

Artigo original

Fisiopatologia da apnéia obstrutiva do sono.

Pathophysiology of obstructive sleep apnea.

Ricardo Luiz de Menezes Duarte¹, Raphael Zenatti Monteiro da Silva², Flavio José Magalhães da Silveira³.

RESUMO

Apnéia obstrutiva do sono é uma condição altamente prevalente com conseqüências cardiovasculares e neurocognitivas. Ela está associada a conseqüências clínicas como: risco aumentado de hipertensão arterial sistêmica, doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença cerebrovascular, intolerância à glicose, hipertensão arterial pulmonar e dificuldade de concentração. Esse distúrbio está associado a um importante custo econômico à sociedade.

A apnéia obstrutiva ocorre quando a via aérea superior colapsa durante o sono, bloqueando o fluxo aéreo e a oxigenação, a despeito de esforço respiratório. A obesidade, sexo masculino, anormalidades anatômicas da via aérea superior e aumento de idade são fatores de risco para desenvolvimento da apnéia do sono. Os mecanismos de oclusão da via aérea são heterogêneos e fatores como anormalidades anatômicas, função do músculo dilatador da via aérea superior, limiar de microdespertar e anormalidades no controle da ventilação podem influenciar na obstrução da via aérea durante o sono. Evidências sugerem que diversas variáveis podem interagir contribuindo para o desenvolvimento da apnéia do sono.

As contribuições relativas destes fatores variam entre os indivíduos com apnéia do sono e isso pode ter implicações em quais tratamentos podem ser eficazes a nível individual.

Descritores: apnéia obstrutiva do sono, via aérea superior, fisiopatologia.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a highly prevalent condition with neurocognitive and cardiovascular consequences. It may be associated with clinical consequences such as increased risk of systemic hypertension, coronary vascular disease, congestive heart failure, cerebrovascular disease, glucose intolerance, pulmonary hypertension, and impaired concentration. This disorder is associated with substantial economic costs to society.

Obstructive apneas occur when the upper airway collapses during sleep, blocking airflow and oxygenation despite continued respiratory effort. Obesity, male gender, upper airway anatomical abnormalities, and increasing age are all risk factors for the development of obstructive sleep apnea. The mechanisms of airway occlusion are heterogeneous and factors such as anatomical abnormalities, upper airway dilator muscle function, arousal threshold, and abnormalities in the control of breathing may all influence for airway obstruction during sleep. Considerable evidence suggests that several variables may interactively contribute to the development of sleep apnea.

The relative contributions of these factors vary between individuals with sleep apnea, and this may have implications as to which treatments are efficacious for an individual.

Keywords: obstructive sleep apnea, upper airway, pathophysiology.

1. Mestre em Pneumologia pela Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor convidado da cadeira Cardiopulmonar da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO). Diretor Técnico do SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono. Responsável pela Comissão de Patologias Respiratórias Relacionadas ao Sono da Sociedade de Pneumologia e Tisiologia do Estado do Rio de Janeiro (SOPTERJ).

2. Professor de Clínica Médica da Universidade Estácio de Sá. Pneumologista do Hospital Federal do Andaraí. Médico colaborador do SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono.

3. Diretor Médico do SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono. Local de realização: SLEEP - Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono - Centro Médico BarraShopping - Rio de Janeiro. Não há conflito de interesse e nem fonte de financiamento.

INTRODUÇÃO

A via aérea superior (VAS) é uma estrutura responsável pela fala, pela deglutição de alimentos e líquidos e pela passagem de ar (ventilação). Ela é composta de numerosos músculos e partes moles que não apresentam arcabouço ósseo protetor e apresenta uma porção capaz de se colapsar que se estende desde o palato duro até a laringe. Embora essa capacidade de se colapsar, em vigília, seja fundamental para a fala e a deglutição, ela também permite o colapso durante o sono, causando a síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS).^{1,2}

Durante o sono, os indivíduos com SAOS têm episódios repetidos de declínios da ventilação (hipopnéias) e cessação da ventilação (apnéias), as quais surgem por obstrução da VAS. Estas obstruções causam interrupções do sono com freqüentes microdespertares (fragmentação do sono), diminuição do sono REM (*rapid eye-movement*) e do sono de ondas lentas (estádios 3 e 4), episódios repetitivos de queda da saturação de oxigênio com rápida re-oxigenação causando episódios cíclicos de dessaturação/re-oxigenação, alterações repetidas na pressão intratorácica e hipercapnia episódica. A fragmentação do sono e a hipóxia intermitente crônica levam ao aumento da atividade simpática, a uma resposta inflamatória e *stress* oxidativo.³

BALANÇO ENTRE FORÇAS

A gênese da SAOS está associada a fatores anatómicos e fisiológicos que atuam na patência da VAS (Quadro 1). A pressão negativa intra-luminal, gerada pelo diafragma durante cada inspiração, irá diminuir o tamanho da VAS, dependendo da complacência das paredes e de forças dilatadoras contrárias. A pressão da via aérea necessária para colapsar a via aérea faríngea tem sido descrita como pressão crítica de fechamento (P_{crit}).^{4,5}

Quadro 1 - Fatores anatómicos e fisiológicos atuantes na patência da VAS (balanço de forças).

Forças que colapsam a VAS	Forças que abrem a VAS
• Pressão negativa intraluminal gerada pelo diafragma na inspiração	• A contração do músculo dilatador da faringe (genioglossos)
• Pressão dos tecidos que envolvem a VAS	• Tração longitudinal por alterações do volume pulmonar

Legenda: VAS: via aérea superior

Em um paciente com aumento de tecido extraluminal (ex. acúmulo de gordura) ou intra-luminal (ex. tonsilas e/ou adenóides), a VAS pode ser colapsada facilitando o aparecimento da SAOS.^{6,7} Outro fator é a postura adotada pelo indivíduo durante o sono (supina vs. lateral): na posição supina, a língua e as estruturas do palato se movem posteriormente, pela gravidade, gerando uma pressão positiva.⁸

A área de secção transversal da VAS medida por tomografia computadorizada (TC) é reduzida em indivíduos com SAOS em relação a indivíduos sem SAOS.⁹

Os indivíduos obesos apresentam, geralmente, SAOS mais grave em relação aos não-obesos. Este aumento na gravidade parece estar mais relacionado ao aumento no colapso da VAS do que na diminuição do seu calibre.⁹ Pela TC é possível “dividir” a VAS em 4 regiões: região retropalatal (superior e inferior) e região retroglossal (superior e inferior).⁹

PRINCIPAIS FATORES DE RISCO

Os principais fatores de risco para SAOS são: a idade, o gênero masculino, a obesidade (pelo índice de massa corpórea [IMC]) e a circunferência do pescoço (CP). Já está definido que a obesidade é um importante fator de risco para a SAOS e que redução modesta do peso corporal diminui a gravidade da SAOS. É provável que o depósito de gordura ao redor da via aérea faríngea seja responsável pelo colapso da VAS. O depósito de gordura abdominal leva à redução da capacidade residual funcional e a obesidade está associada a um prejuízo funcional dos músculos da VAS.¹⁰⁻¹² O aumento no peso corporal está associado a um aumento na gravidade da SAOS: este aumento é mais evidente em homens (vs. Mulheres). Logo, a obesidade central constitui um importante fator para a presença e progressão da SAOS.⁵

O *status* hormonal atua de forma importante na gênese da SAOS, particularmente nas mulheres. As mulheres, na fase pós-menopausa, aumentam a prevalência e gravidade de SAOS em relação às mulheres antes da menopausa. Os androgênios desempenham um importante papel na patogênese da SAOS em mulheres obesas com síndrome de ovário policístico, em relação às mulheres obesas sem este distúrbio. A gravidade da SAOS nas mulheres com síndrome dos ovários policísticos está relacionada à concentração sérica de androgênios, sugerindo que os hormônios sexuais do sexo masculino promovam o desenvolvimento de SAOS.⁵

Conforme a obesidade aumenta, há um aumento proporcional da leptina, a qual é secretada preferencialmente pela gordura subcutânea do que pela gordura visceral. Além da leptina, outra substância que pode estar relacionada é a adiponectina.⁵ Os pacientes com SAOS (quando pareados pelo IMC) têm níveis de leptina maiores do que indivíduos sem SAOS. Há redução nos níveis séricos de leptina em resposta ao tratamento da SAOS com pressão positiva contínua na via aérea, indicando que indivíduos com SAOS apresentam níveis aumentados de leptina por conta de resistência aumentada.¹¹

A distribuição de gordura não é homogênea entre indivíduos obesos. O IMC representa o aumento global do peso corporal em relação à altura, porém o IMC tem fraca correlação com a gravidade da SAOS. A CP representa uma obesidade local que envolve a VAS (porção faríngea) e tem uma correlação com a gravidade de SAOS maior do que o IMC.¹¹

Um conceito interessante na fisiopatologia da SAOS é a da interação neuroanatômica cíclica: *loop gain*. A estabilidade do sistema respiratório é determinada pela magnitude do *loop gain*. Um sistema instável com elevado *loop gain* permite a ocorrência de eventos respiratórios anormais com o aumento do índice de apnéia-hipopnéia (IAH). Foi demonstrado que pacientes com SAOS severa apresentam maior *loop gain* durante o sono do que indivíduos com SAOS leve, sugerindo um papel importante da instabilidade ventilatória no aumento do IAH.¹²

A SAOS é mais comum em homens do que em mulheres, e nestas, a prevalência é maior na fase pós-menopausa. Os homens apresentam maior depósito de gordura ao redor da VAS e maior comprimento da VAS (porção faríngea) quando comparado com as mulheres. O comprimento da faringe também parece atuar no colapso da VAS. As mulheres na fase pós-menopausa apresentam um comprimento da via aérea faríngea maior do que as mulheres na fase pré-menopausa.^{13,14} Outros fatores que podem explicar esta diferença são: efeitos deletérios dos hormônios sexuais masculinos e/ou possíveis efeitos protetores dos hormônios sexuais femininos.^{15,16}

Em nosso serviço, foi realizado um estudo prospectivo (período de 2006-2010), com 13950 pacientes consecutivos (61,3% homens) que realizaram polissonografia (PSG). A frequência de SAOS moderada/severa (IAH ≥ 15 /h) foi diferente entre homens e mulheres: 59,5% vs. 32,4%, $p < 0,001$. A chance de ter SAOS moderada/severa em homens (vs. mulheres) foi OR [odds ratio] = 3,06 (IC 95% [intervalo de confiança a 95%] = 2,85-3,30). Em homens e em mulheres, a idade ≥ 45 anos foi associada a aumento na frequência de SAOS: 69,7% vs. 44,4%, respectivamente.¹⁷

A frequência de SAOS aumenta com a idade, com os estudos relatando um aumento considerável na prevalência de SAOS em indivíduos idosos. Contudo, parece que este aumento na prevalência atinge um platô por volta dos 65 anos de idade. O aumento na prevalência de SAOS entre idosos pode estar relacionado com um prejuízo no controle respiratório associado à idade.¹⁸

Em relação ao tabagismo, sua associação com o ronco é mais aceita do que uma possível associação entre tabagismo e SAOS. O tabagismo promove inflamação crônica da mucosa nasofaríngea, reduzindo o calibre da VAS, facilitando o seu colapso durante o sono. O tabagismo promove uma resposta diminuída dos microdespertares em relação à apnéia, favorecendo uma maior frequência e duração das apnéias em tabagistas. Apesar de uma possível base fisiopatológica que possa justificar uma associação entre tabagismo e SAOS, até o presente, nenhum estudo definitivamente demonstrou esta associação.¹⁹

Há relatos de famílias com vários indivíduos com SAOS, sugerindo um possível componente genético.²⁰ Os fatores de risco relacionados à anatomia da

VAS, como o volume das paredes laterais da faringe e da língua e o volume total de partes moles, quando medidos por ressonância nuclear magnética (RNM), também apresentam um componente hereditário.²⁰ O álcool aumenta a frequência e duração das apnéias por redução do tônus da musculatura da VAS e da atividade muscular do genioglossos. Tal efeito é similar ao uso de benzodiazepínicos e/ou depressores do sistema nervoso central.^{21,22}

A obstrução nasal, por rinite alérgica ou desvio de septo, é outro importante fator de risco para SAOS. A resistência nasal está aumentada em pacientes com SAOS e o uso de descongestionantes pode reduzir a resistência supra-glótica em pacientes com SAOS. A oclusão nasal, em indivíduos normais, leva a aumento do número de apnéias e de microdespertares.^{23,24}

Um estudo englobando 202 pacientes, submetidos à PSG, foi realizado para pesquisar se o escore de Mallampati seria um bom preditor de SAOS. Houve uma correlação positiva entre o escore de Mallampati e o IAH, porém essa correlação só foi observada quando o escore de Mallampati elevado (III e IV) estava associado à obstrução nasal.²⁵

O motivo que aumenta o colapso da VAS ainda não é completamente elucidado. Em um estudo com 23 pacientes não-obesos, do gênero masculino, foi analisado se o deslocamento de líquido dos membros inferiores para o pescoço, durante o período noturno, poderia explicar o IAH obtido nestes pacientes pelo aumento da CP. Neste estudo, o deslocamento de fluido dos membros inferiores para o pescoço se correlacionou, de forma estatisticamente significativa, com o IAH ($r = -0,773$), com alteração na CP ($r = -0,792$) e com o tempo em que os pacientes permaneciam em sedentarismo durante o dia ($r = -0,588$). A análise multivariada mostrou que as únicas variáveis que influenciaram, independentemente, o IAH foram: o deslocamento de líquido dos membros inferiores para o pescoço e a CP, sendo que estas duas variáveis, em conjunto, foram responsáveis por 68% da variabilidade do IAH.²⁶

Um estudo foi realizado em 15 pacientes obesos do sexo masculino (IMC = $34,5 \pm 1,1$ Kg/m²) com SAOS (IAH = $58,1 \pm 6,8$ /h) com o objetivo de verificar se a compressão abdominal aumentava o colapso da VAS durante o sono nestes pacientes. Houve um efeito direto da compressão abdominal no colapso da VAS, mostrando que este fator pode ser um mecanismo importante da obesidade (com aumento da circunferência abdominal) na gênese da SAOS. A compressão abdominal aumentou, de forma estatisticamente significativa, a pressão gástrica, a pressão transdiafragmática e a pressão de fechamento da VAS.²⁷

A obesidade também pode influenciar na porcentagem de sono de ondas lentas, influenciando, assim, a arquitetura do sono. Através de um estudo transversal com 2745 homens que realizaram PSG, foi

verificado que a obesidade (através do IMC) influenciou, de forma inversa e estatisticamente significativa, a porcentagem de sono de ondas lentas. Os pacientes com o quartil mais baixo de sono de ondas lentas tiveram 1,4 vezes mais chance de serem obesos ($p = 0,03$) do que os pacientes com o quartil mais alto. Porém, não houve associação entre a porcentagem de sono REM com o IMC.²⁸

Estudo recente teve como objetivo avaliar possíveis diferenças entre a gravidade da SAOS e medidas regionais de obesidade. Foram estudados 96 pacientes (60 homens) com suspeita ou com diagnóstico recente de SAOS. As medidas antropométricas analisadas foram: o IMC, as circunferências do pescoço, cintura e quadril, a relação pescoço/cintura e a relação cintura/quadril. Através de análise multivariada foi observado que, nas mulheres, a porcentagem de gordura no pescoço e o IMC juntos explicavam 33% da variação do IAH; enquanto nos homens, a porcentagem de gordura na região abdominal e a relação pescoço/cintura juntas explicavam 37% da variação do IAH. As-

sim, em mulheres, a influência da gordura do pescoço na patência da VAS é mais importante, similar aos homens em relação à obesidade abdominal, mostrando nítida influência do gênero na distribuição de gordura corporal.²⁹

Schwab e colaboradores realizaram um estudo (caso-controle) com o objetivo de verificar se o volume de tecidos de partes moles que circunda a VAS estaria aumentado em pacientes com SAOS. Foi analisado o volume de diversas estruturas através de RNM: parede lateral da faringe, língua, palato mole, gordura parafaríngea e o volume total de partes moles na VAS. Foram estudados 48 indivíduos controle e 48 indivíduos com SAOS (IAH = $43,8 \pm 25,4/h$). Os autores verificaram que o volume da parede lateral da faringe, língua e volume total de partes moles foi maior em indivíduos com SAOS do que em controles (todos com $p < 0,0001$). Através de regressão logística múltipla, foi verificado que tanto o volume da língua quanto o volume das paredes laterais aumentavam independentemente o risco de SAOS.³⁰

REFERÊNCIAS:

- Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(2):144-53.
- Gaudette E, Kimoff RJ. Pathophysiology of OSA. *Eur Respir Monograph.* 2010; 50:31-50
Detalhado artigo recente de revisão sobre os principais tópicos da fisiopatologia associada à apnéia do sono.
- Arnardottir ES, Mackiewicz M, Gislason T, Teff KL, Pack AL. Molecular signatures of obstructive sleep apnea in adults: a review and perspective. *Sleep.* 2009; 32(4):447-70.
- Schwartz AR, Smith PL, Wise RA, Gold AR, Permutt S. Induction of upper airway occlusion in sleeping individuals with subatmospheric nasal pressure. *J Appl Physiol.* 1988; 64(2):535-42.
- Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea. Pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5(2):185-92.
- Schwab RJ, Gupta KB, Gefer WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing: significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995; 152(5):1673-89.
- Welch K, Foster G, Ritter C, Wadden T, Arens R, Maislin G, Schwab R. A novel volumetric magnetic resonance imaging paradigm to study upper airway anatomy. *Sleep.* 2002; 25(2):532-42.
- Fouke J, Strohl K. Effect of position and lung volume on upper airway geometry. *J Appl Physiol.* 1987; 63(1):375-80.
- Kim TH, Chun BS, Lee HW, Kim JS. Differences of upper airway morphology according to obesity: study with cephalometry and dynamic MD-CT. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2010; 3(3):147-52.
Indivíduos obesos tiveram apnéia do sono mais severa do que indivíduos não obesos. A apnéia do sono em obesos pode ser agravada pelo aumento do colapso da via aérea superior muito mais do que pela diminuição do tamanho da mesma.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000; 284(23):3015-21.
- Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults. Pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology.* 2009; 110(4):908-21.
- Younes M, Ostrowski M, Thompson W, Leslie C, Shewchuk W. Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(5):1181-90.
- Whittle AT, Marshall I, Mortimore IL, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck soft tissue and fat distribution: comparison between normal men and women by magnetic resonance imaging. *Thorax.* 1999; 54(4):323-8.
- Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 166(10):1388-95.
- Young T. Menopause, hormone replacement therapy, and sleep-disordered breathing: are we ready for the heat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001; 163(3):597-8.
- Cistulli PA, Grunstein R, Sullivan CE. Effect of testosterone administration on upper airway collapsibility during sleep. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994; 149(2):530-2.
- Duarte RLM, da Silveira FJM. Clinical and polysomnographic variables of 13,950 patients with obstructive sleep apnea diagnosis: The influence of gender. *Chest.* 2010; 138:A619.
- Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004; 291(16):2013-6.
- Palou CBA, Alonso-Fernández A. Smoking and sleep disorders. *Arch Bronconeumol.* 2009; 45(9):449-58.

20. Schwab RJ, Pasirstein M, Kaplan L, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, et al. Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006; 173(4):453-63.
21. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnea. *Lancet.* 2002; 360(9328):237-45.
22. Younes M, Park E, Horner RL. Pentobarbital sedation increases genioglossus respiratory activity in sleeping rats. *Sleep.* 2007; 30(4):478-88.
- *23. Rodrigues MM, Dibbern RS, Goulart CWK. Nasal obstruction and high mallampati score as risk factors for obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2010; 76(5):596-9. Estudo com 168 pacientes que realizaram polissonografia. Um escore de Mallampati elevado, quando associado à obstrução nasal, foi correlacionado com apnéia do sono ($p = 0,0227$).
24. Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest.* 1986; 90(3):324-29.
25. Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2003; 21(2):248-52.
26. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009; 179(3):241-6.
27. Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, Thomson KJ, Ryan MK, Thompson CC, et al. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep.* 2009; 32(12):1579-87.
28. Rao MN, Blackwell T, Redline S, Stefanick ML, Ancoli-Israel S, Stone KL. Association between sleep architecture and measures of body composition. *Sleep.* 2009; 32(4):483-90.
- **29. Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010; 33(4):467-74.
A obesidade regional está associada com a gravidade de apnéia do sono, embora de forma diferente entre homens e mulheres. Em mulheres, a influência direta da gordura cervical na patência da via aérea superior é o fator mais importante, enquanto em homens, a obesidade abdominal parece ter preponderância.
30. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(5):522-30.