

## *SAOS (Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono): Atualização nos Fatores Morfogênicos, Obesidade e Controle Ventilatório*

*Carlos Mario Boccio e Maria Pía Martínez Corvalán*

O presente capítulo tenta colocar em ordem a informação da recente publicação vinculada às considerações etiológicas desta síndrome.

É imprescindível hierarquizar alguns dados para tentar compreender em sua verdadeira dimensão a complexa etiopatogenia deste quadro; compreensão que se converte em um requisito indispensável na elaboração de um plano terapêutico racional aplicável a estes pacientes.

A Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) tem sido objeto de análise em numerosos trabalhos com interesse na sua agregação familiar, fatores hereditários e potenciais genéticos determinantes.

Uma das linhas de desenvolvimento da provável determinação genética de muitos fatores etiológicos da SAOS é o estudo descritivo de famílias com vários membros afetados em múltiplas gerações. Os achados sugerem que ao analisar outros membros da família de um paciente, encontram-se evidências de uma afecção familiar.<sup>1, 2, 4, 5</sup>

Segundo um estudo genético-epidemiológico, que quantifica e caracteriza a agregação familiar dos transtornos respiratórios do sono, a SAOS apresenta-se como uma *doença familiar*, que afeta a 2 membros ou mais, em 65% (114) das 175 famílias observadas; enquanto se apresenta como doença esporádica, só um paciente afetado, em 35% (61 famílias)<sup>6</sup>. Isto sugeriria que os transtornos respiratórios do sono de tipo “familiar” acontecem com maior frequência que a forma esporádica. Segundo estes autores o risco de padecer transtornos respiratórios durante o sono aumenta progressivamente com o incremento de membros afetados na mesma família. Os pacientes com um familiar direto afetado têm um aumento no risco de ter SAOS de 30 a 58%; enquanto quem possui três familiares afetados tem duas a quatro vezes mais probabilidades de padecer estes transtornos.

Esta agregação familiar não se explica completamente pelas similaridades familiares de fatores como o Índice de Massa Corporal (BMI) ou a circunferência cervical, o que indica uma forte intervenção de outros fatores familiares no incremento da susceptibilidade para a aparição desta síndrome.<sup>6</sup>

Certas características anatômicas faciais (particularmente as desproporções anatômicas) que parecem ser “traços familiares”, são fatores de risco para o desenvolvimento da SAOS. A Síndrome da Apnéia do Sono ocorre com agregação familiar. O alto número de pacientes que apresentam familiares afetados em várias gerações indica a presença de uma transmissão intergerações. De igual forma, o número de irmãos afetados sugere ocorrência intergeração. Em ambos os casos se reconhece um suporte de bases genéticas para a Síndrome da Apnéia do Sono.<sup>10</sup>

A distribuição dos fatores anatômicos e neuromusculares de risco entre os membros de uma família afetados pela SAOS, dá suporte à teoria de bases genéticas desta síndrome, e sugere que esta poderia desencadear-se como resultado da interação entre os fatores anatômicos condicionantes e anomalias no controle da ventilação.<sup>3</sup>

A forma de herança poderia ser inferida do estudo das famílias afetadas e seria consistente com um padrão de transmissão autossômico dominante.<sup>8</sup>

Outra linha de consideração da importância da herança na SAOS e a análise das bases genéticas de cada um dos principais fatores de risco deste transtorno.

Três fatores fundamentais na patogenia dos transtornos respiratórios durante o sono são a obesidade, a estrutura crânio-facial e o controle ventilatório. Estes estariam claramente influenciados pela determinação genética.<sup>10, 3, 1</sup>

## Obesidade

A etiologia da SAOS na criança é diferente da do adulto. Enquanto nos adultos a síndrome está fortemente associada à obesidade, nas crianças esta relação etiológica não é comum, pelo contrário, é mais freqüente que as crianças com apnéia do sono tenham algum grau de atraso do desenvolvimento pondero-estatural.<sup>16</sup>

A maioria das crianças com SAOS são obesas, porém a obesidade predispõe as crianças a sofrer apnéia do sono. Entre os sintomas diurnos associados a SAOS se encontram a excessiva sonolência diurna secundária à fragmentação do sono, pode em realidade preceder a obesidade e provocar aumento na ingestão de alimentos como um comportamento compensatório para superar a sonolência. Em alguns casos, a gravidade dos sintomas da SAOS e o grau de alterações na PSG podem ter relação com a severidade da obesidade. Tanto crianças com obesidade, quanto crianças entre 5 e 12 anos não obesas, porém com rápido ganho de peso, podem desenvolver SAOS.<sup>13</sup>

A obesidade é um dos fatores de risco para SAOS mais comumente reconhecidos. A predisposição à SAOS nos pacientes obesos seria o resultado da redução do calibre nasofaríngeo secundário ao depósito de gordura nos tecidos das vias aéreas superiores associado à hipoventilação que acontece como resultado da redução da complacência da parede torácica.<sup>8</sup>

Aproximadamente dois terços dos pacientes adultos com apnéia do sono adequadamente documentada, são obesos (tem um peso corporal que excede o 120% do seu peso corporal ideal).<sup>8</sup> Por outro lado, alguns pacientes com transtornos respiratórios durante o sono não se encaixam estritamente na categoria de obesidade (BMI > 30 kg / m<sup>2</sup>). Entretanto, mesmo estes pacientes não obesos com SAOS, têm depósito excessivo de tecido adiposo na região ântero-lateral do pescoço e em direta relação com a via aérea, comparados por estudos de ressonância magnética com sujeitos controles com os mesmos índices de massa corporal (BMI).<sup>9</sup>

A **circunferência cervical** usada como índice de obesidade localizada, seria um valioso indicador nos transtornos respiratórios do sono, inclusive em pacientes não considerados obesos. Por outro lado, não podemos nos esquecer que os transtornos obstrutivos da via aérea superior não são constantes em todos os pacientes obesos.<sup>10</sup>

Em um estudo familiar, o paciente afetado com o transtorno respiratório do sono mais severo tinha obesidade moderada. Enquanto, todos os familiares afetados tinham BMI normais; o que sugere que a obesidade pode ter potencializado a severidade do transtorno, porém não constitui a base da agregação familiar observada.<sup>3</sup>

Os fatores genéticos podem ser de particular importância determinando a regulação da distribuição da gordura corporal na obesidade e a herança pode interferir em até 25% na variabilidade entre subtipos de obesos. O depósito de tecido adiposo

adquire notável relevância na patogenia da SAOS. Acumula-se em volta da via aérea registrada na obesidade localizada na região superior do corpo. Sendo este tipo de obesidade localizada no dorso e pescoço um fator de risco relativamente maior que a obesidade generalizada. Mesmo em pacientes não obesos com SAOS podem ter excesso regional de depósito de gordura, especialmente da região ânterolateral cervical.<sup>8</sup>

O resultado de estudos em gêmeos, sugere que aproximadamente 70% das variantes de obesidade na população, podem ser atribuídas a fatores genéticos. Muitos estudos sugerem que a herança da obesidade segue um padrão mendeliano recessivo. Embora, a análise de 220 famílias estudadas na França, tenha sugerido uma herança de fatores multigênicos, com co-dominância e efeitos sexo-idade específicos. Dados de estudos em diversas populações têm demonstrado que os efeitos genéticos podem manifestar-se de diferente forma em homens que em mulheres. Resultados particularmente interessantes, considerando a maior predisposição de homens a apresentar SAOS. Isto levaria a possibilidade de que genes sexo-específicos para obesidade possam explicar em parte as diferenças de apresentação em ambos sexo para SAOS.<sup>8</sup>

Os fatores genéticos que influem no metabolismo, termogênese, depósito de gordura e comportamento alimentar; e que estão associados com anomalias em funções autônomas, endócrinas e hipotalâmicas, contribuem significativamente para o desenvolvimento da obesidade.<sup>8</sup>

Os esforços recentes para identificar os genes envolvidos na distribuição da gordura corporal e tipo corporal, têm indicado como prováveis e possíveis candidatos a genes que se encontram no cromossomo 2p21 (os candidatos possíveis são proteína reguladora de glucoquinase, genes pro-opiomelanocortia); 6p23.3 (possivelmente gene fator de necrose tumoral); 20q12-q13.3 (adenosin-deaminase, melanocortin-3 receptor, human agouti homolog genes).<sup>8</sup>

Nos modelos experimentais em animais se identificaram numerosas mutações implicadas na obesidade em ratos, que envolvem os cromossomos 4(db), 6(ob), 7(tub e Ad), 8 (fat) e 2 9agouti). Estas mutações têm sido associadas a anomalias em proteínas que conduzem a distúrbios neuroendócrinos, incluindo hiperinsulinemia.<sup>8</sup>

Existe um crescente interesse no estudo da ventilação nos roedores geneticamente obesos com o fim de entender a correlação fisiológica da obesidade e, ao mesmo tempo estabelecer a possibilidade que um gene ou grupo de genes que possam determinar um número de traços relacionados. Por exemplo: na SAOS os genes que determinam a distribuição corporal de gordura, também podem influenciar na resistência à insulina, na mecânica torácica, no padrão da via aérea superior e nas respostas do controle ventilatório.<sup>8</sup>

### **Morfologia Facial**

A conformação crânio-facial é de fundamental importância na patogenia do OSAHS.

Sem entrar no capítulo das grandes malformações craniofaciais sindrômicas ou isoladas que cursam com transtornos respiratórios do sono, várias características craniofaciais ósseas e de partes moles predisõem a ocorrência de SAOS por redução do calibre das vias aéreas superiores, facilitando o colapso da via aérea superior durante o sono.<sup>8</sup>

A importância da determinação genética na morfologia crânio-facial tem sido demonstrada em numerosos estudos de famílias e de gêmeos, tanto como na posterior análise de modelos animais de malformações craniofaciais, sugerindo um número de genes como determinantes do desenvolvimento crânio-facial<sup>8</sup>. A herança parece explicar 40% da variabilidade das características faciais e dentárias associadas à má oclusão, de acordo com a revisão de Lundstrom<sup>14</sup>.

Resultados do estudo em gêmeos homozigotos e dizigóticos, sugerem uma forte influência genética na conformação crânio-facial. Fazendo estimativas da *hereditariedade* de algumas variáveis morfológicas craniofaciais, entre elas o Índice Cranial, (CI: Diâmetro cranial transverso/Diâmetro cranial ânteroposterior) aparece como uma variabilidade de *Alta Hereditariedade*, tanto para homens como para mulheres<sup>8</sup>.

Os membros de uma mesma família podem compartilhar semelhanças na conformação crânio-facial óssea e de partes moles. Nos pacientes com apnéias do sono prevalecem a retrognatia, os espaços aéreos superior e posterior de tamanho reduzido, e uma distância hióide-mandíbula aumentada por deslocamento inferior do hióide. Em vários estudos de familiares de pacientes com morte súbita infantil, têm-se achado relação entre predisposição familiar a transtornos obstrutivos da via aérea superior e anomalias cefalométricas.<sup>3</sup>

#### **Fatores cefalométricos de importância na SAOS**

- Diâmetros faríngeos reduzidos
- Redução do diâmetro ânteroposterior da base do crânio
- Redução do tamanho dos espaços aéreos posterior e superior
- Ângulo nariz-sela-base reduzido
- Deslocamento inferior do hióide
- Diâmetro vertical facial aumentado com aumento desproporcionado do segmento inferior
- Palato mole alongado
- Macroglosia
- Hipertrofia adenotonsilar
- Retrognatia, micrognatia, má oclusão, têm sido reportados menos constantemente.

Quanto aos fatores hereditários e grupos étnicos, Cakirer e cols.<sup>15</sup> estabeleceram a associação entre a forma cranial e facial e os índices de Apnéia e Hipopnéia, considerando parâmetros antropométricos e as diferenças em formas craniais estabelecidas pelo Índice Craniano (IC) e o Índice Facial (IF: distância Nariz-Queixo/ distância bizigomática) em dois grandes subgrupos raciais, brancos e afro-americanos. Baseados em seus achados, sugerem que o substrato anatômico subjacente para desenvolver SAOS é diferente para brancos e afro-americanos. Segundo suas observações, os sujeitos de raça branca têm uma maior tendência para braquicefalia, com dimensão biparietal maior que seu diâmetro ânteroposterior (occipito-frontal), que os sujeitos de raça negra com SAOS. Os indivíduos de ascendência afro-americana com SAOS, por sua parte, apresentam maior tendência a proporções dolicocefálicas, com diâmetro biparietal mais estreito e relativamente maiores diâmetros ântero-posteriores.

A face é construída sobre a base do crânio, enquanto a base do crânio forma o trajeto da via aérea. Por isto, as dimensões, angulações e características topográficas destas estruturas podem variar de acordo com a forma do crânio. Uma cabeça com tendência braquiocefálica resulta com estruturas ósseas de

proporções ântero-posteriores reduzidas e maior labilidade ao colapso. Enquanto em crânios com proporções de tendência dolicocefalia, a base do crânio é predominante em dimensão ânteroposterior e portanto os diâmetros ântero-posteriores da via aérea superior serão maiores. Parece evidente que os traços ósseos determinantes da forma e tamanho dos componentes esqueléticos da face e a via aérea superior possam ser relativamente mais importantes na raça branca, para o desenvolvimento da SAOS. Outros traços anatômicos, tais como a circunferência cervical e estruturas de tecidos moles como tamanho da língua, comprimento da úvula e do palato mole, podem ser fatores de risco para SAOS relativamente mais importantes entre os indivíduos afro-americanos.<sup>15</sup>

### **Controle ventilatório**

Muitos estudos estatísticos e de comparações de grupos têm se ocupado de mostrar a importância do controle ventilatório nos transtornos respiratórios do sono. Alguns deles tem aprofundado a pesquisa da influência da herança e a determinação genética destes transtornos do controle ventilatório e suas associações a outros fatores causais com predisposição familiar, como a obesidade, avaliando extensos grupos familiares dos sujeitos índices.

As anomalias no controle ventilatório, potencialmente hereditárias, podem predispor a apnéias obstrutivas ou centrais por diferentes mecanismos. O controle ventilatório central se encontra deprimido durante o sono, porém o nível de ativação dos músculos da via aérea está reduzida em um grau maior que a dos músculos torácicos. Um desequilíbrio entre o efeito dilatador da via aérea na contração dos músculos da via aérea superior e o efeito constrictor da pressão negativa intratorácica, pode levar ao colapso da via aérea superior. Por outro lado, as alterações no mecanismo ventilatório também podem precipitar apnéias promovendo instabilidade no controle ventilatório e subseqüentemente, respiração periódica. Neste sentido, a instabilidade do controle ventilatório pode ser resultado, tanto das respostas aumentadas ou diminuídas à hipercapnia ou hipoxia. Além disso, as respostas reduzidas à estimulação química ou mecânica podem prolongar a duração das apnéias devido à falha no despertar, em resposta ao episódio obstrutivo.<sup>7,8</sup>

As anomalias no controle ventilatório, como por exemplo níveis inadequados de ventilação em resposta à hipercapnia e hipóxia têm sido postuladas previamente como fatores contribuintes na patogênese das desordens respiratórias durante o sono. As respostas aumentadas à hipercapnia podem contribuir com instabilidade do controle ventilatório e à periodicidade respiratória e obstrução da via aérea superior. As respostas alteradas ou diminuídas podem precipitar a oclusão das VAS ao provocar um desequilíbrio entre a ativação dos músculos das vias aéreas superiores e o diafragma.<sup>3</sup>

Há necessidade de serem indicados alguns dados controversos em referência à potencial relação causal entre o mecanismo respiratório durante a vigília e as apnéias noturnas. Em geral, os indivíduos com apnéias do sono associados à obesidade, têm respostas alteradas à hipoxemia e hipercapnia. Embora, alguns destes indivíduos melhorem suas respostas ventilatórias com a melhora da hipoxemia noturna e a fragmentação do sono, por uso do CPAP ou pela implementação de uma traqueostomia.

Por outro lado, tem quem sugira que o mecanismo respiratório alterado é comum

em pacientes hipercápnicos com apnéias noturnas, porém alguns sujeitos eucápnicos com apnéias do sono podem NÃO ter alterações detectáveis em seu controle respiratório na vigília. Por isso, considerando as evidências dos diferentes grupos de trabalho, seria provável lembrar que a SAOS é uma desordem heterogênea, e as respostas ventilatórias podem variar entre subgrupos de pacientes.

A anomalia mais consistente encontrada entre os 10 membros da família analisada no estudo familiar de El Bayadi e col.<sup>3</sup> foi uma **depressão acentuada nas respostas ventilatórias à hipóxia progressiva**. Isto foi observado em *todos os familiares estudados*, sendo mais profunda no caso índice em quem as respostas ventilatórias **decaíam** com o aumento da hipóxia. Esta resposta diminuída à hipóxia, não era atribuível a limitação mecânica porque nenhum dos familiares era obeso e apresentaram resultados normais em espirometria.

A diminuição das respostas ventilatórias à hipóxia pode-se registrar na hipoxemia crônica, como se observa nos habitantes de alturas e em sujeitos com cardiopatias cianóticas congênitas. Pode ser mediada por alterações ou adaptações nos quimiorreceptores.<sup>7,3</sup>

A fragmentação do sono *per se* também pode contribuir com falhas reversíveis no controle ventilatório por depressão dos quimiorreceptores. A privação experimental do sono tem sido responsabilizada pelo incremento do Índice de Apnéias e Hipopnéias em roncadores, possivelmente em relação ao efeito adverso desta situação no controle respiratório.<sup>11</sup> É possível que as alterações achadas nas respostas à hipóxia em todos os familiares estudados sejam mais um *resultado* que uma *causa* do transtorno do sono.<sup>3</sup>

Considerando as similaridades achadas no controle ventilatório entre os familiares de atletas de resistência e em gêmeos homozigóticos em múltiplos estudos que referem um transtorno genético nas respostas à hipóxia em famílias com EPOC e hipoventilação e em familiares de sujeitos com hipoventilação idiopática, estes autores concluem que as anomalias nas respostas ventilatórias à hipóxia, nesta família, sugerem que poderia existir uma *determinação genética para a quimiosensibilidade à hipóxia, em associação com a Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono*.<sup>7</sup>

A associação de quimiosensibilidade alterada e SAOS não seria diretamente a causa. A depressão nas respostas à hipóxia poderia revelar e, em ocasiões, ocorrer em associação a outros transtornos do controle respiratório neuromuscular que provocariam a alteração do calibre da via aérea superior, tal como se registra no exemplo a seguir. Uma ventilação inadequada em resposta a resistência respiratória aumentada, pode predispor ao colapso da via aérea superior durante o sono.<sup>3</sup>

A observação conclusiva é que as respostas deprimidas à hipóxia seriam a alteração do controle ventilatório de predisposição genética de maior frequência de apresentação nesta síndrome. As diferenças na severidade de apresentação do transtorno entre os membros da família sugerem que outros fatores, como obesidade moderada, palato mole alongado e outros fatores anatômicos interatuam para incrementar a expressividade do transtorno respiratório do sono em indivíduos geneticamente predispostos.<sup>3</sup>

Em estudos posteriores deste grupo de investigadores, esta vez comparando grupos selecionados de pacientes de 13 famílias com vários membros afetados da SAOS e 9 famílias sem transtornos respiratórios do sono, encontraram-se respostas diminuídas, hipóxia e impedâncias respiratórias aumentadas em sobrecarga, nos indivíduos das famílias com vários membros afetados. Seriam claras evidências



que sugerem uma *susceptibilidade genética* a apresentar transtornos respiratórios do sono, que estaria vinculada a déficit no mecanismo de controle ventilatório e a regulação do calibre da via aérea.<sup>12</sup>

Concretamente os achados conduzem a sugerir que **na SAOS do tipo familiar, a quimiorregulação anormal tem um papel importante**. A quimiosensibilidade alterada pode contribuir para prolongar a duração das apnéias, e/ou a multiplicar o número de apnéias durante o sono.

A agregação familiar dos transtornos de apnéias do sono estaria baseada em anormalidades herdadas do mecanismo de controle ventilatório, relacionadas à sua quimiorregulação, especificamente nas respostas ventilatórias à hipóxia.<sup>12</sup>

### Referências bibliográficas

- 1- Strohl KP, Saunders NA, Feldman NT, Hallet M: Obstructive sleep apnea in family members. *N Engl J Med* 1978; 299: 969-973.
- 2- Wittig Rm, Zorik FJ, Rohers TA Familial childhood sleep apnea. *Henry Ford Hosp Med J* 1988; 36: 13-15
- 3- El-Bayadi S, Millman RP, Tishler PV A family Study of sleep apnea: anatomic and physiologic interactions. *CHEST* 1990; 98: 554-559.
- 4- Jennum P, Hein HO, Suadicani P. Snoring, family history, and genetic markers in men: The Copenhagen Male Study. *CHEST* 1995; 107: 1289-1293
- 5- Pillar G, lavie P. Assesment of the role of inheritance in sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 688-691
- 6- Redline S, Tishler PV, Tosteson TD The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 682-687. (“Cleveland Study”)
- 7- Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, Carskadon MA, Millman R. Studies of the genetics of obstructive sleep apnea: familial aggregation of symptoms associated with sleep related breathing disturbances. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 440-444
- 8- Redline, S., Tishler, P., Strohl, K. The genetics of the obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. In: Allan I. Pack edit. *Sleep Apnea, pathogenesis, diagnosis and treatment*. 2002: 235-264. (LIBRO)
- 9- Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, sellar Rj . Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared to that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 280-283
- 10- Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, Powell N, Stoohs R. Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *CHEST* 1995; 107: 1545-1551.
- 11- Redline, S., Tishler, P., Schluchter, M. et al. Risk Factors for sleep-disordered Breathing in children. *Am Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1527-1532.
- 12- Redline, S., Leitner, J., Arnold, J., Tishler, P.V., Altose, M. Ventilatory-control Abnormalities in Familial Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care*, 1997; 156: 155-160.
- 13- Bower, Ch., Gungor, A. Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: de Jong, A., Kuppersmith, R. edit. *Update on the Pediatric Airway*, Otolaryngologic Clinic of North America 2000; 33,1: 49-75.
- 14- Lundstrom, A. Nature vs. nurture in dentofacial variation. *Eur J Orthod* 1984; 6:77-91
- 15- Cakirer, B., Hans, M.G., Graham, G., Aylor, J., Tishler, P.V. and Redline, S. The relationship Between Craniofacial Morphology and Obstructive Sleep Apnea in Whites and in African-Americans. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001; 163:947-950.