

Artigo de Revisão

Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia*

Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome

Andrea Barral Martins¹, Sérgio Tufik², Sonia Maria Guimaraes Pereira Togeiro Moura³

Resumo

A fisiopatogenia da apnéia obstrutiva do sono é multifatorial. O sexo, a obesidade, os fatores genéticos, anatômicos e hormonais e o controle da ventilação interagem diversamente na fisiopatogenia e expressão clínica da doença. A obesidade é o principal fator de risco, sendo a elevação do índice de massa corpórea, da gordura visceral e da circunferência do pescoço, fortes preditores de sua ocorrência. A progesterona, por aumentar a atividade dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores, tem papel protetor nas mulheres antes da menopausa, justificando a maior prevalência da doença na pós-menopausa, no sexo masculino e na síndrome dos ovários policísticos. Evidências apontam para o fato de que o aumento da idade promove diminuição do tônus muscular, com redução da luz das vias aéreas superiores. O dismorfismo crânio-facial, como na retrognatia ou micrognatia, está associado ao posicionamento posterior da língua, e pode resultar em estreitamento da luz das vias aéreas superiores. Finalmente, comando ventilatório reduzido tem sido detectado em pacientes com síndrome de apnéia obstrutiva do sono e hipercapnia.

Descritores: Apnéia do sono tipo obstrutiva/fisiopatologia; Índice de massa corporal; Obesidade.

Abstract

The physiopathology of obstructive sleep apnea syndrome is multifactorial. Gender and obesity status, as well as genetic, anatomic, and hormonal factors, together with ventilatory drive, interact in a diverse manner in the physiopathology and clinical expression of the disease. Obesity is the main risk factor, since increases in body mass index, visceral fat, and neck circumference are strong predictors of the disease. Progesterone increases the activity of the upper airway dilator muscles and therefore plays a protective role in premenopausal women. This explains the fact that the prevalence of the disease is higher in postmenopausal patients, in patients with polycystic ovary syndrome, as well as in males. Evidence supports the fact that, as individuals grow older, there is a decrease in muscle tonus, with a consequent reduction in the dimensions of the upper airway lumen. Craniofacial anomalies, such as in retrognathia or micrognathia, are accompanied by posterior positioning of the tongue and can result in narrowing of the upper airway lumen. Finally, decreased ventilatory drive has been detected in patients with obstructive sleep apnea syndrome and hypercapnia.

Keywords: Sleep apnea obstructive/physiopathology; Body mass index; Obesity.

* Trabalho realizado na Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

1. Pós-Graduanda em Medicina do Sono da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

2. Professor Titular da Disciplina de Biologia e Medicina do Sono da Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

3. Doutora em Pneumologia. Responsável pelo Curso de Especialização em Medicina do Sono - Disciplina de Biologia e Medicina do Sono - UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.

Endereço para correspondência: Sônia Maria G. P. Togeiro. Rua Napoleão de Barros, 1.113, Vila Clementino, CEP 04024-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel 55 11 5083-7664. E-mail: sonia@psicobio.epm.br

Recebido para publicação em 5/9/05. Aprovado em 7/4/06.

Introdução

Esta revisão propõe-se a analisar os principais artigos da literatura referentes à fisiopatogenia da síndrome de apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS). Abordamos o conceito da doença e a influência do sono na respiração, assim como a interação dos fatores anatômicos, funcionais, genéticos e neurais na sua gênese.

Conceito

A SAHOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono. O fluxo aéreo é diminuído na hipopnéia ou completamente interrompido na apnéia, a despeito do esforço inspiratório. A falta de ventilação alveolar adequada geralmente resulta em dessaturação da oxihemoglobina e, em casos de eventos prolongados, em aumento progressivo da pressão parcial de gás carbônico no sangue arterial (PaCO_2). Esses eventos respiratórios são normalmente interrompidos por microdespertares. De acordo com os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono, para o diagnóstico de SAHOS é necessário que sejam preenchidos os seguintes critérios:⁽¹⁾ sonolência diurna excessiva não explicada por outros fatores ou no mínimo dois dos seguintes sintomas, também não explicados por outros fatores - engasgos durante o sono, despertares recorrentes, sono não reparador, fadiga diurna ou dificuldade de concentração; monitorização polissonográfica durante a noite mostrando cinco ou mais eventos respiratórios obstrutivos por hora de sono. Estes eventos podem ser indistintamente apnéias, hipopnéias ou esforço respiratório relacionado ao despertar.

Anatomia

As VAS são divididas em quatro subsegmentos anatômicos, que são: nasofaringe, entre as narinas e o palato duro; velofaringe ou orofaringe retro-palatal, entre o palato duro e o palato mole; orofaringe, que se estende do palato mole até a epiglote; e hipofaringe, que se estende da base da língua até a laringe.

A porção colapsável da faringe compreende os três últimos subsegmentos. A ausência de ossos ou cartilagens nestes segmentos faz com que a sua luz se mantenha pérvia por ação de músculos, os quais ativamente constroem e dilatam o lúmen da via

aérea superior.⁽²⁾ Estruturas de tecido mole formam as paredes da via aérea superior, incluindo as amígdalas, palato mole, úvula, língua e parede lateral da faringe. As principais estruturas ósseas cranio-faciais que determinam o tamanho da via aérea são a mandíbula e o osso hióide. Acredita-se que seja nestas estruturas que os músculos e os tecidos moles se sustentem.⁽²⁾

A medida da área transversa dos vários segmentos das VAS pode ser feita de diversas maneiras, entre elas: a reflexão acústica, a tomografia convencional ou de alta resolução e a ressonância nuclear magnética. Estudos utilizando essas várias técnicas mostraram uma grande diversidade nos valores obtidos. Essa ampla diferença de achados pode ser justificada pela variabilidade individual, mas também por diferentes locais de medida.⁽²⁾ Há um consenso de que o menor calibre das VAS durante a vigília é encontrado na orofaringe retro-palatal, o que faz deste ponto um local potencial para seu colapso durante o sono.⁽²⁾ No entanto, sabe-se que a obstrução pode ocorrer em qualquer dos quatro subsegmentos, de forma simultânea ou seqüencial.

Respiração E Sono

A ventilação pulmonar é controlada por dois sistemas: um automático, localizado no tronco cerebral e outro voluntário, no córtex cerebral. Os quimiorreceptores centrais são sensíveis a variações do pH; o aumento do gás carbônico reduz o pH, estimulando-os. Os quimiorreceptores periféricos são sensíveis à diminuição da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e do pH. Esses quimiorreceptores estimulam os centros respiratórios localizados no tronco cerebral, controlando a ventilação de forma automática ou metabólica. O controle voluntário é capaz de dominar a função do tronco cerebral, dentro de certos limites. Por exemplo, podemos diminuir a PaCO_2 por hiperventilação voluntária. No entanto, a hipoventilação é mais difícil, já que a interrupção da ventilação é limitada por fatores metabólicos.⁽³⁾

O aumento da PaCO_2 estimula o centro respiratório e aumenta a ventilação. A hipercapnia ativa os músculos dilatadores das VAS e diminui sua colapsabilidade por aumentar a tensão das paredes das VAS.⁽⁴⁾

Durante o sono, o único sistema de controle respiratório que está atuando é o automático.

Dessa forma, durante o sono a respiração depende de fatores metabólicos e da ativação de quimiorreceptores centrais e periféricos. O sono reduz a sensibilidade dos quimiorreceptores, desativa neurônios bulbares e diminui a atividade motora geral, ou seja, ocorre um relaxamento dos músculos incluindo os das VAS. Esses fenômenos são bem tolerados por pessoas normais, mas em alguns indivíduos podem predispor a distúrbios respiratórios.

Alguns pacientes com SAHOS apresentam hipoxemia crônica, a qual pode afetar a síntese e a atividade de diversos neurotransmissores, alterando, assim, a função de quimiorreceptores centrais e periféricos responsáveis pelo controle ventilatório. Acredita-se que as alterações decorrentes de distúrbios do sono se perpetuam durante a vigília.^(5,6) Pacientes com SAHOS e hipercapnia apresentam uma menor resposta ventilatória à hipercapnia, mesmo durante a vigília. No entanto, quando tratados com pressão positiva contínua nasal demonstram um aumento da resposta ventilatória diurna à hipercapnia e à hipoxemia, melhorando a troca gasosa diurna.⁽⁶⁾ Por outro lado, em pacientes com SAHOS e normocapnia o comando ventilatório encontra-se dentro dos parâmetros da normalidade.

As alterações que ocorrem na ventilação durante o sono dependem das fases do sono.⁽⁷⁾ Nos estágios 3 e 4, a ventilação é extremamente regular, sem alteração do volume corrente e da frequência respiratória. Em um indivíduo normal, não ocorrem apnéias no sono de ondas lentas. No sono *Rapid Eye Moviment* (REM), a ventilação torna-se irregular, com volume corrente e frequência respiratória variáveis, há perda do tônus da musculatura das VAS em relação ao sono *Non Rapid Eye Moviment* (NREM) e em certos momentos o limiar para despertar pode estar elevado. Dessa forma, o sono REM é o momento de maior risco para os pacientes com apnéia do sono, com eventos graves e longos.^(2,7) As apnéias e hipopnéias ocorrem com frequência máxima durante o sono REM e nos estágios 1 e 2 do sono NREM.⁽⁷⁾ Ocasionalmente a apnéia pode ser mais freqüente no sono NREM do que no sono REM, mas ainda assim as que ocorrem no REM são as mais graves e duradouras.⁽²⁾

Numa respiração tranqüila, os pulmões são ativamente insuflados através da contração do diafragma, dos músculos intercostais externos e dos músculos acessórios da inspiração. Nesse processo outros músculos desempenham um pequeno papel. São

eles: os músculos das asas do nariz que promovem a abertura das narinas e pequenos músculos do pescoço e cabeça, ou seja, os músculos das VAS (laringe e faringe).^(3,7) A ativação coordenada desses músculos mantém permeáveis os segmentos da via aérea propensos à oclusão. Uma onda de ativação inicia-se no músculo da asa do nariz e desloca-se caudalmente, precedendo a inspiração. Se a atividade dos músculos das VAS for descoordenada ou diminuída, a pressão negativa gerada pela contração do diafragma poderá superar a força de suporte dos músculos abdutores da faringe e ocasionar oclusão ou subocclusão da faringe.⁽⁷⁾

Na obstrução extratorácica variável das VAS, existe uma tendência ao colapso durante a inspiração, enquanto que na expiração permanece patente.⁽⁸⁾

Dessa forma, considerando as VAS como uma estrutura extratorácica, o momento mais crítico do ciclo respiratório para colapso seria a inspiração. No entanto, em pacientes com SAHOS, ao fim da expiração ocorre uma redução acentuada do calibre das VAS, devendo esse período ser também considerado crítico.⁽⁹⁾

A pressão intratorácica negativa é transmitida para as VAS durante a inspiração, promovendo uma redução da área transversa da faringe.⁽²⁾ A permeabilidade das VAS é mantida através do balanço entre a pressão intratorácica e a força abduutora da musculatura da faringe.⁽²⁾ Em indivíduos normais, durante a vigília o tamanho das VAS permanece praticamente constante durante toda a inspiração e atinge o mínimo durante o fim da expiração. A inspiração é o período da ventilação em que os músculos dilatadores da faringe mais atuam para mantê-la pérvia. Acredita-se que as VAS sejam mais complacentes e mais fáceis de colapsar em pacientes com SAHOS, por isso os músculos dilatadores têm atividade aumentada durante a vigília, ocorrendo uma diminuição durante o sono.⁽⁹⁾ Em indivíduos normais é necessária uma pressão intratorácica muito negativa para as VAS colabarem, enquanto que em pacientes com SAHOS o colapso ocorre com pressões pouco negativas ou até mesmo positivas.^(2,9)

Fisiopatogenia

Idade

O efeito da idade na prevalência da SAHOS na população geral merece ser melhor esclarecido.

Estudos de prevalência específicos para a idade foram realizados com homens e mulheres, dos 20 aos 100 anos, separados em grupos. Nas mulheres a idade de maior prevalência foi acima dos 65 anos, enquanto que nos homens foi no grupo etário dos 45 aos 64 anos.^(10,11) Quando a prevalência foi avaliada estratificando-se a amostra por décadas, observou-se um pico entre 60 e 69 anos nas mulheres e entre 50 e 59 anos nos homens.^(10,11) Quanto à gravidade, um estudo mostra que a SAHOS em idosos é menos grave que nos jovens, sugerindo que o critério diagnóstico deve ser ajustado pela idade.⁽¹¹⁾

Existe uma correlação positiva entre idade, obesidade e circunferência do pescoço, ou seja, com o avançar da idade aumentam o peso e o tamanho da circunferência do pescoço, que são fatores de risco para a apnéia.⁽¹²⁾ Existem dados controversos sobre a atividade da musculatura dilatadora da faringe com o avançar da idade. Alguns trabalhos mostram semelhanças entre jovens e idosos, durante o sono e a vigília, enquanto que estudos mais recentes demonstram que a ação da musculatura fica diminuída nos idosos.⁽²⁾ Alguns autores mostraram que o calibre das VAS diminui com o avançar da idade tanto em homens quanto em mulheres.⁽¹²⁾

Nas mulheres, a idade avançada tem também outro fator de risco muito importante, o climatério.⁽¹⁰⁾

Sexo

A prevalência da apnéia do sono é maior em homens do que em mulheres. Usando-se critérios clínicos e polissonográficos, a relação encontrada foi de 1,2% de mulheres para 3,9% de homens.⁽¹⁰⁾ A maioria das estimativas mostra que a relação homem/mulher varia entre 2:1 e 4:1.⁽¹⁰⁾

Mulheres no climatério apresentam prevalência de apnéia maior que as mulheres em pré-menopausa, mas ainda assim significativamente menor que a prevalência nos homens, quando controlados para idade e índice de massa corpórea (IMC). A terapia de reposição hormonal, para mulheres em pós-menopausa, parece estar associada a menor prevalência de apnéia. Essa terapia iguala a prevalência de apnéia das em pós com as em pré-menopausa.⁽¹⁰⁾ Alguns autores mostraram que mulheres em pré-menopausa e em pós-menopausa em uso de terapia de reposição hormonal, que apresentavam SAHOS, eram em 100% dos casos obesas (IMC > 32,3 kg/m²). Já as em pós-menopausa sem

terapia de reposição hormonal tinham prevalência de obesidade similar à dos homens de mesma idade (49,4% x 42,1%).⁽¹⁰⁾ Isso confirma, mais uma vez, que a idade avançada, obesidade e menopausa são fatores de risco para apnéia.

Uma outra diferença entre os sexos é quanto ao tônus do músculo genioglossos. Acredita-se que ele é maior nas mulheres, sugerindo um mecanismo de defesa para manutenção da permeabilidade das VAS. Dessa forma, quando deitados na posição de decúbito dorsal, os homens têm uma maior redução da luz das VAS do que as mulheres. Uma outra situação que corrobora essa hipótese é que quando há aumento da circunferência do pescoço, por acúmulo de gordura, as mulheres mantêm o diâmetro transversal das VAS maior que o dos homens, sugerindo, mais uma vez, que elas apresentam um melhor mecanismo de defesa.⁽¹²⁾

Postura e gravidade

A forma e o tamanho das VAS dependem das posições das estruturas do tecido mole (palato, úvula, língua e parede da faringe), as quais podem ser influenciadas pela gravidade. No decúbito dorsal, a língua e o palato mole projetam-se posteriormente reduzindo a área da orofaringe.⁽²⁾ Alguns autores realizaram um estudo antropométrico das VAS, usando a técnica de reflexão acústica. A avaliação foi feita durante a vigília e com indivíduos dos diferentes sexos, sentados e em decúbito dorsal. Não houve diferença estatística entre os sexos, considerando áreas e volumes das VAS na posição de decúbito dorsal. No entanto, os homens tiveram mudanças mais importantes nas VAS quando deitados do que as mulheres. Na posição sentada, eles apresentaram maior área faríngea máxima, maior junção orofaríngea e maior área de secção transversal da junção orofaríngea para a glote.⁽¹²⁾

Fatores anatômicos

Alterações na anatomia externa da cabeça e pescoço podem ser fatores de risco para desenvolvimento da SAHOS, independentemente da obesidade. O dismorfismo craniofacial pode envolver um atraso no desenvolvimento da mandíbula, produzindo uma retroposição mandibular. Essa micrognatia ou hipoplasia mandibular é associada com o posicionamento posterior da base da língua, o que estreita as VAS.^(9,13) Também é comum a presença

de palato ogival em pessoas com SAHOS porque a posição posterior da língua pode forçar os processos palatinos laterais a se expandirem sobre a língua, erroneamente posicionada, antes da fusão na linha média.⁽¹³⁾ No modelo morfométrico de Kushida, considera-se além da medida da altura do palato, o *overjet*, ou seja, a distância horizontal, ântero-posterior, dos incisivos superiores para os inferiores, assim como a distância entre os segundos molares maxilares e mandibulares (em milímetros). Essas medidas seriam indicadoras de uma cavidade oral pequena, com possível estreitamento das VAS e predisposição a SAHOS. Essas alterações ocorrem independentemente do peso do paciente, justificando a presença de SAHOS em pessoas magras.

As VAS em pessoas normais apresentam diâmetro lateral maior do que o diâmetro ântero-posterior. Em pacientes com SAHOS ocorre o inverso: o diâmetro lateral torna-se menor que o ântero-posterior, o que corresponde a um estreitamento num ponto crítico, que é a região retropalatal. As estruturas que podem causar esse efeito são as paredes laterais da faringe e a gordura lateral da faringe.^(2,14) As paredes laterais da faringe são mais espessas em pacientes com SAHOS. Este achado levou alguns autores a concluir que o espessamento das paredes laterais da faringe, ao invés do tamanho da língua, das amígdalas e do palato mole, é o principal fator anatômico causador do estreitamento das VAS em pacientes com SAHOS. Contudo, a explicação para o espessamento das paredes laterais é desconhecida. Especula-se sobre a existência de um aumento na massa muscular das paredes laterais relacionado ao ganho de peso ou “exercício respiratório” que ocorre na apnéia, ou até mesmo uma dobra na parede da faringe (a qual poderia ser desfeita com o uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas).

Gordura corporal

A obesidade é um importante fator patogênico da apnéia.^(1,2,9,12,15,16) Aproximadamente 70% dos pacientes com SAHOS são obesos e a obesidade é o único fator de risco de importância que é reversível.⁽¹⁶⁾ Avaliamos essa variável através do IMC e classificamos o grau de obesidade: IMC > 25 já é obesidade tipo 1.⁽¹⁷⁾ Alguns autores fixaram o ponto de corte do IMC > 30, como risco para apnéia obstrutiva.⁽¹⁶⁾

Outros estudos têm demonstrado que a obesidade central, refletida pela relação entre cintura e quadril é um preditor semelhante ou até melhor que o IMC para a apnéia, e que a correlação entre circunferência abdominal e circunferência do pescoço é um fator muito importante, sustentando a idéia de que a apnéia é estreitamente relacionada à obesidade central.⁽¹⁵⁾ Os índices de circunferência corpórea identificam pessoas com padrão de obesidade central, as quais estão sob maior risco de problemas relacionados à obesidade, independentemente do IMC.⁽¹⁸⁾ A obesidade central ou visceral tem sido associada mais freqüentemente à apnéia do que as outras formas de obesidade.⁽¹⁹⁾ Alguns autores analisaram a distribuição de gordura corporal através de ressonância nuclear magnética do pescoço e abdômen em pacientes com suspeita clínica de apnéia. Os resultados mostraram correlação significativa entre apnéia e a quantidade de gordura intra-abdominal, relação limítrofe com a gordura abdominal subcutânea e nenhuma relação com a gordura parafaríngea ou gordura subcutânea da região do pescoço.⁽¹⁹⁾

A circunferência abdominal é medida à altura da cicatriz umbilical, em ortostase, e ao final da expiração. A obesidade abdominal é constatada quando achamos um valor >94 cm nos homens e >80 cm nas mulheres, o que significa um marcador de risco. Valores >102 cm nos homens e >88 cm nas mulheres identificam alto risco de hipertensão arterial, dislipidemia, *diabetes mellitus* e doença cardiovascular.⁽²⁰⁾

A circunferência do pescoço é um fator predisponente para SAHOS.⁽⁹⁾ Em um estudo estimou-se o ponto de corte em 40 cm e mais tarde outros autores identificaram o local da medida como sendo a membrana crico-tireóidea.^(12,15) Presume-se que a deposição aumentada de gordura ou de tecido mole na região do pescoço ou adjacente às VAS seja responsável pela apnéia em obesos.^(15,19) Uma grande circunferência do pescoço provavelmente reflete maior deposição de gordura e tecido mole, sendo mais significativamente associada a apnéia.⁽¹⁹⁾ Acromegalia, síndrome de Down, hipotireoidismo, síndromes genéticas e doenças de depósito (mucopolissacaridoses e amiloidose), entre outras condições, podem promover um estreitamento das VAS, predispondo à apnéia.

A leptina é um hormônio antiobesidade, predominantemente produzida pelo tecido gorduroso

branco.⁽¹⁸⁾ Níveis elevados de leptina correlacionam-se com índices de adiposidade, incluindo IMC e porcentagem de gordura corpórea.⁽¹⁵⁾ A leptina liga-se a receptores específicos no hipotálamo e altera a expressão de neuropeptídeos que regulam funções neuroendócrinas, como ingesta calórica e gasto energético.⁽¹⁸⁾ Uma grande porcentagem de obesos tem elevados níveis de leptina circulante, indicando que, em muitas circunstâncias, obesidade é um estado de resistência à leptina. É possível que defeitos em receptores ou pós-receptores sejam os responsáveis pela resistência à leptina em obesos.^(16,18,19) Estudos sugerem que tanto a obesidade quanto a apnéia obstrutiva estão relacionadas à resistência mencionada.

Hormônios femininos e masculinos

Existe alguma evidência de que o *status* hormonal pode influenciar a atividade dilatadora dos músculos da VAS. Mulheres em pré-menopausa têm grande atividade da musculatura do genioglossa, quando comparadas com mulheres em pós-menopausa e homens da mesma idade. Acredita-se, então, que a progesterona pode ter um papel protetor da apnéia antes da menopausa.⁽¹⁰⁾ O maior nível de progesterona ocorre na fase lútea do ciclo menstrual, e nesse período as mulheres experimentam um aumento no comando ventilatório, evidenciando uma das funções desse hormônio. Progesterona exógena tem sido associada a uma pequena, mas definitiva, melhora na ventilação durante o sono de homens e mulheres com apnéia. Outro hormônio também importante é o estrogênio, e a sua administração está associada à diminuição plasmática de interleucina 6, a qual está elevada em pacientes com apnéia.⁽¹⁰⁾ Portanto, mulheres em pós-menopausa em uso de terapia de reposição hormonal (progesterona e estrogênio) têm menor prevalência de SAHOS, pois possuem dois mecanismos protetores.

Por outro lado, a administração exógena de testosterona em mulheres e homens saudáveis induz apnéias sem aumentar o peso, pois tem sido associada a uma maior colapsibilidade das VAS.^(10,21,22) Acredita-se que níveis elevados de andrógenos podem alterar a composição da gordura corpórea e levar a maior depósito de tecido mole na faringe, podendo atuar também sobre os músculos dilatadores da faringe, relaxando-os.⁽²¹⁾ A apnéia é resolvida após a retirada exógena do hormônio ou,

em casos de tumores produtores de testosterona, com a sua ressecção.⁽¹⁰⁾

Outro importante papel da testosterona dá-se a nível central, nos quimiorreceptores centrais controladores da ventilação.⁽²²⁾ Quando hiperventilamos voluntariamente ou em situações de elevada altitude (tentativa de captar mais oxigênio num ar rarefeito), o nível de PaCO₂ baixa no sangue e os quimiorreceptores centrais entendem que não é mais necessário ventilar, provocando dessa forma uma apnéia central. O menor nível de PaCO₂ capaz de provocar apnéia central varia individualmente. No entanto, sabemos que o limiar para apnéia hipocápica é menor nas mulheres do que nos homens, ou seja, as mulheres suportam um valor de PaCO₂ muito menor que os homens, sem desenvolverem apnéia central. Conquanto o exato papel da testosterona nos quimiorreceptores centrais seja desconhecido, uma hipótese é que ela aumente a sensibilidade dos quimiorreceptores a mínimas variações da PaCO₂.⁽²²⁾

Alguns autores realizaram um estudo com oito mulheres em pré-menopausa, às quais administraram testosterona e evidenciaram elevação do limiar hipocápnico e facilitação para o desenvolvimento de apnéia central quando alterações ventilatórias eram provocadas durante o sono NREM. O mecanismo de atuação da testosterona foi relacionado com o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores centrais, pois não houve tempo suficiente para o desenvolvimento de alterações anatômicas nas VAS.⁽²²⁾

A síndrome do ovário policístico (SOP) é o distúrbio endócrino mais comum em mulheres antes da menopausa. Alguns autores compararam dezoito jovens obesas com SOP com dezoito jovens saudáveis, pareadas por peso e idade e concluíram que as jovens do primeiro grupo têm uma chance significativamente maior de desenvolver apnéia do que as do grupo controle.⁽²¹⁾

Outro estudo, realizado com 53 mulheres com SOP comparadas com um grupo controle, mostrou uma prevalência de apnéia muito maior no grupo da SOP, com uma relação de 30:1. Concluiu também que mesmo as mulheres em pré-menopausa não obesas, mas com SOP, apresentam uma maior prevalência de apnéia.⁽²³⁾ O uso de contraceptivos orais parece proteger as mulheres com SOP do desenvolvimento de SAHOS.⁽²³⁾ Existem estudos mostrando que mulheres com SAHOS têm maior

nível de hormônios androgênicos circulantes do que grupos controles pareados para idade e peso.⁽²¹⁾

Assim, mulheres com diagnóstico de SOP devem ser criteriosamente investigadas para sinais e sintomas relacionados aos distúrbios respiratórios do sono. Concluímos então que, em relação à apnéia do sono, os hormônios femininos são protetores e os masculinos são maléficos.

Fatores genéticos

A agregação familiar para SAHOS tem sido demonstrada através de famílias com diversos membros afetados. Fatores genéticos relacionados com a estrutura craniofacial, a distribuição de gordura corpórea, o controle neural das VAS e o comando central da respiração interagem para produzir o fenótipo da síndrome.⁽²⁴⁾ Portanto, membros da mesma família que compartilham dessas características genéticas podem apresentar esse distúrbio respiratório. A prevalência de SAHOS

em parentes de primeiro grau de pacientes com SAHOS definida varia de 22% a 84% nos diversos estudos. Sendo assim é bastante evidente a importância de se investigar a história familiar na avaliação dos pacientes.⁽²⁵⁾

A literatura sugere que fatores étnicos têm importante valor na investigação de indivíduos com SAHOS, pois existem diferenças cefalométricas que podem influenciar na patogênese da doença. Um estudo recente sugere a medida antropométrica da cabeça como importante critério para avaliar a suscetibilidade para SAHOS.⁽²⁶⁾ Genes específicos responsáveis pelo desenvolvimento da SAHOS ainda não foram identificados.

Conclusão

A SAHOS é uma doença prevalente com expressão clínica variável, em que fatores anatômicos, funcionais, neurais e genéticos interagem na sua gênese (Quadro 1).

Quadro 1 – Mecanismos envolvidos na gênese da síndrome da apnéia obstrutiva do sono.

Idade	Acredita-se que com o avançar da idade, a ação da musculatura das VAS está diminuída.
Sexo	Prevalência em homens > mulheres. As mulheres têm um maior tônus do músculo genioglossa, o que pode ser considerado um mecanismo de defesa para manutenção da permeabilidade das VAS.
Hormônios	Estrogênio e progesterona promovem a manutenção da permeabilidade das VAS, através da melhora do tônus da musculatura, assim como do aumento do comando ventilatório. Os androgênicos propiciam um maior depósito de gordura e relaxamento dos músculos dilatadores da faringe. A síndrome dos ovários policísticos caracteriza-se por maior nível de androgênicos circulantes, portanto maior risco de apnéia. O climatério aumenta a chance de ocorrência de apnéia.
Fatores anatômicos	Micrognatia ou hipoplasia de mandíbula estão associadas a posicionamento posterior da base da língua, com estreitamento das VAS. Espessamento das paredes laterais da faringe também causa estreitamento das VAS.
Fatores genéticos	Alguns fatores de risco podem ser herdados, como estrutura craniofacial, distribuição de gordura corpórea, controle neural das VAS e comando central da respiração.
Postura e gravidade	O decúbito dorsal promove o posicionamento posterior da língua e do palato mole reduzindo a área da orofaringe.
Gordura corporal	IMC elevado. Obesidade central ou visceral é muito importante. Fatores predisponentes: circunferência abdominal, homens >94 cm e mulheres >80 cm, e circunferência do pescoço >40 cm.
Outras causas	Acromegalia, síndrome de Down, hipotireoidismo, síndromes genéticas e doenças de depósito (amiloidose e mucopolissacaridose) podem promover o estreitamento das VAS predispondo à apnéia.

VAS: vias aéreas superiores; e IMC: índice de massa corpórea.

Referências

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
2. Ayappa I, Rapoport DM. The upper airway in sleep: physiology of the pharynx. *Sleep Med Ver*. 2003;7(1):9-33.
3. West JB. Controle da ventilação. In: West JB. *Fisiologia respiratória*. 6a ed. São Paulo: Manole; 2002. p.117-31.
4. Rowley JA, Williams BC, Smith PL, Schwartz AR. Neuromuscular activity and upper airway collapsibility - mechanisms of action in the decerebrate cat. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(2 Pt 1):515-21.
5. Bittencourt LRA, Moura SM, Bagnato MC, Gregório LC, Tufik S, Nery LE. Assessment of ventilatory neuromuscular drive in patients with obstructive sleep apnea. *Braz J Med Biol Res*. 1998;31(4):505-13.
6. Moura SM, Bittencourt LR, Bagnato MC, Lucas SR, Tufik S, Nery LE. Acute effect of nasal continuous positive air pressure on the ventilatory control of patients with obstructive sleep apnea. *Respiration*. 2001;68(3):243-9.
7. Martinez D. Prática da medicina do sono. In: Martinez D. *Prática da medicina do sono*. São Paulo: Fundo editorial BYK; 1999.
8. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar. *Jornal de Pneumologia* 2002;28:S3
9. Pack AI. Obstructive sleep apnea. *Adv Intern Med*. 1994;39:517-67.
10. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women - effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
11. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have TT, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men. I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8.
12. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The effect of age, sex, obesity and posture on upper airway size. *Eur Respir J*. 1997;10(9):2087-90.
13. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):581-7.
14. Tobin MJ. Sleep-disordered breathing, control of breathing, respiratory muscles, pulmonary function testing in AJRCCM 2003. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):254-64.
15. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):580-6.
16. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*. 2005;127(2):543-9.
17. Bray GA. Pathophysiology of obesity. *Am J Clin Nutr*. 1992;55(2 Suppl):488S-494S.
18. Marik PE. Leptin, obesity, and obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):569-71.
19. Schafer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002;122(3):829-39.
20. Santos RD, Timmerman S, Sposito AC, Halpern A, Segal A, Ribeiro AB, et al. Diretrizes para cardiologistas sobre excesso de peso e doença cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(Supl 1):1-13.
21. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1175-80.
22. Zhou XS, Rowley JA, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 2003;94(1):101-7.
23. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(2):517-20.
24. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(6):583-602.
25. Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed. New York: Saunders; 2005.
26. Cakirer B, Hans MG, Graham G, Aylor J, Tishler PV, 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(4):947-50.