

Situações Pulmonares na Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.

Pulmonary Involvement in Sleep Apnea Syndrome.

Antonio Monteiro da Silva Chibante¹.

RESUMO

O objetivo é descrever a concomitância de alterações pulmonares em indivíduos portadores da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), entidade ainda pouco diagnosticada, aparentemente subsequente à existência de Síndrome Metabólica (SM) e associada a algumas situações de morbidade e mortalidade consideráveis. **Achados Concomitantes:** Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI), Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) e Sarcoidose Pulmonar (SP), podem cursar paralelamente à SAOS, em graus variados de extensão e agravadas pela sua presença. **Conclusões:** Reforçar a lembrança destas associações para que o tratamento das mesmas possa contribuir para menor morbi-mortalidade e, de certa forma, atenuar o papel inflamatório sistêmico da SM.

Descritores: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, Fibrose Pulmonar Idiopática, Hipertensão Arterial Pulmonar, Sarcoidose, Síndrome Metabólica.

ABSTRACT

The goal is to describe the relationship between Sleep Apnea Syndrome (SAS) and others pulmonary situations with variable morbidity and mortality probably as a consequence of the Methabolic Syndrome (MS). **Concomitant Findings:** Pulmonary Idiopathic Fibrosis (PIF), Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) and Pulmonary Sarcoidosis (PS) may develop in parallel with SAS in different degrees of severity that may be increased by the association of this syndrome. **Conclusions:** It is important to be aware about the concomitance of these clinical situations once the treatment of one of them may benefit the behavior of the others and diminish the inflammatory consequences of the MS.

Keywords: Sleep Apnea Syndrome, Pulmonary Idiopathic Fibrosis, Pulmonary Arterial Hypertention, Sarcoidosis, Methabolic Syndrome.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma condição freqüente embora ainda pouco diagnosticada, capaz de se desenvolver associada a determinadas situações pulmonares com conseqüências mais sérias para o organismo. A tendência em suspeitar de SAOS apenas em indivíduos com Índice de Massa Corporal acima do ideal pode contribuir para menor incidência no diagnóstico desta síndrome, isoladamente, ou associada a outras situações clínicas, já que a obesidade nem sempre está associada com SAOS.^{1,2} Da mesma forma, indivíduos com Índice de Massa Corporal (IMC) normal ou levemente acima do ideal

podem cursar com apneia do sono, conforme observado em pacientes portadores de Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI).³ A presença desta síndrome em pacientes com Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica assim como na Asma Brônquica, é ressaltada por vários autores^{4,5} que alertam para as conseqüências respiratórias subseqüentes a tais associações.⁶ Estudos recentes apontam para a concomitância de SAOS em portadores de doenças proliferativas e ainda não totalmente esclarecida, tais como Sarcoidose e FPI.^{3,7} Hipertensão arterial pulmonar é uma constatação relativamente freqüente neste tipo de pacientes, mesmo na ausência de enfer-

1. Doutor em Pneumologia pela USP. Professor Associado da Disciplina de Pneumologia e Tisiologia da Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO).
*Trabalho elaborado na Faculdade de Medicina do Estado do Rio de Janeiro -UNIRIO- Serviço de Cardiopneumologia – Rio de Janeiro (RJ), Brasil

midades cardíacas ou pulmonares concomitantes.^{8,9,10}

Alguns autores consideram a SAOS uma situação sistêmica por estar envolvida com transtornos multi-setoriais, ao invés de um problema puramente localizado.^{2,11}

A mobilização de elementos inflamatórios em indivíduos apneicos, tanto no período noturno como durante o dia, configura o portador de SAOS como um indivíduo continuamente inflamado e, portanto, passível de repercussões sistêmicas mais amplas.^{2,12} As assinaturas moleculares nesta síndrome envolvem, a Proteína C Reativa (PCR), Interleucina 6 (IL-6), Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF- α), Interleucina 18 (IL-18), Fatores de Indução pela Hipóxia (HIF-1 α), Inibidor do Ativador do Plasminogênio (PAI-1), Fator de Crescimento do Endotélio Vascular (VEGF), Moléculas de Adesão Intracelular (ICAM-1), entre outras.^{12,13,14,15} Por outro lado alguns estudos ressaltam o papel favorecedor da IL-6 no aumento dos Receptores beta 1 do Fator de Transformação do Crescimento (TGF- β 1R), citocina esta envolvida no desenvolvimento de processos proliferativos, tanto fibróticos como neoplásicos.¹⁶ Outros estudos, ainda, demonstraram o papel da célula adiposa no favorecimento de trombose e liberação de TGF- β pelas plaquetas tanto em obesos somáticos como viscerais.^{16,17}

Uma série de autores, em trabalhos recentes, têm mostrado a alta prevalência de Síndrome Metabólica (SM) em portadores de SAOS ressaltando o papel da gordura visceral na liberação de moléculas inflamatórias como as acima já mencionadas.^{18,19,20,21,22} Recentemente Cottam e col.¹⁹ demonstraram níveis elevados de Angiotensinogênio (AGT), TGF- β , IL-6 e TNF- α em indivíduos obesos assim como o sucesso de perda ponderal expressiva conforme ocorre a diminuição de tais elementos inflamatórios. Parish et col.,²⁰ usando índice de apneia hipopneia >10, constataram a presença de SM em cerca de dois terços de uma amostra de 146 indivíduos portadores de SAOS.

Uma das sérias particularidades negativas em portadores da SAOS é o desenvolvimento de Stess Oxidativo (SO): um desequilíbrio na relação das concentrações pro-oxidantes/anti-oxidantes por parte da célula. Neste comportamento metabólico, em que o excesso das espécies oxigênio-reativas (ROS) e nitrogênio-reativas (RNS) interferem no metabolismo intracelular através da mobilização de uma série de enzimas que transtornam o comportamento da célula, como um todo e do núcleo, em particular, ocorre o favorecimento à produção de elementos altamente danosos e liberação de proteínas inflamatórias que tanto podem atuar in loco como fora das células.²¹ Os radicais livres, produtos finais deste descompasso metabólico, reagem com proteínas, carboidratos, lipídeos e ácidos nucleicos distorcendo a função celular. As alternâncias de boa oxigenação celular seguidas de baixa oxigenação, repetidas vezes durante o sono, são o ponto básico para o desenvolvimento de SO.

Fibrose Pulmonar Idiopática (FPI):

E a SAOS estão ligadas a fenômenos fisiopatológicos já reconhecidos que abrangem o SO e a SM, com produção e liberação de elementos inflamatórios, até certo ponto comuns.^{21,22,23} Por outro lado, a gordura visceral, em especial abdominal, aumentada tanto na SAOS como na FPI, é considerada parâmetro sugestivo de SM e fonte dos mecanismos envolvidos nos processos inflamatórios.^{2,18,23} Dentre as citocinas inflamatórias o TGF- β , presente em ambas as situações, parece ser o elemento essencial na cadeia fisiopatológica dos fenômenos que culminam com este tipo de fibrose pulmonar.

A FPI é uma doença proliferativa progressiva, de causa desconhecida, mau prognóstico e, habitualmente, refratária aos tratamentos atuais. Refluxo gastro-esofágico (RGE), sonolência diurna excessiva (SDE), assim como SO e SM, já acima referidos, são situações constatadas tanto na FPI como na SAOS. A coincidência destes fatores levou, recentemente, um grupo de autores a pesquisar uma possível concomitância entre estas duas entidades através da execução de polissonografias noturnas em portadores de FPI,³ ou na avaliação retrospectiva de queixas ligadas ao sono neste tipo de pacientes.⁷

Chibante e col.²³ identificaram, num estudo transversal, a presença de SAOS em 35 de 39 indivíduos (89,7%) com FPI com Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) médio de 22 episódios/hora e IMC = 25,7, contra IAH = 23,6 e IMC = 29,3 em apneicos não portadores de FPI e semelhantes graus classificatórios de intensidade de apneia. Num outro estudo transversal⁹ a presença de SAOS ocorreu em 11 de 18 portadores de FPI (61%) tendo sido constatada uma correlação direta entre IAH e IMC. Já Lencaster e col.,⁷ num estudo retrospectivo, observaram a coincidência de SAOS em 88% de 50 pacientes portadores de FPI.

A somação dos episódios hipoxêmicos pela SAOS à hipoxemia crônica dos portadores de FPI tornam estes indivíduos muito mais propensos às complicações de um SO ampliado, sobrevivendo maiores e mais diversificadas conseqüências inflamatórias e qualidade de vida mais deteriorada.²⁴ Hipertensão arterial pulmonar, já presente em ambas as situações, passa a ser uma preocupação adicional neste tipo de associação.

A presença de SAOS em portadores de FPI faz supor que ambas as patologias devem apresentar em algum momento de suas evoluções mecanismos fisiopatológicos comuns que justificariam as coincidências observadas.²³

O agravamento da hipoxemia noturna em pacientes fibróticos pela associação com a SAOS requer não só o tratamento das vias aéreas com pressão positiva contínua, mesmo com IAH baixos, assim como a oferta de oxigênio quando a dessaturação é mais grave ou os níveis de hipertensão arterial pulmonar são preocupantes.

Hipertensão Arterial Pulmonar (HAP) é uma situação observável na SAOS, na ausência de causas cardíacas ou pulmonares, podendo incidir numa faixa de 10% a 40% dos casos.^{8,9,10,25,26,27} Segundo Sanner e col.⁹ a HAP não costuma atingir níveis importantes a não ser quando associada a outras situações pulmonares. Já Sajkov e col. constataram a presença de HAP em indivíduos apneicos independente do IMC, IAH, grau de comprometimento funcional pulmonar e índices de dessaturação noturna.⁸ Ao que parece a propensão à HAP estaria presente principalmente em pacientes com hipoxemia diurna crônica.^{8,28}

Estudos recentes têm mostrado o papel das altas concentrações da IL-6, assim como da hipoxia, na muscularização não só da árvore arterial proximal como dos vasos arteriolas distais do mesmo modo que o aumento local das concentrações de linfócitos T e dos fatores proliferativos VEGF e TGF- β .²⁴ Esta última citocina está envolvida no remodelamento da parede arterial pulmonar e parece participar ativamente na inflamação do endotélio vascular por estimular a liberação de endotelina-1 (ET-1) a partir da célula endotelial, conforme comprovado por análises de sangue arterial pulmonar, reforçando, deste modo, o papel desta proteína no desenvolvimento de HAP.²⁴ Os níveis de TGF- β ,

conforme já assinalado, encontram-se elevados em portadores de SAOS. Quando não associada a enfermidades pulmonares ou cardíacas a HPA na SAOS habitualmente não exige tratamento específico.²⁸ Vários trabalhos têm evidenciado o papel favorável do tratamento com CPAP na diminuição dos níveis de HPA em portadores de apneia do sono.^{10,26}

Sarcoidose é uma situação relativamente freqüente com acometimento multisetorial e, em especial, dos pulmões. Apesar dos diversos estudos ainda não existe uma causa estabelecida para o seu desenvolvimento, embora a esfera imunológica esteja bastante presente nesta afecção. Basicamente o tratamento se baseia no emprego de corticosteroides, proporcionalmente ao grau de acometimento, embora possa ocorrer a remissão espontânea. A concomitância de SAOS e Sarcoidose foi referida por Turner e col.⁴⁰ num estudo envolvendo 83 indivíduos nos quais a SAOS ocorreu em 14 (17%). Certamente o emprego de corticosteroides poderia estimular/favorecer a SM com todo o cortejo favorecendo a liberação de citocinas já anteriormente referidas como presentes e participantes dos mecanismos favorecedores de SAOS.

REFERÊNCIAS

1. Quan SF, Parthasarathy S, Budhiraja R. Healthy Sleep Education - A Salve for Obesity? *J Clin Sleep Med*. 2010;15: 18-19
2. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin H-M, A Kales A, Chrousos GP. Sleep Apnea and Daytime Sleepiness and Fatigue: Relation to Visceral Obesity, Insulin Resistance, and Hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;85:1151-83.
3. Chibante AMS, Silveira FJM, Biagini Jr. JC, Faria AC, Zenatti R, Dias R, Melo ME - Fibrose Pulmonar Idiopática e Síndrome da Apneia do Sono: entidades diversas com mecanismos fisiopatológicos comuns? *J Bras Pneumol*. 2008;34R:R1-R274(PD003)
4. Basner RC. Astma and OSA. American Sleep Apnea Association. 20085.
5. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex - A hypothetical review. 2007;11: 47-58
6. Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, Palmisano J, Senger CM, Ye Y, Kalbfleisch JD, Chervin RD. Predictors of Habitual Snoring and Obstructive Sleep Apnea Risk in Patients With Asthma. *CHEST* May 2009; 135: 1125-32
7. Lancaster LH, Mason WR, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, Collard HR, Malow BA - Obstructive Sleep Apnea Is Common in Idiopathic Pulmonary Fibrosis . 2009;136(3):772-8.
8. Saykov D; Wang T; Saunders N A; Bune A J; Neill A M; Douglas, Mcevoy R. Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:158-62
9. Sanner BM, Doberauer D, Konermann M, Sturm A, Zidek Z Pulmonary Hypertension in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome *Arch Intern Med*. 1997;157:2483-7.
10. Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive Sleep Apnea, Cardiovascular Disease, and Pulmonary Hypertension. *Proceedings of the ATS*. 2008;5:200-6.
11. Carmelli D, Swan GE, Bliwise DL. Relationship of 30-year changes in obesity to sleep-disordered breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obesity Research* 2000, 8(9):632-7
12. Arnardottir ES, MS, Mackiewicz M, Gislason T, M, Teff KL, Pack All. AI Molecular Signatures of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Review and Perspective. *Sleep*. 2009 April 1; 32:447-70.
13. Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28:87-91
14. Zhang X. Effect of continuous positive airway pressure treatment on vascular endothelial function in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and coronary artery disease. *Chin Med J (Engl)*. 2010; 117:84
15. Obesity. *J Clin Endocrinol Metabol* 2008; 93: 11_Supplement_1 s64-s73
16. Vgontzas AN. The Role of Cytokines in Sleepiness and Sleep Apnea . National Institute Health (RePORT) 2008
17. Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 1996; 153: 1080-6
18. Ribeiro Filho FF, Mariosa LS, Ferreira SRG, Zanella MT. Gordura visceral e síndrome metabólica: mais do que uma simples associação. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2006;50:230-8
19. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE, Schauer PR. The Chronic Inflammatory Hypothesis for the Morbidity Associated with Morbid Obesity: Implications and Effects of Weight Loss - Obesity Surgery, 14, 589-600
20. Parish JM, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:1036-46
21. Rahman I, Skwarska E, Henry M, Davis M, O'Connor CM, Fitzgerald MX, Greening A, MacNee W. Systemic and pulmonary oxidative stress in idiopathic pulmonary fibrosis. *Free Radical Biology and Medicine*. 1999;27:60-8
22. Walter N, Collard HR, King Jr. TE. Current Perspectives on the Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Proceed Amer Thorac Soc*. 2006;3:330-8
23. Chibante AMS, Silveira FJM, Biagini Jr JC, Faria AC, Chibante FO, Capelo AV, Duarte RLM - A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono é uma associação comum com a Fibrose Pulmonar Id-

- iopática. J Bras Pneumol. 2010;36 (Supl2R)PO215:pg117
24. Nathan SD, Noble PW, Tuder RM. - Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Pulmonary Hypertension: Connecting the Dots . Am J Respir Crit Care Med. 2007;175: 875-80
 25. Phillips PA, Bradley G, Krzysztof N; Pesek CA, Haynes WG, Dyken ME, Somers VK. - Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. J Hypertension. 1999;17:61-6
 26. Arias MA, García-Ríos F, Alonso-Fernández A, Martínez I, Villamor J. - Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure. A randomized, controlled cross-over study- Eur Heart J. 2006; 27:1106-13
 27. Saarelainen S, Hasan J . Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea. Eur Respir J 2000; 16: 794-5
 28. 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
 29. Savale , Tu T, Rideau D, Izziki M, Maitre B, Adnot S, Eddahibi S - Impact of interleukin-6 on hypoxia-induced pulmonary hypertension and lung inflammation in mice. Respiratory Research, 2009; 10:16
 30. Turner GA, Lower EE, Corser BC, Gunther KL, Baughman RP. Sleep apnea in Sarcoidosis – Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. 1997;14:61-4