método de pressão positiva: o BiPAP (pressão positiva na via aérea em dois níveis), também conhecida como ventilação noturna não-invasiva (NIV). Nos pacientes com DPOC e hipercapnia sem SAOS, o uso de NIV a longo prazo não resultou em benefícios significativos,³¹⁻³³ ao contrário de pacientes com síndrome de obesidade-hipoventilação.³²⁻³⁵ Como ainda não existem estudos controlados sobre os efeitos da NIV em pacientes com SS, é recomendável que a eficiência da NIV seja avaliada através de polissonografia.

Finalmente, nos pacientes com SS mais graves, pode persistir hipoxemia diurna, mesmo com tratamento eficiente para SAOS. Neste grupo, as indicações convencionais para suplementação de oxigênio continuam valendo.³³

CONCLUSÕES

- A síndrome de sobreposição não é uma condição rara, dada a alta prevalência de DPOC e SAOS na população geral.

- A DPOC não favorece o desenvolvimento de SAOS.
- Os pacientes com SS apresentam dessaturação noturna mais acentuada do que pacientes com DPOC sem SAOS, com o mesmo grau de obstrução brônquica.
- Os pacientes com SS apresentam maior risco de desenvolver insuficiência respiratória hipercápnica e HAP, quando comparados aos pacientes com SAOS sem DPOC
- Nos pacientes com SS, podemos observar hipercap-

- nia, hipoxemia e HAP mesmo em graus leves e moderados de obstrução brônquica, ao contrário do que é observado em pacientes com DPOC "pura".
- O tratamento da SS consiste do uso de CPAP ou NIV com ou sem suplementação de oxigênio. A suplementação pode ser apenas durante o sono ou durante o sono e vigília, dependendo da presença ou não de hipoxemia diurna.

REFERÊNCIAS

1. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:112-8.
2. Kelsen SG, Fleegler B, Altose MD. The respiratory neuromuscular response to hypoxia, hypercapnia and obstruction to airflow in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1979;120:517-27.
3. Littner MR, McGinty DJ, Arand DL. Determinants of oxygen desaturation in the course of ventilation during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:849-57.
4. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:909-39.
5. Grassino A, Macklem PT. Respiratory muscle fatigue and ventilatory failure. *Annu Rev Med* 1984;35:625-47.
6. Wynne JW, Block AJ, Hemenway J, Hunt LA, Shaw D, Flick MR. Disordered breathing and oxygen desaturation during sleep in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1978;73(Suppl):301-3.
7. Hudgel DW, Devodatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1984;57:1319-22.
8. Hudgel DW, Martin RJ, Capehart M, et al. Contribution of hypoventilation to sleep oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. *J Appl Physiol* 1983;55:669-77.
9. Catterall JR, Calverley PMA, MacNee W, et al. Mechanism of transient nocturnal hypoxemia in hypoxic chronic bronchitis and emphysema. *J Appl Physiol* 1985;59:1698-703.
10. Connaughton JJ, Catterall JR, Elton RA, Stradling JR, Douglas NJ. Do sleep studies contribute to the management of patients with severe chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1988;138:341-4.
11. Mohsenin V, Guffanti EE, Hilbert J, Ferranti R. Daytime oxygen saturation does not predict nocturnal oxygen desaturation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:285-9.
12. Boysen PG, Block AJ, Wynne JW, Hunt LA, Flick MR. Nocturnal pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1979;76:536-42.
13. 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;328:1230-5.
14. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-13.
15. Guilleminault C, Cumiskey J, Motta J. Chronic obstructive air-flow disease and sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1980;122:397-406.
16. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 1994;154:2219-24.
17. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, O'Connor GT, Punjabi NM, Shahar E for the Sleep Heart Health Study. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
18. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1995;151:82-6.
19. Petty TL, Pierson DJ, Dick NP, Hudson LD, Walker SH. Follow-up evaluation of a prevalence for chronic bronchitis and chronic airway obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:881-90.
20. Lebowitz MD. The trends in airway obstructive disease morbidity in the Tucson epidemiologic study. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S35-S41.
21. Fabbri L, Pauwels RA, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary updated 2003. *COPD* 2004;1:105-41.
22. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, Hansell AL, Held LS, Schmid V, Buist S. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
23. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG. PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
24. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connel C, Jemai A, Lee TA, Miravittles M, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27:188-207.
25. Buist AS, Wollmer WM, Sullivan SD, Weiss KB, Lee TA, Menezes AM, Crapo RO, Jensen RL, Burney PG. The burden of obstructive lung disease initiative (BOLD): rationale and design. *COPD* 2005;2:277-83.
26. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep* 1997;20:1077-85.
27. Fletcher EC. Interaction of sleep apnea and chronic lung disease. In: Peter JH, Podszus T, Von Wichert P, editors. *Sleep related disorders and internal diseases*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 1987. p.279-98.
28. Ashutosh K, Mead G, Dunsky M. Early effects of oxygen administration and prognosis in chronic obstructive pulmonary disease and cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1983;127:399-404.
29. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006;29(3):375-80.
30. Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Aprill M, Krieger J. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996;9:787-94.
31. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, Hill NS. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1234-9.
32. Subramanian S, Strohl KP. A management guideline for obesity-hypoventilation syndromes. *Sleep Breath* 1999;3:131-8.
33. American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(Suppl 5):S77-S120