



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**ADRIANA SANTOS SILVA BARBOSA DE SOUSA**

***ABORDAGEM TERAPÊUTICA DA SÍNDROME DE  
HIPOVENTILAÇÃO/OBESIDADE***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
DRA SARA ELISABETE MARTA OLIVEIRA SILVA FREITAS**

**MARÇO DE 2012**

# **Abordagem Terapêutica da Síndrome de Hipoventilação/Obesidade**

Adriana Santos Silva Barbosa de Sousa<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Azinhaga de Santa Comba, Celas

3000-548 Coimbra

Email do autor: [adrianassbsousa@gmail.com](mailto:adrianassbsousa@gmail.com)

## ÍNDICE

Abreviaturas.....	3
Resumo.....	4
Abstract.....	6
INTRODUÇÃO.....	8
OBJECTIVO.....	13
MÉTODOS.....	14
DESENVOLVIMENTO.....	15
CONCLUSÃO.....	50
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	53

**ABREVIATURAS:**

SHO – Síndrome de Hipoventilação/Obesidade

IMC – Índice de Massa Corporal

PaCO<sub>2</sub> – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono no sangue arterial

PaO<sub>2</sub> – Pressão Parcial de Oxigénio no sangue arterial

IAH – Índice de Apneia/Hipopneia

DM – Diabetes Mellitus

HTA – Hipertensão Arterial

IC – Insuficiência Cardíaca

CO<sub>2</sub> – Dióxido de Carbono

O<sub>2</sub> – Oxigénio

PAP – Positive Airway Pressure

CPAP – Continuous Positive Airway Pressure

NPPV – Noninvasive Positive Pressure Ventilation

BiPAP – Bilevel Positive Airway Pressure

IPAP – Inspiratory Positive Airway Pressure

EPAP – Expiratory Positive Airway Pressure

VCV – Volume Cycled Positive Pressure Ventilation

AVAPS – Average Volume-Assured Pressure Support

VMI – Ventilação Mecânica Invasiva

VMNI – Ventilação Mecânica Não Invasiva

## RESUMO

**Introdução:** A Síndrome de Hipoventilação/Obesidade é definida como uma tríade de obesidade, hipoventilação diurna e hipercapnia crónica, associada a doenças respiratórias do sono. Com a prevalência crescente da obesidade, esta síndrome tende a aparecer em cada vez mais indivíduos, em todo o mundo. A fisiopatologia da Síndrome de Hipoventilação/Obesidade correlaciona-se quase exclusivamente com o excesso de gordura abdominal e torácica, ocorrendo uma hipoventilação alveolar crónica e um defeito de ventilação-perfusão. A polissonografia tem um papel importante no seu diagnóstico e tratamento, sendo utilizada para titulação das pressões usadas na terapia ventilatória. Apesar das suas elevadas taxas de morbilidade e mortalidade, o diagnóstico e o tratamento continuam a ser tardios. Nos últimos anos desenvolveram-se várias modalidades terapêuticas eficazes para a Síndrome de Hipoventilação/Obesidade.

**Objectivos:** Revisão da literatura científica actualmente disponível sobre modalidades terapêuticas para o controlo da Síndrome de Hipoventilação/Obesidade.

**Métodos:** Para este artigo de revisão, o método utilizado foi a revisão sistemática da Literatura médica internacional sobre o tema, pesquisada na base de dados *PubMed*, no intervalo de tempo entre 2001 e 2011.

**Desenvolvimento:** O tratamento da Síndrome de Hipoventilação/Obesidade envolve várias modalidades terapêuticas, que podem ser usadas isoladamente ou em associação, incluindo a perda de peso, por alterações do estilo de vida ou cirurgia bariátrica, e terapia ventilatória por pressão positiva, associada ou não a oxigenoterapia suplementar. Neste artigo

de revisão abordam-se hipóteses de protocolos terapêuticos na área da terapia ventilatória, com bons resultados clínicos e laboratoriais. Outras modalidades terapêuticas menos utilizadas são a traqueostomia, a terapia farmacológica e a flebotomia.

**Conclusão:** Existem várias opções de tratamento eficazes ao alcance destes doentes, mas não existem *guidelines* aprovadas para o tratamento da Síndrome de Hipoventilação/Obesidade. As melhores opções disponíveis para o tratamento desta síndrome são a perda de peso e a terapia ventilatória com pressão positiva, devendo ser consideradas em programas específicos de terapia multimodal.

**Palavras-chave:** Obesidade, Síndrome de Hipoventilação/Obesidade, Síndrome de Pickwick, Tratamento/ Abordagem Terapêutica.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obesity hypoventilation syndrome is defined as a triad of obesity, daytime hypoventilation and chronic hypercapnia, associated with sleep-disordered breathing. With the increasing prevalence of obesity, this syndrome tends to appear in more and more people around the world. The pathophysiology of Obesity hypoventilation syndrome correlates almost exclusively to the excess of fat tissue on the abdominal and chest wall, causing a chronic alveolar hypoventilation and ventilation-perfusion defect. The polysomnography has an important role in the diagnosis and treatment of Obesity hypoventilation syndrome being used for titration of pressures used in ventilation therapy. Despite its high morbidity and mortality, diagnosis and treatment continues to be delayed. In recent years several effective therapeutic methods were developed for Obesity hypoventilation syndrome.

**Objective:** Review of scientific literature currently available on therapeutic modalities for the control of Obesity hypoventilation syndrome.

**Methods:** For this review article, the method used was a systematic review of the international medical literature on the subject, through *PubMed* database, in the time range between 2001 and 2011.

**Development:** The treatment of Obesity hypoventilation syndrome involves various therapeutic modalities that can be used alone or in combination, including weight loss, due to changes in lifestyle or bariatric surgery, and ventilation therapy with positive pressure, with or without supplemental oxygen therapy. This review article addresses hypotheses of therapeutic

protocols in the area of ventilatory therapy with good clinical and laboratory findings. Other therapeutic modalities less used are tracheostomy, pharmacologic therapy and phlebotomy.

**Conclusion:** There are several effective treatment options to reach these patients, but there are no approved guidelines for the treatment of Obesity hypoventilation syndrome. The best options available for the treatment of this syndrome are weight loss and ventilation therapy with positive pressure, which should be considered in specific programs of multimodal therapy.

**Key-words:** Obesity, Obesity hypoventilation syndrome, Pickwickian Syndrome, Treatment / Therapeutic Approach.



## INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define obesidade como acumulação anormal ou em excesso de gordura corporal, que pode ser nociva para a saúde. De uma forma quantitativa, define-se excesso de peso quando o Índice de Massa Corporal (IMC) é igual ou superior a  $25 \text{ kg/m}^2$  e Obesidade quando o IMC é igual ou superior a  $30 \text{ kg/m}^2$ . Mais de 1,6 mil milhões de adultos em todo o mundo apresentam excesso de peso e 400 milhões são obesos. Estima-se que até 2015 estes números continuem a aumentar, atingindo valores de 2,3 mil milhões de adultos com excesso de peso e mais de 700 milhões de obesos. (World Health Organization 2008) A obesidade é, assim, considerada uma epidemia mundial, que tem vindo a aumentar drasticamente nas três últimas décadas. (Mokhlesi 2010) Esta patologia apresenta-se em estreita relação com as alterações dos estilos de vida populacionais. Consequentemente à obesidade podem surgir várias comorbilidades, com afecção de vários órgãos e sistemas, como a Diabetes Mellitus, a Hipertensão Arterial, a Dislipidémia, a Insuficiência Cardíaca, o Hipotiroidismo e a Síndrome de Hipoventilação/Obesidade (SHO).

### 1. Definição

Originalmente descrita em 1955, em indivíduos obesos com hipercapnia crónica diurna associada a hipoxémia (Auchincloss, Cook *et al.* 1955), a SHO foi em 1956 denominada de Síndrome de Pickwick por Burwell e colaboradores. (Burwell, Bickelmann *et al.* 1956)

A SHO é definida por uma tríade, composta por obesidade ( $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), hipoventilação diurna ( $\text{PaO}_2 < 70 \text{ mmHg}$ ) e hipercapnia crónica ( $\text{PaCO}_2 \geq 45 \text{ mmHg}$ ), associada a distúrbios respiratórios do sono. (Olson and Zwillich 2005) Em aproximadamente 90% dos casos, a doença respiratória do sono concomitante é o Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS). Esta síndrome é caracterizada por um Índice de

Apneia/Hipopneia (IAH) superior a 5 eventos de apneia ou hipopneia por hora de sono. Na maioria dos casos está associada a roncopatia, também consequente da obstrução das vias aéreas superiores. Os restantes 10% apresentam Hipoventilação do Sono. Esta é definida por uma aumento de 10 mmHg da PaCO<sub>2</sub> e uma diminuição da saturação da oxihemoglobina, não consequentes a episódios de hipopneias ou apneias obstrutivas, apresentando assim um IAH inferior a 5 eventos por hora. (American Academy of Sleep Medicine 1999) Deve realçar-se que um indivíduo sem qualquer patologia respiratória do sono é normal apresentar um IAH de zero eventos por hora.

## **2. Epidemiologia**

A prevalência desta síndrome na população em geral é ainda desconhecida. (Zammit, Liddicoat *et al.* 2010) Vários estudos apontam para uma prevalência da SHO entre 10 a 20% dos obesos com SAOS (Mokhlesi 2010), tendo sido reportada a sua presença em 31% dos doentes obesos, com IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, hospitalizados. (Nowbar, Burkart *et al.* 2004) A sua prevalência é tanto maior quanto mais elevado for o IMC. (Laaban and Chailleux 2005; Pierce, Hillman *et al.* 2005)

## **3. Fisiopatologia**

A acumulação de gordura na parede torácica e abdominal presente na obesidade afecta os mecanismos ventilatórios através de alterações complexas ainda pouco explícitas, traduzindo-se no aumento do esforço ao respirar, e consequente produção excessiva de dióxido de carbono, na disfunção dos músculos respiratórios e numa reduzida resposta ventilatória à hipercapnia. (Powers 2008) Estas alterações culminam numa hipoventilação alveolar crónica e num defeito de ventilação-perfusão. (Teichtahl 2001) A obesidade andróide, com um aumento da gordura predominantemente abdominal, tem um maior impacto na função

pulmonar em comparação com a obesidade ginóide. (Powers 2008) O risco aumenta quando o perímetro abdominal é igual ou superior a 94 cm no homem e a 80 cm na mulher. (World Health Organization 2008)

#### **4. Apresentação clínica**

A clínica da SHO caracteriza-se pela presença de sonolência diurna, fadiga, alterações do humor, cefaleias nocturnas e matinais. (Olson and Zwillich 2005) Doentes não tratados podem apresentar eritrocitose secundária e, em último caso, poderão desenvolver hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*. (Koenig 2001) Nalguns casos, o diagnóstico é efectuado no contexto de uma agudização cardiopulmonar da hipoventilação crónica, que pode ser fatal se não tratada.

#### **5. Diagnóstico**

Para um correcto diagnóstico é crucial a realização de uma polissonografia que revela uma hipoventilação durante o sono, associada a hipercapnia, com ou sem eventos de hipopneia ou apneia obstrutiva. Após um diagnóstico correcto, o doente obeso com SHO deve ser acompanhado por uma equipa multidisciplinar, composta por um Internista; um Endocrinologista, para acompanhamento de outras possíveis co-morbilidades associadas à obesidade (DM, HTA, dislipidémia, hipotiroidismo); um Dietista, para dar início a um plano de redução de peso baseado em alterações dietéticas e do estilo de vida; um Pneumologista, devido à insuficiência respiratória hipercápnica crónica apresentada; e um Cirurgião, dada a possível necessidade de cirurgia bariátrica para redução de peso. (Al Dabal and Bahammam 2009)

Antes de um diagnóstico definitivo devem ser excluídas outras causas de hipoventilação alveolar e de hipercapnia, como uma obstrução grave das vias aéreas, doença pulmonar

intersticial grave, hipnóticos, doenças da parede torácica (como, por exemplo, a cifoescoliose), hipotireoidismo grave, doença neuromuscular ou síndrome de hipoventilação central congénita. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

## **6. Impacto socioeconómico e morbi-mortalidade relacionada com a SHO**

Os indivíduos obesos com SHO apresentam uma menor qualidade de vida, com mais morbidades comparativamente a um obeso sem dificuldade respiratória, e também um maior risco de mortalidade. Apesar das elevadas morbidade e mortalidade relacionadas com esta síndrome, o diagnóstico e a instituição de um tratamento efectivo são tardios no curso da doença. (Nowbar, Burkart *et al.* 2004)

Estão ainda associadas a esta doença maiores despesas nos cuidados de saúde primários e secundários. Devido ao aumento considerável da prevalência da obesidade mórbida, será cada vez mais comum encontrar na prática clínica obesos com SHO, havendo necessidade de um diagnóstico atempado e um tratamento eficaz, reduzindo readmissões hospitalares, especialmente na Unidade de Cuidados Intensivos, risco de evolução para insuficiência respiratória aguda ou crónica, que possam requerer monitorização intensiva com ventilação invasiva, e risco de morte. Outro aspecto importante para a redução da morbi-mortalidade desta síndrome será a excelente adesão à terapêutica, que deve ser incentivada e monitorizada periodicamente. (Mokhlesi and Tulaimat 2007; Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008)

## **7. Abordagem terapêutica**

Não existem *guidelines* aprovadas para o tratamento da SHO (Al Dabal and Bahammam 2009) e a escolha entre as várias modalidades para um tratamento óptimo permanece ainda incerta. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

O tratamento da SHO pode ser abordado de duas formas, devendo ser por um lado estabelecido para controlo dos sintomas decorrentes da hipoventilação alveolar crónica e da hipercapnia, e por outro para o tratamento da doença de base, a obesidade, passando inicialmente por alterações do estilo de vida e alimentação, podendo ser necessária uma abordagem cirúrgica para uma redução eficaz e a curto prazo do peso corporal.

A escolha do tratamento adequado depende da gravidade da sintomatologia apresentada pelo doente no momento do diagnóstico e também da sua evolução. (Bahammam and Kryger 1998)

A polissonografia, para além de ser o principal meio complementar de diagnóstico, é útil para a optimização da terapêutica, sendo importante a sua utilização na titulação das pressões a utilizar nas terapias ventilatórias. (Teichtahl 2001)

## **OBJECTIVO**

Dada a incidência e crescente prevalência desta síndrome nos doentes obesos, é crucial a instituição precoce de um tratamento eficaz que possibilite a redução da morbi-mortalidade associada. Desta forma, os autores propõem-se a realizar uma revisão da Literatura internacional indexada no que diz respeito às modalidades terapêuticas disponíveis para o controlo da Síndrome de Hipoventilação/Obesidade, visando integrar os mais recentes conhecimentos publicados nesta área.

## MÉTODOS

Para este artigo de revisão, o método utilizado foi a revisão sistemática da Literatura médica internacional sobre o tema, pesquisada na base de dados *PubMed*, no intervalo de tempo entre 2001 e 2011. Os critérios de inclusão de artigos científicos ou de revisão basearam-se na busca elaborada com as palavras-chave “Obesidade”, “Síndrome de Hipoventilação/Obesidade”, “Tratamento/Abordagem Terapêutica da SHO” “Terapia Ventilatória Não-invasiva” “Perda de Peso” e “Cirurgia Bariátrica”, tendo sido escolhidos artigos de Revistas Científicas de renome nas Áreas de Pneumologia e Cirurgia e artigos relevantes presentes nas referências bibliográficas dos estudos seleccionados pelo critério anterior. Também foi tida em consideração a quantidade de artigos publicada nesta área pelo mesmo autor como critério de selecção do mesmo.

## DESENVOLVIMENTO

Na ausência de *guidelines* no tratamento da SHO, as modalidades terapêuticas existentes devem ser adaptadas a cada doente, com base na sua apresentação clínica no momento do diagnóstico e na sua evolução sintomática e laboratorial. (Borel, Borel *et al.* 2011) As duas formas de tratamento mais frequentemente utilizadas são a ventilação mecânica não invasiva por Pressão Positiva e perda de peso em excesso, podendo ser usadas outras modalidades como formas adjuvantes em associação a estas.

### 1. Terapia Farmacológica

Os fármacos responsáveis pela estimulação da ventilação poderiam ser uma hipótese terapêutica na SHO, devido ao seu potencial papel no défice de controlo respiratório subjacente à patogenia desta síndrome. Teoricamente, os estimulantes respiratórios conseguem um aumento do estímulo ventilatório e a consequente diminuição da hipercapnia diurna. Contudo, existem poucos estudos nesta área, sendo os dados existentes ainda bastante limitados. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008; Mokhlesi 2010)

#### *Progesterona*

A progesterona tem um efeito hiperventilante, com acção a nível hipotalâmico, manifestado especialmente na gravidez e na fase luteínica do ciclo menstrual, funcionando como uma resposta fisiológica adaptativa, no organismo da mulher. (Mokhlesi 2010)

A progesterona foi o primeiro fármaco a ser avaliado no tratamento da SHO. Apresenta um papel importante na estimulação da ventilação alveolar, com diminuição da PaCO<sub>2</sub> e aumento da resposta ventilatória à hipercapnia e hipoxémia. (Morgan and Zwillich 1978) Contudo, não está claro o seu papel na arquitectura do sono e na fisiopatologia da SAOS.



Em doentes obesos com SHO, o Acetato de Medroxiprogesterona aumenta a sensibilidade dos quimiorreceptores à hipercapnia e melhora a ventilação. (Olson and Zwillich 2005) Os resultados no tratamento desta síndrome têm sido contraditórios. Esta terapêutica actua apenas na estimulação da ventilação, deixando de parte outros potenciais contributos patológicos desta síndrome, como a oclusão nocturna das vias aéreas e o aumento do esforço ao respirar relacionado com a obesidade. Já em 1989, Cook e colaboradores comprovaram que a progesterona não tinha qualquer efeito na frequência ou duração dos eventos obstrutivos durante o sono e que também não prevenia a diminuição da saturação de oxihemoglobina associada a esses eventos obstrutivos. (Cook, Benich *et al.* 1989) Não há estudos que confirmem a eficácia e segurança a longo prazo da terapia com progesterona na SHO.

O seu principal efeito secundário é o aumento do risco de tromboembolia venosa, sendo a sua utilização imprudente numa população obesa que já apresenta por si factores de risco desta patologia, como a diminuição da mobilidade e insuficiência cardíaca. (Douketis, Julian *et al.* 2005; Sare, Gray *et al.* 2008) Pode ainda ser responsável por aparecimento de alopecia, hemorragia uterina no sexo feminino, e diminuição da libido e disfunção erétil no sexo masculino.

Desta forma, a progesterona apresenta um papel limitado no tratamento da SHO e não deve ser considerada como uma terapêutica de primeira linha, especialmente se em detrimento da ventiloterapia por pressão positiva.

### ***Acetazolamida***

A acetazolamida provoca uma acidose metabólica através da inibição da anidrase carbónica. Ao fomentar o aparecimento de acidose metabólica, origina um aumento da frequência respiratória em até 15% e redução da PaCO<sub>2</sub> em 5 a 6 mmHg. Esta diminuição da

PaCO<sub>2</sub> não é devida ao aumento da frequência respiratória mas sim ao desvio para a direita da *Curva de Resposta do CO<sub>2</sub>*. A acetazolamida pode ainda reduzir a frequência de eventos obstrutivos nocturnos em doentes com SAOS moderada a grave. (Mokhlesi and Tulaimat 2007) Os primeiros estudos baseados na sua utilização em patologia respiratória mostram eficácia na normalização dos gases arteriais em doentes sujeitos a traqueostomia. (Rapoport, Sorkin *et al.* 1982)

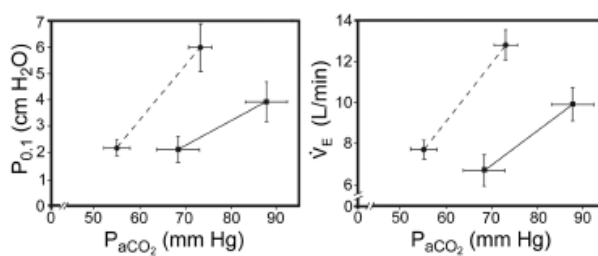
A sua eficácia clínica na SHO não está comprovada, podendo ser considerada uma opção complementar à ventiloterapia por pressão positiva em doentes com associação de SHO e SAOS. (Powers 2008)

Frequentemente, quando os doentes com SHO estão internados na Unidade de Cuidados Intensivos devido a insuficiência respiratória aguda hipercápnica, apresentam concentrações plasmáticas de bicarbonato elevadas. Desta forma, poderá ser apropriada a utilização da acetazolamida para a diminuição dos níveis plasmáticos de bicarbonato. Num estudo recente (Raurich, Rialp *et al.* 2010), investigou-se a possível relação entre a *Curva de Resposta do CO<sub>2</sub>*, o IMC, a concentração plasmática de bicarbonato e o efeito da acetazolamida no bicarbonato plasmático e na *Curva de Resposta do CO<sub>2</sub>*, em doentes com SHO sob ventilação mecânica por insuficiência respiratória hipercápnica. Foram efectuadas gasometrias arteriais e dois *Testes de Resposta de CO<sub>2</sub>*, um antes e outro depois da administração de acetazolamida, pela sonda nasogástrica, 1 a 4 dias antes do segundo *Teste de Resposta de CO<sub>2</sub>*, numa dose entre 500 e 2750 mg. O *Teste de Resposta de CO<sub>2</sub>* consiste na inalação do ar expirado, após inserção de um tubo corrugado entre a peça em Y e o tubo endotraqueal, provocando um aumento do espaço morto para um volume semelhante ao volume corrente obtido com uma pressão de suporte de 7 cm de H<sub>2</sub>O. Neste estudo não foi encontrada uma relação entre o IMC e os níveis plasmáticos de bicarbonato. Por outro lado, foi encontrada uma relação entre a *Curva de Resposta do CO<sub>2</sub>* e a concentração plasmática de bicarbonato. Doentes que

apresentam concentrações mais elevadas de bicarbonato sérico obtiveram respostas inferiores de CO<sub>2</sub>. Desta forma, a diminuição da concentração plasmática de bicarbonato e o aumento da resposta ventilatória à hipercapnia (Tabela I), após a administração de acetazolamida, originou um desvio da *Curva de Resposta do CO<sub>2</sub>* para a esquerda (Figura 1).

**Tabela I.** Teste de resposta do CO<sub>2</sub> antes e depois do tratamento com acetazolamida. (Tabela retirada de Raurich, Rialp *et al.* 2010)

	Before Acetazolamide (mean ± SD)	After Acetazolamide (mean ± SD)	P
pH	7.38 ± 0.06	7.37 ± 0.03	.55
Plasma bicarbonate (mmol/L)	39.6 ± 4.3	31.2 ± 3.2	.01
Hypercapnic drive response (cm H <sub>2</sub> O/mm Hg)	0.10 ± 0.05	0.23 ± 0.14	.02
Hypercapnic ventilatory response (L/min/mm Hg)	0.21 ± 0.17	0.32 ± 0.19	.33



**Figura 1.** Pressão de oclusão das vias aéreas 0,1s após o início do fluxo inspiratório (P<sub>0,1</sub>) *versus* a PaCO<sub>2</sub>, e o volume minuto (V<sub>E</sub>) *versus* PaCO<sub>2</sub>, aumentado em 8 doentes, antes (linha sólida) e depois (linha tracejada) do tratamento com acetazolamida. (Retirada de Raurich, Rialp *et al.* 2010)

Uma *Curva de Resposta do CO<sub>2</sub>* semelhante foi encontrada em doentes com SAOS a fazer tratamento contínuo com ventiloterapia por pressão positiva, ocorrendo em associação uma redução da concentração plasmática de bicarbonato. (Han, Chen *et al.* 2001)

A ausência de relação entre o IMC, a *Curva de Resposta do CO<sub>2</sub>* e o bicarbonato plasmático pode indicar que a obesidade desencadeia a hipoventilação, mas a diminuição da sensibilidade dos quimiorreceptores tem um papel importante independente da obesidade no desenvolvimento da retenção de CO<sub>2</sub>. (Han, Chen *et al.* 2001)

Aplicando os resultados à prática clínica, acredita-se que doentes com SHO sob ventilação mecânica invasiva por agudização da insuficiência respiratória hipercápnica crónica e com níveis elevados de bicarbonato plasmático podem ser tratados com acetazolamida, uma vez corrigida a acidose, de forma a diminuir o bicarbonato plasmático para o nível normal, levando a um consequente aumento do impulso ventilatório central. (Raurich, Rialp *et al.* 2010) Será necessário um estudo maior, randomizado e controlado, para confirmar estes resultados, abordando em especial a possível redução do tempo necessário de utilização de ventilação mecânica.

Como efeito adverso, existe a preocupação teórica de uma acidose sistémica grave, com potencial toxicidade para o Sistema Nervoso Central (SNC), que pode ser resultante da depleção das reservas de bicarbonato.

### ***Teofilina***

A teofilina é um estimulante da respiração, que não foi especificamente investigado no tratamento da SHO, não sendo considerado benéfico. Parece ter efeitos de estimulação da ventilação na apneia central, mas também não foi identificada acção na SAOS. Como efeitos adversos, pode induzir uma possível perturbação do sono. (Powers 2008)

### ***Leptina***

A leptina é uma hormona proteica, produzida pelos adipócitos dos mamíferos por um mecanismo de *feedback* central. (Phipps, Starritt *et al.* 2002) Actua no hipotálamo, possibilitando a supressão do apetite e a perda de peso. A sua produção aumenta através da acção da insulina e dos glucocorticóides, que actuam directamente no tecido adiposo, de forma a aumentar a sua produção. (Fitzpatrick 2002)

A leptina tem um importante papel na ventilação. Esta hormona actua no centro respiratório, estimulando a ventilação, sendo que a sua deficiência tem sido ao longo dos anos associada a hipoventilação. (O'Donnell C, Schaub *et al.* 1999)

Em murganhos com défice desta hormona, por mutação recessiva do gene *ob*, responsável pela sua produção, foi observada obesidade e sinais de hipoventilação e hipercapnia, tanto diurnos como nocturnos. (Fitzpatrick 2002) A reposição dos níveis normais de leptina, através da administração de análogos, originou uma melhoria na ventilação durante o sono e o período de vigília. (Phipps, Starritt *et al.* 2002)

Em humanos obesos, os níveis séricos de leptina podem estar aumentados até quatro vezes, em comparação com indivíduos com peso normal, indicando que não existe um défice na sua produção, mas sim um defeito no *feedback* negativo e resistência central à acção desta hormona. (Yee, Cheung *et al.* 2006)

Uma redução de 10% do peso corporal origina uma diminuição de 53% dos valores séricos de leptina. Em pacientes hipercápnicos, o estímulo ventilatório também provoca uma diminuição nos níveis desta hormona. Estes resultados sugerem que a leptina pode aumentar na tentativa de manter a ventilação alveolar e compensar o aumento de carga ventilatória presente na obesidade. (O'Donnell, Tankersley *et al.* 2000) Quando os doentes hipercápnicos apresentam maiores níveis de leptina poderá indicar a falha deste mecanismo compensatório.

Em doentes com SHO, os níveis séricos de leptina são um melhor preditor de hipercapnia diurna do que o valor de IMC. (Yee, Cheung *et al.* 2006)

Yee e colaboradores demonstraram que a reversão da hipoventilação com a utilização regular de ventilação mecânica não invasiva (VMNI) reduz a leptina sérica na SHO. Esta redução foi independente de qualquer alteração dos valores do IMC. (Yee, Cheung *et al.* 2006)

Futuramente, análogos da Leptina ou agentes que reduzam a resistência a esta hormona poderão estar presentes nas opções terapêuticas da SHO. (Fitzpatrick 2002; Phipps, Starritt *et al.* 2002)

No entanto, permanecem algumas questões por responder. Estará a leptina aumentada nos doentes com hipoventilação sem obesidade? A gravidade da resistência à leptina presente na SHO poderá ter um papel no seu tratamento? Se os níveis de leptina diminuem com o tratamento da SHO, será esta alteração uma consequência e não uma causa? Será necessária mais investigação nesta área para responder a estas e outras questões. (Fitzpatrick 2002)

## **2. Ventiloterapia**

A Ventiloterapia por Pressão Positiva nas vias aéreas (PAP) representa a primeira linha de tratamento nos distúrbios respiratórios do sono (Borel, Borel *et al.* 2011), sendo também considerada a base da terapia da SHO. A ventiloterapia por PAP tem sido eficazmente utilizada na SHO desde os anos 80. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008) Nestes doentes, mantém as vias aéreas superiores patentes, elimina apneias e hipopneias, e restaura a eucapnia diurna, mantendo uma pressão positiva contínua durante todo o ciclo respiratório. (Olson and Zwillich 2005)

Os dois modos de ventiloterapia não invasiva mais utilizados no tratamento dos doentes com SHO são o CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) e a NPPV (*Noninvasive Positive Pressure Ventilation*). Os modos disponíveis de NPPV são o BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*) e o VCV (*Volume Cycled Positive Pressure Ventilation*). Esta terapia é tipicamente aplicada à noite, durante o sono, por uma máscara nasal, máscara facial, que cobre as cavidades nasal e oral, “*nasal pillows*” ou por uma máscara híbrida com máscara oral e “*nasal pillows*” (Figura 2). Em casos de descompensação respiratória aguda, a sua utilização pode também ser necessária durante o dia, no período de vigília.



**Figura 2.** Exemplos de máscara facial (A), máscara nasal (B) e “nasal pillows” (C). Imagens retiradas de Medscape Reference (<http://emedicine.medscape.com/article/291807-treatment>).

Recentemente, foram propostos novos métodos híbridos de ventilação para a SHO, o AVAPS (*Average Volume-Assured Pressure Support*) (Storre, Seuthe *et al.* 2006; Janssens, Metzger *et al.* 2009) e NPPV por autotitulação (Piper, Wang *et al.* 2008), mas a sua eficácia deve ser avaliada em estudos de maiores dimensões e a longo prazo.

### **2.1. Continuous Positive Airway Pressure – CPAP**

O CPAP é modo ventilatório que mantém as vias aéreas patentes através da administração de um fluxo de ar contínuo com pressão positiva. Desta forma, aumenta o calibre das vias aéreas durante o sono, possibilitando uma ventilação adequada e um tratamento para a SAOS. (Mokhlesi, Tulaimat *et al.* 2006) O CPAP não actua directamente no aumento da ventilação, mantendo apenas a permeabilidade das vias aéreas superiores, pelo que alguns autores defendem não se tratar de um verdadeiro modo ventilatório. A melhoria da hipercapnia relacionada com esta terapia pode dever-se ao alívio da fadiga dos músculos respiratórios e ao aumento do estímulo ventilatório central.

Quanto maior a pressão, medida em centímetros de H<sub>2</sub>O, maior será o calibre das vias aéreas superiores. Assim, é possível manter uma saturação de oxigénio estável e dentro dos

valores normais. A reversão da obstrução das vias aéreas superiores é total com esta terapia. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008)

O CPAP foi pela primeira vez utilizada em doentes com SHO em 1982 (Rapoport, Sorkin *et al.* 1982), sendo desde então considerada uma terapia eficaz na maioria destes doentes, particularmente se também coexistir SAOS. Após um mês de terapia ventilatória com CPAP, é possível a normalização dos níveis dos gases arteriais. (Mokhlesi and Tulaimat 2007) O uso de CPAP por 3 a 6 meses origina uma melhoria da qualidade de vida, com diminuição da sonolência diurna e regularização dos parâmetros fisiológicos normais dos gases arteriais e dos volumes pulmonares. (Budweiser, Riedl *et al.* 2007) Associada à terapia com CPAP foi ainda identificada melhoria da qualidade do sono e aumento da hormona de crescimento, com consequências benéficas na inibição da secreção de leptina. (Yee, Cheung *et al.* 2006)

No entanto, o uso de CPAP durante a noite não beneficia todos os doentes com SHO. (Perez de Llano, Golpe *et al.* 2008) A comparação entre a terapia com CPAP e com BiPAP mostra que a primeira pode ser utilizada em doentes com formas mais leves de insuficiência respiratória e de SAOS, reservando a terapia com BiPAP para doentes que não toleram ou não respondem à terapia com CPAP, com persistência da hipoxémia (saturação de oxigénio inferior a 90% em mais de 10% do tempo total de sono) ou manutenção de um IAH superior a 5 eventos por hora. (Banerjee, Yee *et al.* 2007; Powers 2008) Em 2008, Piper e colaboradores confirmaram, num estudo randomizado com doentes diagnosticados com SHO, SAOS, hipoventilação nocturna e hipoxémia (com saturação de O<sub>2</sub> inferior a 80%), que a terapia com CPAP é suficiente para a reversão da hipercapnia em 80% dos doentes, reservando-se a terapia com BiPAP para os casos especiais acima referidos. (Piper, Wang *et al.* 2008) Continuam a ser poucos os estudos que comparam a eficácia entre as várias modalidades de terapia ventilatória.



Os resultados da terapia ventilatória com CPAP são proporcionais à adesão do doente à mesma. Quanto melhor a adesão, mais eficaz é a reversão sintomática. Idealmente, para que ocorra uma resposta significativa, o CPAP deve ser utilizado por mais de 4 horas e meia por dia. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

A persistência de sintomas pode não estar apenas associada a uma incorrecta titulação ou a um défice na adesão, mas também a outros factores, demonstrados na Tabela II, que devem ser excluídos antes da alteração para BiPAP. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

**Tabela II.** Factores que contribuem para o défice de melhoria da hipercapnia em doentes com SHO sob CPAP. (Adaptado de Mokhlesi and Tulaimat 2007)

<b>Factores que contribuem para o défice de melhoria da hipercapnia em doentes com SHO sob CPAP</b>
Adesão inadequada
Titulação inadequada
Outra doença respiratória do sono associada, que não SAOS (por exemplo, hipoventilação central)
Patologia respiratória não identificada (por exemplo, DPOC ou doença pulmonar intersticial)
Hipotiroidismo ou doença neuromuscular não diagnosticados
Alcalose Metabólica (secundária a medicação)

Outros factores de risco podem ser associados à falência do CPAP, como elevados graus de obesidade, restrição significativa do tórax, hipoxémia grave durante o estudo por polissonografia e valores elevados de PaCO<sub>2</sub> durante o período de vigília. (Banerjee, Yee *et al.* 2007)

Estas considerações não devem ser efectuadas nos primeiros meses de terapia com CPAP, já que mais de 60% apresenta uma resposta inicial incompleta, surgindo uma boa resposta

após 3 meses de tratamento. Estes resultados sugerem que uma resposta inicial duvidosa não exclui a eficácia do método a médio prazo. (Piper, Wang *et al.* 2008) Para um correcto esclarecimento da situação, deve então ser considerada nova polissonografia nocturna de titulação, se se verificar persistência da hipoventilação após 2 a 4 meses de terapia. (Masa, Celli *et al.* 2001; Perez de Llano, Golpe *et al.* 2005) Após estudo polissonográfico, alguns doentes continuam a exibir hipoventilação nocturna, particularmente durante o sono REM (Chouri-Pontarollo, Borel *et al.* 2007), apesar da eliminação da obstrução das vias aéreas com o CPAP; nestes doentes, será necessário alterar o modo ventilatório para NPPV de forma a resolver a hipoventilação persistente.

## ***2.2. Noninvasive Positive Pressure Ventilation – NPPV***

A ventilação não invasiva por pressão positiva pode ser definida como uma modalidade terapêutica que suporta a ventilação sem haver necessidade de intubação ou outros procedimentos cirúrgicos invasivos, conferindo maior conforto ao doente. É um método seguro, o que permite a sua utilização em Cuidados Intensivos e em crianças.

Num estudo efectuado em 2001, Masa e colaboradores avaliaram o efeito desta terapia em doentes com SHO, comparando a sua eficácia em doentes obesos com SHO e doentes com patologia pulmonar restritiva por cifoescoliose. Verificou-se uma diminuição das cefaleias matinais, das tonturas e do edema dos membros inferiores, aumento da PaO<sub>2</sub> e diminuição da PaCO<sub>2</sub> em ambos os grupos. A diminuição da sonolência diurna foi apenas referida nos doentes com SHO. Assim, conclui-se que a NPPV apresentou na SHO efeitos semelhantes aos doentes com equivalente grau de Insuficiência Respiratória, sendo aceite como uma alternativa terapêutica. (Masa, Celli *et al.* 2001)

A NPPV melhora a ventilação alveolar nocturna e pode também melhorar ou estabilizar a ventilação alveolar diurna em doentes com SHO. (Cuvelier and Muir 2005; Priou, Hamel *et*

al. 2010) Perez de Llano e colegas provaram que a NPPV permite uma correcção da hipercápnia a longo prazo. O estudo envolveu 69 doentes com SHO, na maioria dos quais ocorreu uma correcção da hipercapnia, que assim permaneceu durante os 2 anos de duração do estudo. (Perez de Llano, Golpe *et al.* 2005)

A NPPV inclui terapias ventilatórias mais dispendiosas e que apresentam maior complexidade na configuração dos parâmetros ventilatórios, ou seja, do modo ventilatório, pressões de inspiração e expiração, e frequência respiratória de reserva. (Rabec, Rodenstein *et al.* 2011) A elevação da pressão inspiratória pode ser essencial para a normalização da hipercápnia em doentes com SHO, devido à existência de uma *compliance* diminuída do sistema respiratório e de uma resistência da parede torácica aumentada, ao contrário do observado em outras insuficiências respiratórias hipercápnias, como na DPOC ou doenças neuromusculares. (Powers 2008)

Como acima referido, a NPPV subdivide-se no BiPAP (*Bilevel Positive Airway Pressure*), uma terapia que permite o ajuste independente das pressões de inspiração e expiração, e no VCV (*Volume Cycled Positive Pressure Ventilation*), que garante um volume ventilatório alveolar adequado, apresentando como vantagem o facto de permitir um pico de pressões inspiratórias mais elevado. (Olson and Zwillich 2005)

Vários estudos de controlo a longo prazo mostram, de forma consistente, menores taxas de mortalidade em doentes com SHO tratados com NPPV, comparativamente a doentes com SHO não tratados com ventiloterapia. Ocorreu ainda uma melhoria da hipoventilação e dos defeitos de ventilação-perfusão presentes nestes doentes. (Budweiser, Riedl *et al.* 2007; Heinemann, Budweiser *et al.* 2007; Priou, Hamel *et al.* 2010)

No caso de persistência de hipoxémia, com valores de saturação de oxigénio inferiores a 90%, pode ser administrada, em associação, oxigenoterapia suplementar.

### **2.2.1. Bilevel Positive Airway Pressure – BiPAP**

A terapia com BiPAP mostrou eficácia na reversão da insuficiência respiratória diurna em doentes com SHO, nos quais ocorreu falência clínica da terapia com CPAP, com manutenção de valores de saturação de O<sub>2</sub> inferiores a 90%. (Storre, Seuthe *et al.* 2006) Na maioria dos casos é também descrita a diminuição da PaCO<sub>2</sub>, diurna e nocturna, e da sonolência diurna. (Laursen, Dreijer *et al.* 1998; Piper, Wang *et al.* 2008) Existem evidências de que o BiPAP mantém a normocapnia de forma crónica, provavelmente devido à melhoria da quimiossensibilidade (Redolfi, Corda *et al.* 2007) e diminuição do componente restritivo da fisiopatologia da SHO. (Heinemann, Budweiser *et al.* 2007)

São indicações para instituição de terapia ventilatória com BiPAP: (Kushida, Chediak *et al.* 2008; Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008; Al Dabal and Bahammam 2009)

- casos de intolerância a pressões elevadas de CPAP (> 15 cm de H<sub>2</sub>O), que podem ser necessárias para resolver apneias e hipopneias;
- fuga aérea persistente da máscara (maioritariamente por pressões elevadas);
- expiração desconfortável contra pressão positiva;
- ocorrência de episódios frequentes de hipoventilação sem obstrução das vias aéreas;
- persistência da hipercapnia;
- agudização da insuficiência respiratória crónica hipercápnica;
- doentes com SHO sem SAOS.

O BiPAP deve também ser considerado se após 3 meses de terapia com CPAP não ocorrer normalização da PaCO<sub>2</sub>.

Não existem protocolos para titulação de BiPAP em doentes com SHO estáveis; contudo, o protocolo de titulação seguido na maioria dos estudos consiste no aumento da EPAP até abolição das apneias e hipopneias e qualquer evidência de limitação do fluxo, também

expressa por roncopatia. De seguida, titula-se a IPAP, de forma a atingir uma melhoria da hipercápnia diurna e da hipoxémia a longo prazo. Para a maioria dos doentes, a IPAP situar-se-á no intervalo de 16 a 20 cm de H<sub>2</sub>O e a EPAP de 6 a 10 cm de H<sub>2</sub>O, devendo manter-se um gradiente de pressões de pelo menos 8 a 10 cm de H<sub>2</sub>O. (Berger, Ayappa *et al.* 2001; de Lucas-Ramos, de Miguel-Diez *et al.* 2004; Mokhlesi and Tulaimat 2007; Redolfi, Corda *et al.* 2007) A ventilação alveolar é melhorada por um volume corrente maior, assumindo que a frequência respiratória é constante. No caso de obstrução grave das vias aéreas, a EPAP e a IPAP podem ser aumentadas simultaneamente, de modo a aliviar a obstrução das vias aéreas superiores, permitindo um aumento persistente do volume corrente. No caso de diminuição da *compliance* do sistema respiratório, a IPAP pode ser aumentada uma vez aliviada a obstrução das vias aéreas superiores. (Martin 2011)

A utilização de BiPAP previne a necessidade de intubação endotraqueal e de VMI em doentes com agudização da insuficiência respiratória crónica. Num estudo recente, Priou e colaboradores demonstraram que a terapia com BiPAP também está associada a uma maior sobrevivência a longo prazo, com taxas de sobrevivência de 98%, 93%, 88% e 77% aos 1, 2, 3 e 5 anos, respectivamente. (Priou, Hamel *et al.* 2010)

A terapia por BiPAP apresenta vantagens comparativamente ao CPAP, como menor pressão média, repouso dos músculos respiratórios, melhoria precoce da acidose respiratória e um rápido retorno ao controlo ventilatório e função normal dos quimiorreceptores. (Chouri-Pontarollo, Borel *et al.* 2007)

Existem várias contradições entre estudos relativamente ao efeito da terapia com BiPAP sobre a capacidade vital e os volumes pulmonares. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

### 2.2.2. *Volume Cycled Positive Pressure Ventilation – VCV*

Nalguns doentes com SHO, a obstrução das vias aéreas superiores ou a diminuição da *compliance* pulmonar podem ser tão graves que a ventilação alveolar necessária não é atingida com ventilação por CPAP ou BiPAP, devendo a VCV ser considerada nestes casos.

A VCV nocturna, através do controlo predefinido do volume corrente e da possibilidade de uma expiração passiva, melhora os parâmetros ventilatórios associados a uma falência respiratória num curto espaço de tempo. A maioria dos doentes retorna à terapia anteriormente utilizada, seja CPAP ou BiPAP, permitindo menos gastos com esta terapia. (Piper and Sullivan 1994) A VCV garante um volume ventilatório alveolar adequado, apresentando como vantagem a possibilidade de permitir um pico de pressões inspiratórias mais elevado. Mantém também as vias aéreas patentes. (Olson and Zwillich 2005)

A escolha entre CPAP e NPPV é fundamentalmente baseada no distúrbio respiratório do sono encontrada na SHO. (Berger, Ayappa *et al.* 2001) As principais diferenças entre as várias modalidades de terapia ventilatória encontram-se resumidas na Tabela III.

**Tabela III.** Comparação das características dos diferentes métodos de administração de pressão positiva.

Modo de ventilação por pressão positiva	Vantagens	Desvantagens
<b>CPAP</b>	Pouco dispendioso Amplamente disponível	Ausência de suporte de pressão inspiratória
<b>BiPAP</b>	Amplamente disponível Providencia suporte de pressão inspiratória de forma a aumentar o volume corrente	O aumento do volume corrente pode estar limitado por factores relacionados com o doente
<b>VCV</b>	Possibilidade de definição de parâmetros respiratórios específicos	Mais dispendioso Pouco disponível Menor tolerância Fugas originam perda do volume corrente

Como referido anteriormente, o tratamento com ventilação por pressão positiva melhora os valores dos gases arteriais, as cefaleias matinais, a sonolência diurna, a dispneia, a hipertensão pulmonar e o edema dos membros inferiores. (Mokhlesi and Tulaimat 2007) A melhoria sintomática e dos níveis dos gases arteriais está directamente relacionada com a adesão à terapêutica, podendo estas alterações ser observadas em apenas 2 a 4 semanas de terapia, se esta for correctamente utilizada. (Mokhlesi, Tulaimat *et al.* 2006)

A mudança de BiPAP para CPAP e a descontinuação da oxigenoterapia quando deixa de ter indicação, contribui para a diminuição dos custos relacionados com a terapêutica ventilatória. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

Na maioria dos casos de falência terapêutica, o que está em causa é uma falha na adesão à mesma. É crucial encorajar a adesão do doente à ventiloterapia, de forma a evitar consequências graves da SHO, incluindo a agudização da insuficiência respiratória crónica existente. A adesão à terapia PAP correlaciona-se directamente com a melhoria dos valores dos gases arteriais. (Mokhlesi 2010) Desta forma, um *follow-up* precoce, nas primeiras 2 a 4 semanas, é imperativo e deve compreender vários exames, incluindo uma gasometria arterial, de modo a ser possível confirmar a eficácia e a adesão à terapia instituída. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008) Alterações do nível sérico de bicarbonato e a medição da saturação de O<sub>2</sub> por oxímetro são métodos menos invasivos que podem ser usados, embora apresentem uma sensibilidade inferior. Atenção adicional é fundamental para manter a eficácia da terapêutica e para evitar eventos respiratórios indesejáveis relacionadas com o ventilador. (Gonzalez-Bermejo, Perrin *et al.* 2010) A repetição da polissonografia pode ser necessária se houver persistência de hipoventilação alveolar, traduzida por, por exemplo, dispneia nocturna, sensação de asfixia durante a noite, cefaleias matinais crónicas e ausência de melhoria dos gases arteriais, apesar da ventiloterapia. A persistência de hipoventilação alveolar sugere que o modo ou o nível de pressão da ventilação pode necessitar de alteração. Se os níveis dos

gases arteriais durante o período de vigília mostram melhoria, a polissonografia é utilizada para avaliar a possibilidade de diminuição do nível do suporte de pressão positiva. (Perez de Llano, Golpe *et al.* 2008)

Se a ventiloterapia por pressão positiva não conseguir alcançar os resultados desejáveis, deve ser considerada a traqueostomia ou a terapia farmacológica com estimulantes respiratórios. Estas medidas terapêuticas podem não ser suficientes para a eliminação completa da hipoventilação, podendo ser usadas em associação. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

### ***2.3. Average Volume-Assured Pressure Support – AVAPS***

O AVAPS é uma modalidade de tratamento nocturno que combina a limitação de volume com a limitação de pressão. Desta forma, garante um volume corrente mais consistente, associado ao conforto da ventilação com suporte de pressão. (Al Dabal and Bahammam 2009)

Em comparação com o BiPAP, mostrou uma diminuição semelhante da PaCO<sub>2</sub>, melhoria idêntica da qualidade do sono, assim como da qualidade de vida. (Storre, Seuthe *et al.* 2006)

O AVAPS pode ser uma alternativa viável ao BiPAP e pode ser usado quando é necessária uma diminuição rápida da hipercápnia, de forma a prevenir a descompensação da insuficiência respiratória da SHO. Num estudo de 2007, o AVAPS obteve maior sucesso na melhoria da ventilação diurna e nocturna comparativamente ao BiPAP. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

A IPAP é titulada de forma fraccionada de 1 em 1 cm de H<sub>2</sub>O/min, de forma a atingir o volume corrente pré-definido. Assim, a IPAP é variável de doente para doente. Pelo contrário, a EPAP é definida entre 4 a 8 cm de H<sub>2</sub>O/min e a frequência respiratória de apoio pode ser definida entre 12 a 18 ciclos por minuto, com um ratio inspiração/expiração de 1:2. (Mokhlesi 2010)



Esta é uma modalidade terapêutica mais dispendiosa que o CPAP ou o BiPAP. A sua eficácia tem sido demonstrada em doentes com SHO com graus leves de hipercápnia. São necessários mais estudos para clarificar os benefícios do AVAPS na SHO. (Mokhlesi 2010)

#### ***2.4. Terapia de Ventilação por Pressão Negativa***

O aumento do esforço respiratório e a fadiga dos músculos da respiração são factores importantes no desenvolvimento da insuficiência respiratória na SHO. Teoricamente, a utilização de ventilação por pressão negativa seria benéfica nesta síndrome. Este tipo de ventilação apresenta alguns problemas práticos nos doentes obesos, como a dificuldade de adaptação devido ao excesso de peso, limitação do nível de suporte pela reduzida *compliance* da parede torácica e abdominal e a possível oclusão das vias aéreas aquando da utilização desta modalidade durante o sono. Não existem estudos que comprovem a eficácia e segurança da utilização da ventilação por pressão negativa na SHO, não devendo ser escolhida como tratamento de primeira linha. (Martin 2011)

#### ***2.5. Oxigenoterapia***

A hipóxia diurna e nocturna é comum em doentes com SHO, especialmente quando coexiste SAOS. A necessidade de limitar os efeitos cardiovasculares da hipoxémia nocturna promoveu a investigação da utilização de oxigenoterapia isolada nas doenças respiratórias do sono. Em 1997, Masa e colaboradores provaram que a oxigenoterapia isolada piorava o estado geral dos doentes com SHO, não sendo recomendada a sua utilização nesta síndrome. (Masa, Celli *et al.* 1997) Evidências mais recentes demonstraram que nalguns casos de doentes com SHO sob oxigenoterapia isolada não ocorre melhoria dos sintomas de hipersonolência e do alívio da obstrução das vias aéreas superiores, e pode provocar, de forma aguda, uma retenção de CO<sub>2</sub>, alteração grave em doentes que por definição já apresentam

hipercápnia. (Wijesinghe, Williams *et al.* 2011) Desta forma, conclui-se que a oxigenoterapia isolada é inadequada nos doentes com SHO e não recomendada por não reverter a hipoventilação ou a obstrução das vias aéreas por si só. (Perez de Llano, Golpe *et al.* 2008)

Por outro lado, a oxigenoterapia pode ser benéfica como suplemento em doentes com hipoxémia persistente, apesar do alívio da obstrução das vias aéreas superiores pela terapia por pressão positiva. Em doentes com saturações de oxigénio inferiores a 90%, previne os efeitos a longo prazo da hipóxia nos vasos pulmonares e noutros órgãos vitais. (Al Dabal and Bahammam 2009) Aproximadamente metade dos doentes com SHO necessitam de oxigenoterapia suplementar de forma a manter a saturação superior a 90%, na ausência de apneias e hipopneias. (Banerjee, Yee *et al.* 2007)

Para além da hipoventilação secundária à obesidade, podem coexistir no mesmo doente patologia pulmonar ou atelectasias basais. Nestes casos, a oxigenoterapia é utilizada de forma complementar na tentativa de correcção da hipoxémia persistente, mesmo se sob ventiloterapia. (Priou, Hamel *et al.* 2010)

Avaliações periódicas durante o sono e o período de vigília são importantes para assegurar que a oxigenoterapia suplementar utilizada é realmente necessária e que a prescrição utilizada é a correcta. A necessidade de oxigénio suplementar diminui frequentemente com a melhoria do estado cardiopulmonar do doente após instituição da terapia de pressão positiva nocturna, podendo ser descontinuada, resultando em menos gastos com a ventiloterapia. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008)

## ***2.6. Instalação da Terapia Ventilatória na Insuficiência Respiratória Compensada***

Na ausência de um algoritmo de tratamento eficaz na SHO, vários autores tentaram organizar os doentes por necessidade, criando uma escala de gravidade de doença, à qual será associada uma terapêutica específica. (Mokhlesi and Tulaimat 2007; Al Dabal and

Bahammam 2009; Mokhlesi 2010) Desta forma, após polissonografia diagnóstica, que também permite a titulação de pressão positiva a utilizar, consideram como terapia inicial a introdução de CPAP nocturna, para eliminar apneias/hipopneias obstrutivas durante o sono e diminuir a limitação do fluxo ventilatório. (Piper, Wang *et al.* 2008)

Se, após alguns meses de tratamento, o doente mantiver um estado de hipoxémia, com saturação de oxigénio inferior a 90%, deve ser efectuada uma alteração para BiPAP, com avaliação do doente através de nova polissonografia de titulação. Aquando da alteração, a pressão utilizada na CPAP, pressão esta relacionada com a eliminação dos eventos de apneia obstrutiva, deve ser igual à EPAP e a IPAP deve ser aumentada gradualmente, de 2 em 2 cm de H<sub>2</sub>O, até ser atingido o nível desejado de ventilação alveolar, com uma saturação de oxigénio adequada. Durante a titulação, é importante ter em consideração que entre a IPAP e a EPAP deve existir uma diferença de 8 a 10 cm de H<sub>2</sub>O. (Mokhlesi and Tulaimat 2007) Pode ser estabelecida uma frequência respiratória de reserva, para aumentar o esforço respiratório, se tal for necessário, apesar do uso crónico desta função poder causar assincronia entre a ventilação proporcionada pelo dispositivo e o doente, resultando em fragmentação do sono e/ou alteração da sua arquitectura.

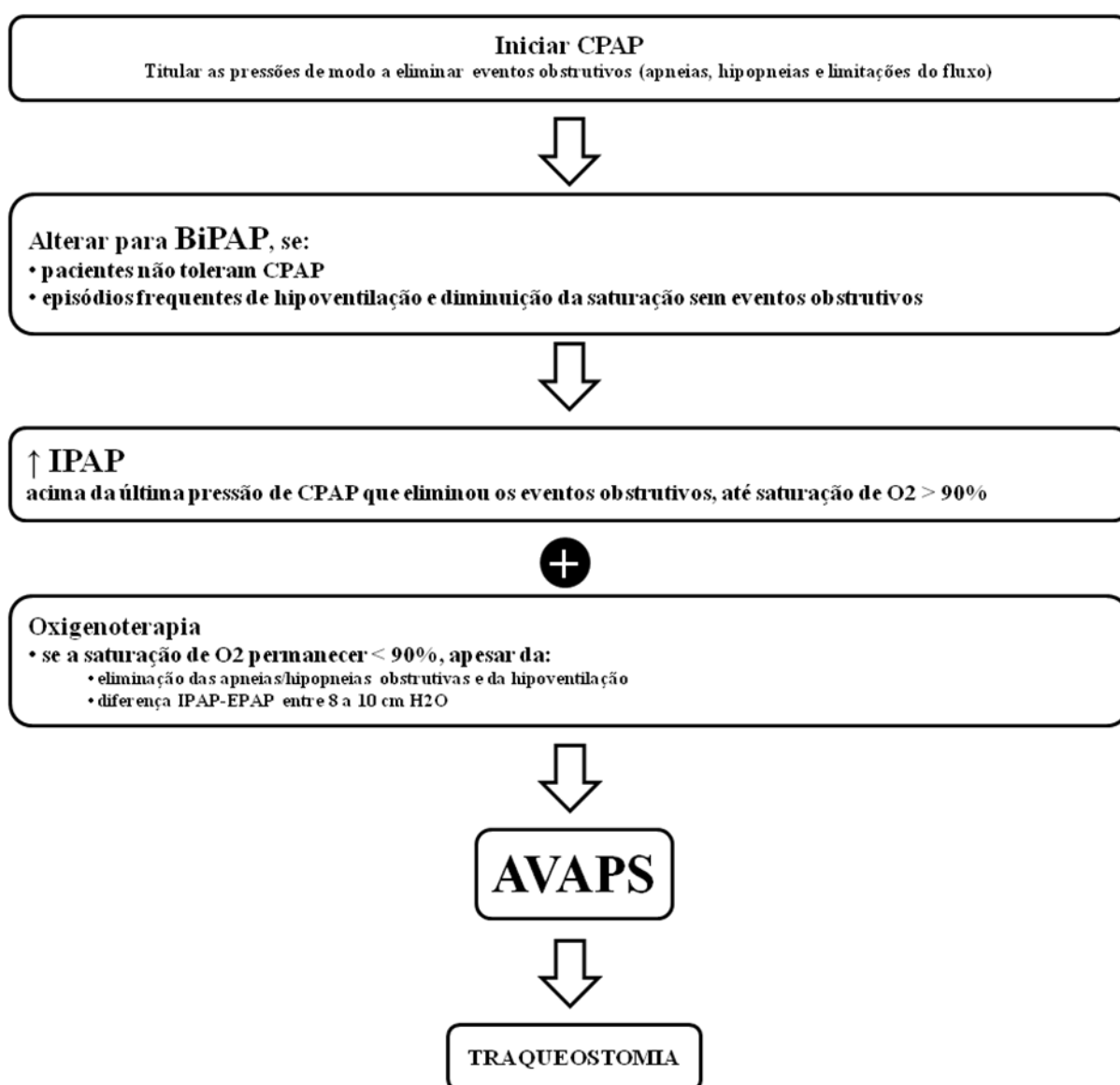
Se, mesmo assim, persistir a hipoxémia, deve ser associada oxigenoterapia suplementar, até a saturação de oxigénio atingir valores normais. A necessidade deste suplemento diurno ou nocturno diminui significativamente em doentes com uma óptima adesão à terapia ventilatória por pressão positiva. (Mokhlesi, Tulaimat *et al.* 2006)

Em último caso, dever-se-á recorrer à terapia com AVAPS ou traqueostomia.

Qualquer que seja o modo utilizado, a decisão clínica deve ser feita com base na necessidade de aumento da ventilação alveolar, embora a sua determinação seja difícil. A análise dos gases arteriais é o método *gold standard* para determinar a ventilação alveolar. A avaliação durante o sono dos gases arteriais só é possível com a introdução de um catéter

arterial ou múltiplas colheitas de sangue arterial, ambos impraticáveis na maioria dos laboratórios de sono. Desta forma, o indicador de hipoventilação mais comumente utilizado é a saturação da oxihemoglobina. Esta técnica alternativa, por medição transcutânea, não consegue relacionar a diminuição da saturação de oxigénio com os eventos de apneia/hipopneia obstrutiva que possam ocorrer. Assim, a sua utilização é controversa, já que a sua precisão é incerta. (Storre, Steurer *et al.* 2007; Piper, Wang *et al.* 2008)

Esta proposta terapêutica encontra-se esquematizada na Figura 3.



**Figura 3.** Proposta de algoritmo terapêutico para os doentes com SHO com insuficiência respiratória crónica compensada. (Adaptado de Al Dabal and Bahammam 2009; Mokhlesi 2010)

### ***2.7. Instalação da Ventiloterapia na Insuficiência Respiratória Descompensada***

Nalguns casos, o diagnóstico de SHO é efectuado em doentes obesos que apresentam uma insuficiência respiratória aguda, ou melhor, uma agudização da insuficiência respiratória crónica hipercápnia já existente, mas não diagnosticada.

Numa primeira avaliação, deve ser confirmado se o doente não apresenta sinais de instabilidade, que obriguem a ventilação mecânica invasiva (VMI). No caso de não existirem sinais de obnubilação, instabilidade hemodinâmica, acidose ou falência multiorgânica, o doente deve iniciar ventilação não invasiva por pressão positiva, assumindo que é um bom candidato para tal, ou seja, é cooperante e capaz de proteger a via aérea. Se forem reunidas condições, o doente deve iniciar ventilação por BiPAP, estabelecendo-se a EPAP a 5 cm de H<sub>2</sub>O, aumentando-a gradualmente de 2 em 2 cm de H<sub>2</sub>O até ser óbvio o alívio clínico de eventos de apneia obstrutiva e roncopatia (no período nocturno), associando-se o aumento da saturação de oxigénio. A IPAP deve ser iniciada a 10 cm de H<sub>2</sub>O, devendo ser igualmente aumentada de 2 em 2 cm de H<sub>2</sub>O até ser atingido uma valor de saturação de oxigénio igual ou superior a 92%. A falência da melhoria rápida da saturação de O<sub>2</sub> pode obrigar a um aumento da EPAP. Neste caso, a IPAP deve ser aumentada em simultâneo, de forma a manter constante o gradiente de pressões entre ambas, suficiente para diminuir o esforço ao respirar.

Se o doente se mantiver estabilizado, com melhoria da hipercapnia e da hipoxémia nas primeiras horas, deve manter terapia ventilatória e efectuar estudo com polissonografia. Se, pelo contrário, mantiver hipercapnia e hipoxémia, deve ser sujeito a VMI, numa Unidade de Cuidados Intensivos. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008)

O doente deve ser reavaliado regularmente através da realização de gasometrias arteriais.

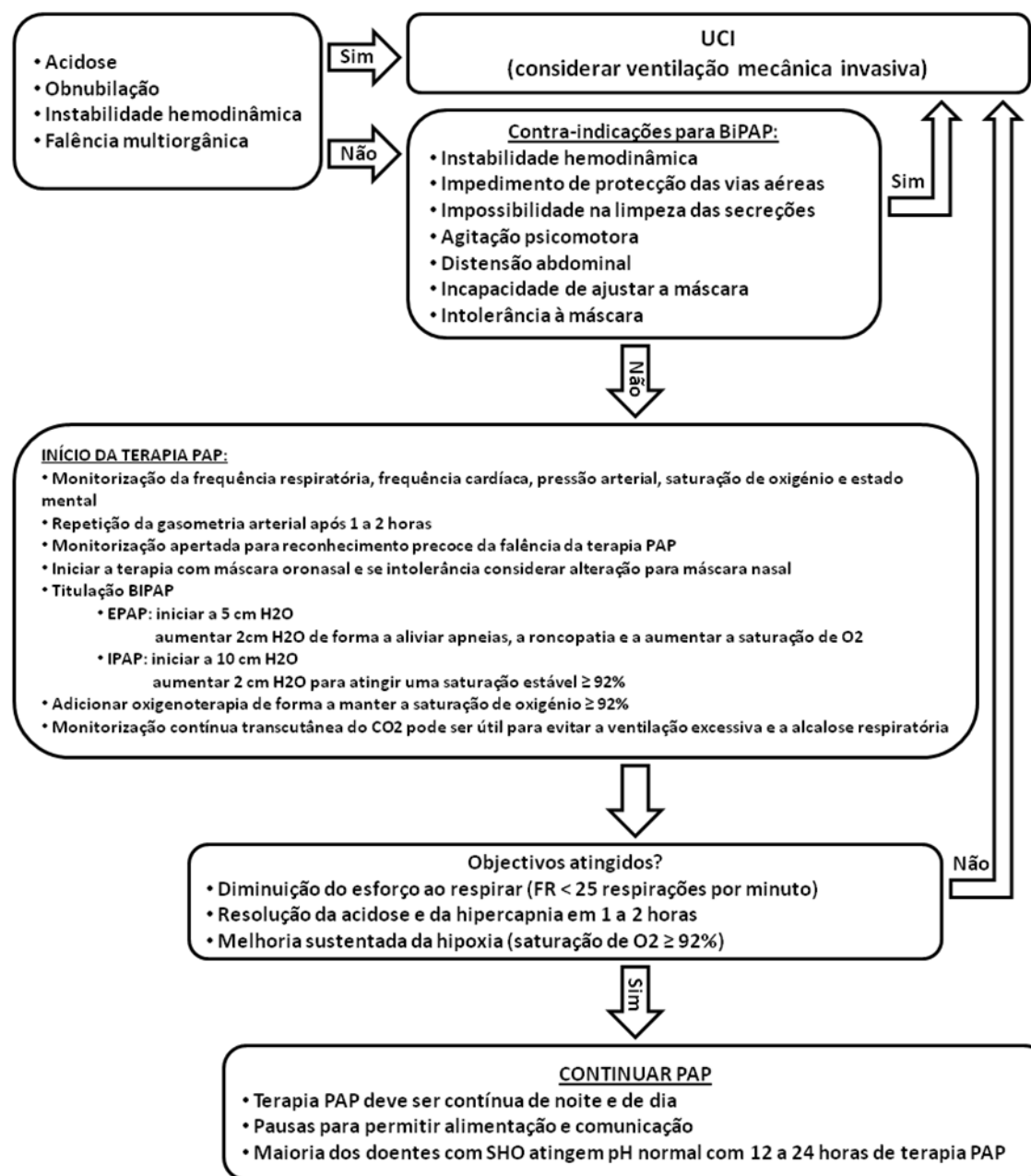
A terapia com VCV reserva-se para situações em que a ventilação alveolar atingida com BiPAP não seja suficiente. Com esta terapia é também possível o ajuste da frequência respiratória, se for necessária a regularização do pH e normalização dos gases arteriais. A

concentração de oxigénio inspirada deve ser titulada, mantendo uma saturação de O<sub>2</sub> superior ou igual a 90%, e a pressão expiratória final deve ser equivalente às configurações anteriores de CPAP ou EPAP. Deve ser tido sempre em consideração que pressões elevadas podem causar fragmentação do sono, desconforto e intolerância, o que diminui a adesão a este tipo de terapia. Nestes casos, a redução do volume corrente e o aumento da frequência respiratória provocam a diminuição da pressão e a manutenção da ventilação por minuto desejada. (Martin 2011)

A terapia ventilatória com CPAP não deve ser considerada nos casos de descompensação.

Tal como para os doentes com insuficiência respiratória compensada, para estes doentes também não existe uma estratégia universal que possa ser adoptada com eficácia e segurança.

Esta proposta terapêutica encontra-se esquematizada na Figura 4.



**Figura 4.** Abordagem ao doente com SHO hospitalizado por descompensação aguda da insuficiência respiratória crónica hipercápnica. (Adaptado de (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008))

### 3. Traqueostomia

O suporte ventilatório por traqueostomia é utilizado desde os anos 60 para a insuficiência respiratória relacionada com a obesidade, tendo sido descrita por Hensley *et al.* em 1976. (Hensley and Read 1976; Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008) A traqueostomia era já referida por Morgan em 1978 como uma indicação terapêutica em doentes com SHO que apresentassem formas obstrutivas da doença ameaçadoras de vida, como arritmias major e asfixia grave. Nestes casos, os doentes apresentavam uma resposta significativa, registando-se um desaparecimento em dias da IC, da hipersonolência e da ideação paranóide. A oclusão do tubo da traqueostomia resultava na recorrência desta síndrome. (Morgan and Zwillich 1978) Em 1988, Kim e colaboradores demonstraram que a traqueostomia, na maioria dos casos, não revertia a doença respiratória do sono associada. (Kim, Eisele *et al.* 1998)

A traqueostomia pode ser uma opção viável em doentes com obstrução das vias aéreas intolerantes a terapia PAP, não havendo outras opções disponíveis. (Al Dabal and Bahammam 2009) Apesar da sua eficácia na diminuição da sintomatologia, provada nalguns estudos, este não é o método ideal dadas as dificuldades de execução da cirurgia e da sua manutenção, especialmente nos doentes com excesso de gordura na região cervical. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008) De forma a prevenir a incidência da formação de granulomas na traqueia, pode ser necessário desbridar o excesso de tecido subcutâneo desta região. O excesso de gordura cervical pode também limitar a utilização de botões de traqueostomia durante o período de vigília, que poderiam facilitar a fala.

Apesar da resolução da hipoventilação e da hipercapnia na maioria dos doentes, as doenças respiratórias do sono podem persistir em doentes com SHO após traqueostomia. Desta forma, os doentes podem necessitar de ventilação nocturna, de forma a resolver qualquer hipoventilação central que possa estar presente. (Mokhlesi and Tulaimat 2007) A



polissonografia com a traqueostomia aberta é fundamental para determinar se a ventilação nocturna suplementar é necessária. (Berger, Ayappa *et al.* 2001)

Não há estudos que avaliem a sua eficácia a longo prazo em doentes com SHO. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

#### **4. Perda de Peso e Alterações do Estilo de Vida**

A Obesidade é uma doença crónica, causa de várias comorbilidades preveníveis que, no seu conjunto, apresentam elevado risco de mortalidade. Está associada a uma variedade de consequências físicas e psicológicas de carácter negativo. (Pijl 2011)

As alterações do peso corporal apresentam grande influência na SAOS. Peppard e colegas demonstraram que um ganho de 10% de peso corporal estava associado a um aumento de 32% do IAH, enquanto que uma diminuição ponderal de 10% está associada a uma diminuição de 26% deste índice. (Peppard, Young *et al.* 2000) Ainda não se conhece qual a percentagem ou quantidade de peso que deve ser idealmente perdida para ocorrer uma melhoria sintomática, mas Aaron e colaboradores demonstraram que a perda ponderal de 10kg origina melhorias na fisiologia pulmonar, levando a um aumento da capacidade vital e do volume de expiração forçada. (Aaron, Fergusson *et al.* 2004) Vários estudos demonstraram que a diminuição do peso corporal quer por intervenção cirúrgica (bypass gástrico em Y de Roux, banda gástrica) (Valencia-Flores, Orea *et al.* 2004; Fritscher, Canani *et al.* 2007) quer por alterações do estilo de vida (Tuomilehto, Seppa *et al.* 2009; Tuomilehto, Gylling *et al.* 2010) está associada a uma diminuição da prevalência dos distúrbios respiratórios do sono. Tanto a perda de peso voluntária como a cirúrgica têm sido associadas a melhoria ou até mesmo normalização dos valores da PaCO<sub>2</sub> e PaO<sub>2</sub> diurnas. (Sugerman, Fairman *et al.* 1992)

A perda de peso corporal é o tratamento etiológico a longo prazo desejável (Powers 2008), ocorrendo a normalização dos gases arteriais, do distúrbio respiratório do sono e da

hipertensão pulmonar. (Olson and Zwillich 2005) Infelizmente, a perda de peso é difícil recorrendo apenas a medidas dietéticas, sendo muitas vezes necessário optar pela cirurgia bariátrica. (Poulain, Doucet *et al.* 2006)

A diminuição do peso corporal não traz apenas melhorias dos sintomas consequentes à SHO, como diminuição da frequência e da intensidade das cefaleias e tonturas matinais, da sonolência diurna, da dispneia e do edema dos membros inferiores, mas também apresenta uma elevada importância na melhoria das anomalias fisiológicas envolvidas na sua patogenia. (Olson and Zwillich 2005) Quando num doente existe em concomitância SHO e SAOS, a perda de peso contribui para a diminuição do IAH e da gravidade da hipoxémia. (Guardiano, Scott *et al.* 2003)

Como acima referido, para uma diminuição do peso ponderal estão disponíveis duas principais abordagens, uma baseando-se nas alterações do estilo de vida e outra através de cirurgia bariátrica. Inicialmente deve optar-se por uma abordagem menos invasiva que inclua alterações na alimentação, incentivo do exercício físico e terapia comportamental. No caso de uma obesidade grave, refractária a alterações dietéticas, com ou sem farmacoterapia adjuvante, a cirurgia bariátrica é a resposta mais eficaz. (Al Dabal and Bahammam 2009) Evidências sugerem que a cirurgia bariátrica pode ser a melhor opção terapêutica para múltiplas comorbilidades relacionadas com a obesidade extrema, como a HTA, DM ou dislipidémia. (Sjostrom, Lindroos *et al.* 2004)

A perda de peso não pode ser o único tratamento instituído numa primeira fase, devendo ser associada uma terapia ventilatória adequada a cada caso, pelo menos durante o período inicial do tratamento, enquanto o peso perdido não é o suficiente para serem observadas alterações ventilatórias relevantes. (Al Dabal and Bahammam 2009)

### ***Perda de peso por alterações do estilo de vida***

Já desde 1978 que a perda de peso é considerada o tratamento de primeira linha na SHO, sendo evidenciada uma melhoria dos sintomas com uma perda ponderal de apenas 5 a 10%. (Morgan and Zwillich 1978) Um caso clínico publicado em 1984 mostra que apenas com a diminuição da gordura corporal, um doente do sexo masculino obeso diagnosticado com SHO apresenta uma melhoria da função ventilatória, da saturação da hemoglobina, dos níveis de testosterona e da actividade sexual. (Semple, Graham *et al.* 1984)

Uma perda ponderal de cerca de 10kg está associada a um aumento da capacidade vital e do estímulo ventilatório central e diminuição da PaCO<sub>2</sub> diurna. Ocorre ainda uma diminuição da frequência dos eventos de apneia e hipopneia, sendo que uma diminuição de 10% de peso corporal está associada à diminuição de 26% do IAH. (Peppard, Young *et al.* 2000) A perda de peso por alterações do estilo de vida é demorada e é difícil atingir um resultado significativo, não sendo frequente uma perda ponderal superior a 10% a curto prazo, associada a este tipo de programas. Não foi ainda estudada qual a quantidade óptima de peso perdido, assim como não existem estudos a longo prazo de manutenção do peso perdido. (Olson and Zwillich 2005)

Apenas com alterações do estilo de vida, é frequente a recuperação do peso perdido no prazo de um ano. (NIH Technology Assessment Conference Panel 1992) Uma forma de evitar esta reversão é incentivar o hábito ao exercício físico regular, mantendo actividade física depois de atingir o peso desejado. Apesar de ser um complemento ideal, é em muitos casos comprometido pela insuficiência respiratória hipercápnica encontrada nos doentes com SHO. Estes indivíduos apresentam menor tolerância ao esforço comparativamente com indivíduos obesos sem problemas respiratórios. (Schonhofer, Sonneborn *et al.* 1997) Anos mais tarde, Schonhofer e colaboradores demonstraram que a tolerância ao exercício melhora após 2 meses de NPPV nocturna (Schonhofer, Zimmermann *et al.* 2003), embora se mantenha uma

hipoventilação ligeira provocada pelo esforço. Provou-se que a associação da NPPV a programas de exercício físico pode ser uma ajuda no aumento da tolerância ao esforço. (Dreher, Kabitz *et al.* 2010)

O aumento da actividade física está relacionado não só com benefícios directos na função ventilatória, no perfil metabólico e na função muscular, mas também com diminuição da gordura visceral, diminuindo o perímetro abdominal e provocando uma melhoria indirecta da função respiratória e das restantes comorbilidades relacionadas com a obesidade. (Ross, Dagnone *et al.* 2000) As modalidades de exercício físico incluídas nestes programas devem ser escolhidas e adaptadas a cada indivíduo, de forma a aumentar a motivação, a adesão e os benefícios a longo prazo. (Jordan, Ali *et al.* 2009)

Num estudo recente efectuado por Villiot-Danger e colegas, envolvendo 20 obesos hospitalizados, comparou-se a associação de treino específico dos músculos respiratórios a um programa de perda de peso com uma dieta hipocalórica e actividade física regular. Nos doentes submetidos ao programa com treino específico dos músculos da respiração, foi observada uma melhor resolução da dispneia e uma maior tolerância ao exercício físico. Esta modalidade de fisioterapia pode trazer melhorias significativas na resposta ao exercício destes doentes, devendo ser considerada a sua integração nos programas de perda de peso. (Villiot-Danger, Borel *et al.* 2011)

De forma complementar às alterações do estilo de vida e implementação de actividade física regular, podem ser considerados fármacos noradrenérgicos (manzitol, fentermina, sibutramina), serotoninérgicos (fluoxetina, fenfluramina, sibutramina) ou inibidores da lipase gástrica e pancreática (orlistat). Apesar destes fármacos poderem proporcionar uma perda de peso considerável num curto espaço de tempo (5 a 10 kg em 3 a 12 meses), é comum a recuperação do peso perdido. (Goldstein and Potvin 1994) Assim, pela presença deste risco e pelos efeitos adversos da medicação, a associação de fármacos às alterações dietéticas não é

normalmente aconselhada, devido à ausência de evidências de eficácia e segurança em doentes com SHO. (Powers 2008)

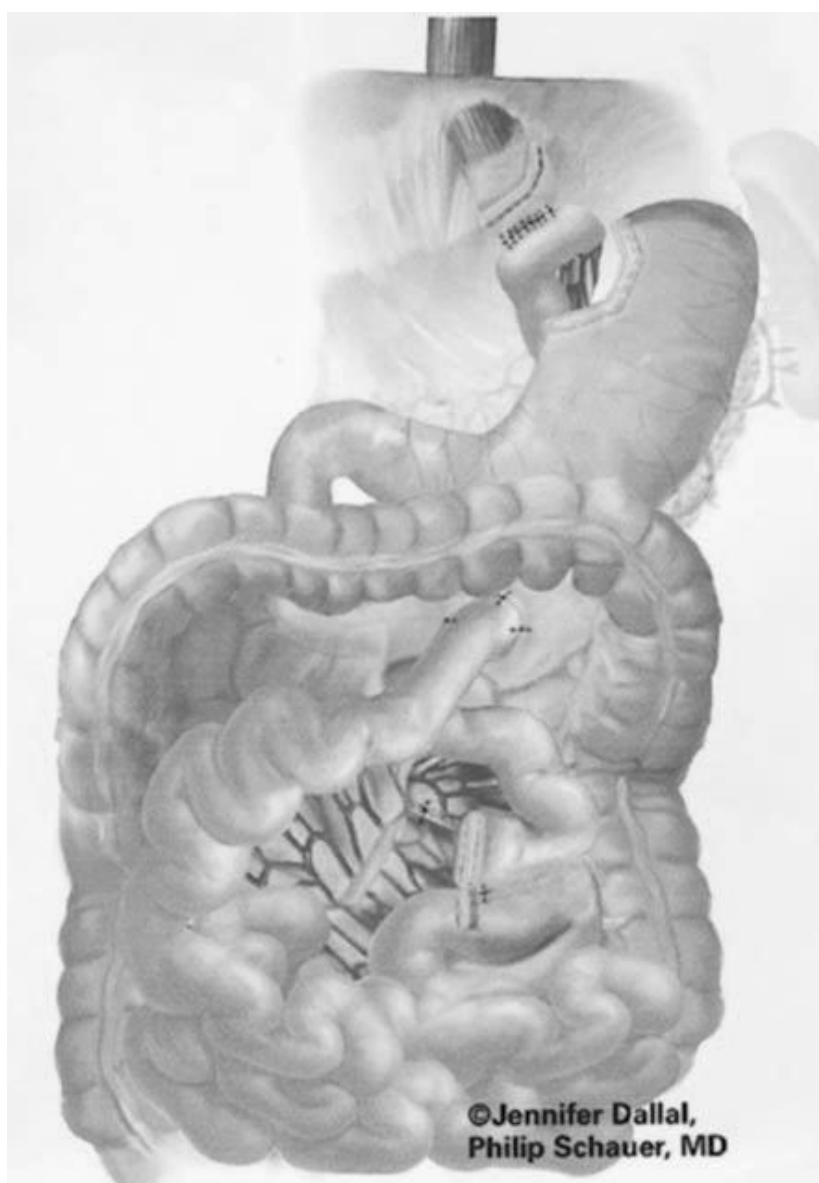
### ***Cirurgia Bariátrica***

A cirurgia bariátrica traduz-se por um procedimento cirúrgico no tracto gastrointestinal superior que tem como objectivo a indução de perda de peso. A cirurgia deve ser considerada em casos específicos de dificuldade na perda de peso após tentativa mal sucedida por alterações do estilo de vida. São candidatos para a cirurgia bariátrica doentes com SHO e/ou SAOS se o IMC for superior a 35 kg/m<sup>2</sup>, sem outras comorbilidades que impossibilitem a cirurgia, que possam cooperar com o tratamento de pós-operatório e que possam evitar a gravidez durante o período de rápido emagrecimento. Doentes sem comorbilidades são propostos para cirurgia com IMC superior a 40 kg/m<sup>2</sup>. (NIH conference 1992)

Desde 1988 que a cirurgia bariátrica é utilizada como tratamento eficaz da obesidade. No estudo de Surgeman e colaboradores, de entre os obesos sujeitos a esta cirurgia, 8% foram diagnosticados com SHO. Após a análise dos dados obtidos, registou-se um aumento da PaO<sub>2</sub> e diminuição da PaCO<sub>2</sub> com a perda de cerca de 50% do peso em excesso (42% ± 9%), concluindo-se que a perda de peso após esta cirurgia melhora significativamente os valores dos gases arteriais e a função hemodinâmica em doentes com SHO. (Sugerman, Baron *et al.* 1988) Neste estudo, constatou-se ainda a maior eficácia do bypass gástrico em Y-de-Roux, comparativamente à colocação de banda gástrica em doentes com obesidade mórbida, com melhores resultados a curto e longo prazos. Em 1989, um estudo com o objectivo de avaliar a função pulmonar antes e após a colocação de uma banda gástrica, demonstrou um aumento significativo do volume residual, da capacidade pulmonar total e do volume de reserva expiratório, sendo este último o aumento mais significativo, de 54%. Já nesta altura eram avaliados cautelosamente os doentes com obesidade pelo risco mais elevado de complicações

no pós-operatório (tromboembolia pulmonar, infecções, hemorragia gástrica, entre outras). (Thomas, Cowen *et al.* 1989)

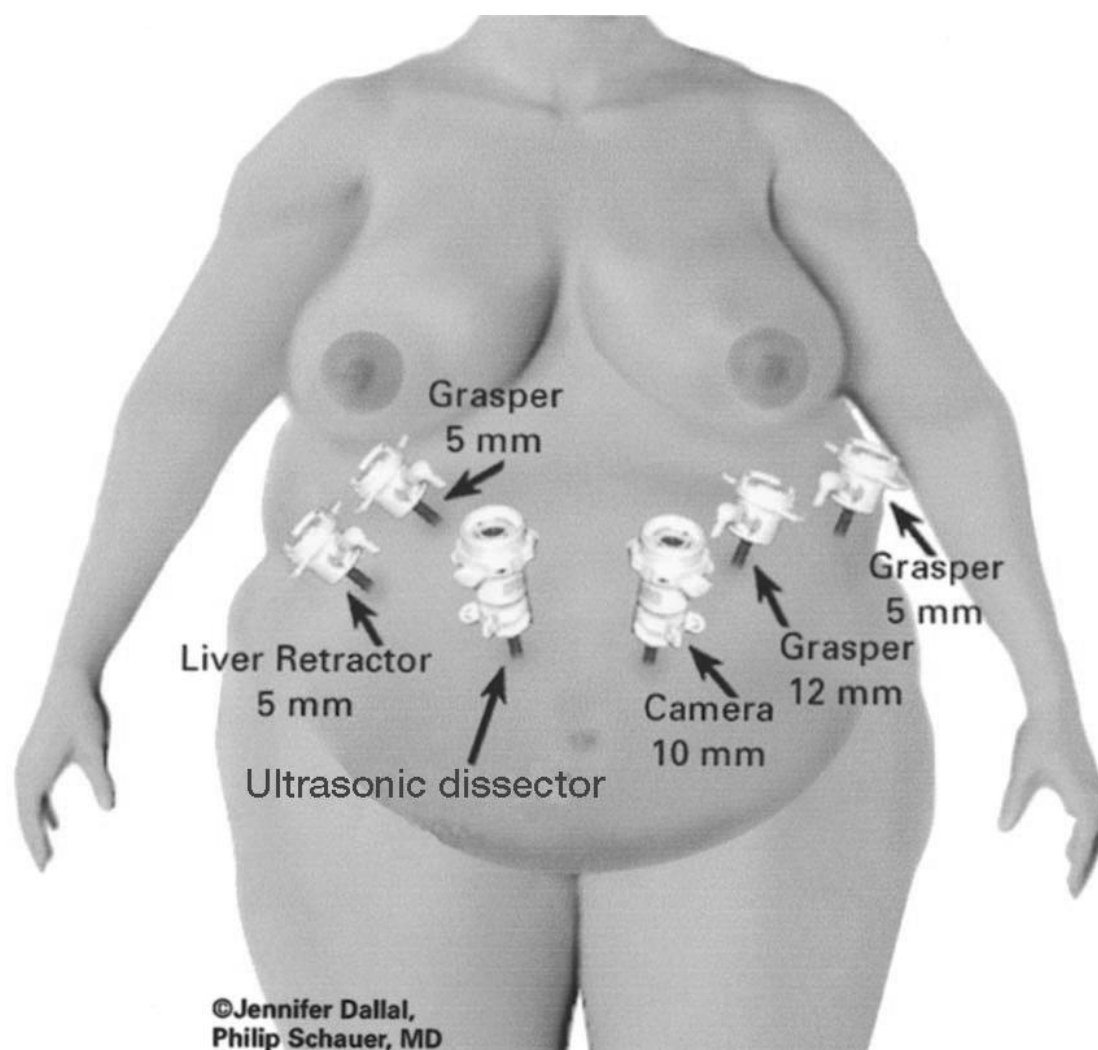
De entre as várias hipóteses de técnicas cirúrgicas, o bypass gástrico em Y-de-Roux (Figura 5) parece ser o mais indicado em doentes com SHO. Esta cirurgia inclui ambos os componentes restritivo e de malabsorção, fundamentais para uma rápida e eficaz perda de peso, ao contrário da banda gástrica que é uma cirurgia estritamente restritiva. Observa-se uma perda de peso significativa no primeiro ano após a cirurgia, resolução da maioria das comorbidades e melhoria da qualidade de vida. (Schauer, Ikramuddin *et al.* 2000)



**Figura 5.** Bypass gástrico em Y-de-Roux. (Adaptado de Schauer, Ikramuddin *et al.* 2000)

A cirurgia bariátrica apresenta vários riscos peri-operatórios, mais acentuados nos indivíduos com obesidade. A cirurgia por via laparoscópica (Figura 6) obteve resultados semelhantes comparativamente à cirurgia clássica, observando-se menor taxa de complicações peri-operatórias e menor tempo de recuperação de pós-operatório, bem como recuperação mais rápida das comorbidades pré-existentes. (Schauer, Ikramuddin *et al.* 2000)

A SAOS deve ser considerada um factor independente de risco major no período de pós-operatório, uma vez que a presença desta síndrome pode estar associada a um maior risco de mortalidade peri-operatória. (Flum, Belle *et al.* 2009) (Flum, Belle *et al.* 2009)



**Figura 6.** Locais de colocação dos laparoscópios para cirurgia de bypass gástrico em Y-de-Roux. (Imagem retirada de Schauer, Ikramuddin *et al.* 2000)

Os doentes com insuficiência respiratória apresentam um maior risco de mortalidade em comparação com os doentes sem comprometimento respiratório, com valores de 2% e 0,2%, respectivamente, sendo também a mortalidade influenciada por outras comorbilidades existentes. (Johnson and DeMaria 2006)

Nos doentes com SHO submetidos a esta prática cirúrgica, as melhorias sintomáticas são evidentes, não só nas alterações acima mencionadas, como na normalização dos valores dos gases arteriais, no aumento dos volumes pulmonares, na diminuição da frequência dos eventos de apneia de sono, na eliminação da policitémia e na reversão da hipertensão pulmonar. (Olson and Zwillich 2005) Trabalhos mais recentes confirmaram que a correção da SHO após diminuição do peso corporal por cirurgia bariátrica tem sido associada a melhoria da hipoventilação diurna, assim como dos parâmetros espirométricos. (Marti-Valeri, Sabate *et al.* 2007)

Um estudo demonstrou uma ligação positiva entre a perda de peso após cirurgia bariátrica e a diminuição significativa dos eventos de apneia nocturna em doentes com SAOS grave. (Haines, Nelson *et al.* 2007) Com esta redução drástica na gravidade do distúrbio respiratório do sono, seria de esperar a normalização dos gases arteriais, mas alguns dos doentes com SAOS grave a moderada beneficiam de terapia ventilatória com PAP, mesmo após cirurgia. Mais recentemente, Greenburg e colaboradores demonstraram que após o procedimento cirúrgico apenas 38% dos doentes atingiram um IAH inferior a 5 eventos por hora, enquanto que a maioria permaneceu com SAOS moderada, definida por um IAH igual ou superior a 15 eventos por hora. Desta forma, é de extrema importância a manutenção da terapia ventilatória nestes doentes após a cirurgia e até ser atingida uma perda peso suficiente que permita a sua interrupção, sendo crucial uma monitorização cuidada. (Greenburg, Lettieri *et al.* 2009)

A obesidade apresenta um maior risco de mortalidade cirúrgica, havendo necessidade de um planeamento cauteloso pré-operatório. Nos doentes obesos, a SAOS e a SHO devem ser



sempre despistadas em cuidados pré-operatórios, incluindo uma polissonografia pré-operatória. (Isono 2009) Os doentes obesos apresentam vários inconvenientes relacionados com a anestesia: dificuldade na intubação e na ventilação pela presença de um diâmetro cervical aumentado; alteração da farmacocinética dos anestésicos utilizados; presença de riscos anestésicos de maior gravidade; necessidade de internamentos mais longos, o que aumenta os custos relacionados com a saúde; maior susceptibilidade a doenças do foro cardiopulmonar como, por exemplo, pneumonias, com um risco de mortalidade de 30 a 46%, e doença tromboembólica. (Leone, Courbon *et al.* 2009)

Após constatação de um maior risco de mortalidade pós-operatória, verificou-se que a implementação de terapia ventilatória com pressão positiva ou traqueostomia no pré e pós-operatório deve ser iniciada imediatamente após a extubação, evitando a insuficiência respiratória pós-operatória. (Ebeo, Benotti *et al.* 2002; Squadrone, Coxa *et al.* 2005; El-Solh, Aquilina *et al.* 2006) A intolerância à terapia PAP é uma indicação para traqueostomia pré-operatória. Não há evidência de que a terapia PAP imediatamente após a cirurgia origine um risco aumentado de ruptura da anastomose e perfuração intestinal. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008)

Embora a função pulmonar possa normalizar com a perda de peso, indicando uma melhoria da *compliance* pulmonar, e a necessidade de ventiloterapia para a SHO e SAOS seja eliminada, esta normalização não é universal a todos os doentes, havendo necessidade de manter alguns doentes sob terapia ventilatória. (Korenkov, Shah *et al.* 2007; Marti-Valeri, Sabate *et al.* 2007)

Apenas um estudo avaliou o impacto da cirurgia bariátrica na SHO. Inicialmente ocorreu uma melhoria dos níveis dos gases arteriais mas, passados apenas 5 anos, os valores agravaram, ocorrendo uma diminuição da PaO<sub>2</sub> e aumento da PaCO<sub>2</sub>. Nestes doentes não foi registada uma diminuição de peso significativa. (Sugerman, Fairman *et al.* 1992) Está a

decorrer um estudo randomizado controlado, realizado por Oliveira e colaboradores, que tem como principal objectivo avaliar os resultados da polissonografia, os mecanismos respiratórios e a qualidade de vida de obesos mórbidos após cirurgia bariátrica comparativamente a obesos mórbidos não sujeitos a cirurgia. (Oliveira, Aguiar *et al.* 2011)

## **5. Flebotomia**

A flebotomia pode ser utilizada como um tratamento para a eritrocitose, presente nos doentes com SHO secundariamente a uma resposta fisiológica do organismo à hipóxia, de modo a aumentar a capacidade de transporte de oxigénio. Esta técnica não foi suficientemente estudada em doentes com SHO, como tratamento da eritrocitose secundária. (Mokhlesi and Tulaimat 2007)

A reversão da hipoventilação e da hipoxémia com a ventiloterapia acaba eventualmente por melhorar a eritrocitose, sendo a flebotomia raramente necessária nos doentes com SHO. (Heinemann, Budweiser *et al.* 2007)

## CONCLUSÃO

Com a crescente incidência e prevalência da Obesidade em todo o mundo, é importante que todos os médicos consigam diagnosticar e referenciar correctamente um doente obeso com SHO, de forma a ser instituído um tratamento precoce e eficaz que diminua o risco de complicações com a evolução da doença. (Olson and Zwillich 2005) O aumento do grau de suspeição pode levar a um diagnóstico precoce desta síndrome e início da terapêutica apropriada. Apesar da elevada morbi-mortalidade associada, esta continua a ser uma síndrome subdiagnosticada.

Para um correcto diagnóstico é importante a determinação dos valores dos gases arteriais e a realização de um polissonografia durante o sono. Este exame complementar é essencial, permitindo avaliar o padrão de sono, a presença de eventos de apneia/hipopneia obstrutiva, calculando-se o IAH, e a dessaturação nocturna. Possibilita ainda a escolha do modo ventilatório mais adequado para cada caso e a titulação das pressões positivas.

Existem várias opções de tratamento eficazes ao alcance destes doentes, mas não existem *guidelines* aprovadas para o tratamento da SHO. A recomendação inicial habitual baseia-se na adopção de uma alimentação saudável e no aumento da actividade física, dificultada nestes doentes já que são mais propensos a um estilo de vida sedentário imposto pela sua dificuldade respiratória e pelo volume corporal. (Poulain, Doucet *et al.* 2006) Desta forma, é essencial associar às alterações do estilo de vida uma ventiloterapia, de forma a corrigir a insuficiência respiratória (com a diminuição da hipercápnia, da hipoxémia nocturna e da patologia respiratória do sono) e possibilitar ao doente uma melhor qualidade de vida (classe de recomendação 1B). (Powers 2008) Não devemos esquecer que o tratamento inicial, incluindo a escolha correcta do modo ventilatório a aplicar, depende do estado geral apresentado pelo doente no momento do diagnóstico. (Mokhlesi, Kryger *et al.* 2008) Vários autores têm

apresentado nos últimos anos propostas de algoritmos terapêuticos envolvendo a ventiloterapia, que têm sido utilizados com sucesso notável. A fraca adesão à terapia ventilatória é a principal razão da sua falência terapêutica. Com tal, é importante que os clínicos estimulem a adesão à terapêutica, de forma a prevenir os efeitos tardios graves da SHO não tratada, como a eritrocitose, a hipertensão pulmonar e o elevado risco de mortalidade. (Mokhlesi 2010)

A associação da oxigenoterapia à ventilação não invasiva é necessária em cerca de metade dos doentes, mantendo uma saturação de oxigénio em valores normais (classe de recomendação 1B). A oxigenoterapia pode ser necessária apenas no período inicial do tratamento, podendo ser descontinuada se o doente mantiver níveis estáveis de PaO<sub>2</sub>. A traqueostomia tem um papel limitado na SHO, sendo reservada para casos extremos de descompensação ou de intolerância a outras terapias ventilatórias.

A estratégia de perda de peso pode passar por alterações dietéticas e exercício físico ou pode ser necessária cirurgia bariátrica. Comparativamente, a cirurgia bariátrica apresenta melhores resultados a curto, médio e longo prazos, com menores taxas de recorrência e agravamento da síndrome. Contudo, qualquer cirurgia realizada nestes doentes apresenta vários riscos e uma elevada taxa de mortalidade associada. A implementação de ventiloterapia nos períodos pré e pós-operatório é essencial para a prevenção da insuficiência respiratória pós-operatória e da tromboembolia pulmonar. (Chouri-Pontarollo, Borel *et al.* 2007; DeMaria, Portenier *et al.* 2007)

Em termos farmacológicos, a progesterona poderá apresentar algum benefício ventilatório, mas a sua administração nestes doentes é imprudente e está contraindicada. A acetazolamida tem-se mostrado eficaz na redução da concentração plasmática de bicarbonato em doentes com agudização da insuficiência respiratória hipercápnica, podendo ser administrada nestes casos, com atenção ao provável desenvolvimento de uma acidose grave

com comprometimento do SNC. O possível papel da leptina no tratamento da SHO e da obesidade tem sido alvo de vários estudos nos últimos anos. Esta hormona mostrou não só influência directa na diminuição do peso corporal mas também na eliminação da hipoventilação alveolar verificada nestes doentes. Será necessária mais investigação nesta área antes da sua utilização na SHO. Actualmente a terapia farmacológica isolada não é considerada eficaz nem segura na SHO, devendo ser apenas usada em casos especiais, em associação a outras modalidades terapêuticas e nunca em primeira linha.

Devido à ausência de estudos comparativos, a flebotomia não deve ser realizada em doentes obesos com SHO.

Deste modo, é possível concluir que as melhores opções disponíveis para o tratamento da SHO são a perda de peso e a ventilação por pressão positiva. Apesar da ventiloterapia com CPAP ou NPPV ser a base do tratamento da SHO, não deve ser considerada como a única modalidade terapêutica a empregar. Mais estudos de larga escala e a longo prazo serão necessários para avaliar o efeito da terapia multimodal na morbilidade e mortalidade da SHO.

O desafio para o futuro consiste na identificação dos indivíduos obesos susceptíveis ao desenvolvimento de SHO e prevenir o seu aparecimento. (Teichtahl 2001) A melhor forma de tratar esta doença é preveni-la, com a promoção de um estilo de vida saudável e educação para a saúde. (Al Dabal and Bahammam 2009)

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aaron, S. D., D. Fergusson, *et al.* (2004). "Effect of weight reduction on respiratory function and airway reactivity in obese women." Chest **125**(6): 2046-2052.
2. Al Dabal, L. and A. S. Bahammam (2009). "Obesity hypoventilation syndrome." Ann Thorac Med **4**(2): 41-49.
3. American Academy of Sleep Medicine (1999). "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 **22**(5): 667-689.
4. Auchincloss, J. H., Jr., E. Cook, *et al.* (1955). "Clinical and physiological aspects of a case of obesity, polycythemia and alveolar hypoventilation." J Clin Invest **34**(10): 1537-1545.
5. Bahammam, A. and M. Kryger (1998). "Decision making in obstructive sleep-disordered breathing. Putting it all together." Clin Chest Med **19**(1): 87-97.
6. Banerjee, D., B. J. Yee, *et al.* (2007). "Obesity hypoventilation syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure." Chest **131**(6): 1678-1684.
7. Berger, K. I., I. Ayappa, *et al.* (2001). "Obesity hypoventilation syndrome as a spectrum of respiratory disturbances during sleep." Chest **120**(4): 1231-1238.

8. Borel, J. C., A. L. Borel, *et al.* (2011). "Obesity Hypoventilation Syndrome: From Sleep Disordered Breathing to Systemic Comorbidities and the Need to Offer Combined Treatment Strategies." Respirology.
9. Budweiser, S., S. G. Riedl, *et al.* (2007). "Mortality and prognostic factors in patients with obesity-hypoventilation syndrome undergoing noninvasive ventilation." J Intern Med **261**(4): 375-383.
10. Burwell, C. S., A. G. Bickelmann, *et al.* (1956). "Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome." Am J Med **21**(5): 811-818.
11. Chouri-Pontarollo, N., J. C. Borel, *et al.* (2007). "Impaired objective daytime vigilance in obesity-hypoventilation syndrome: impact of noninvasive ventilation." Chest **131**(1): 148-155.
12. Cook, W. R., J. J. Benich, *et al.* (1989). "Indices of severity of obstructive sleep apnea syndrome do not change during medroxyprogesterone acetate therapy." Chest **96**(2): 262-266.
13. Cuvelier, A. and J. F. Muir (2005). "Acute and chronic respiratory failure in patients with obesity-hypoventilation syndrome: a new challenge for noninvasive ventilation." Chest **128**(2): 483-485.
14. de Lucas-Ramos, P., J. de Miguel-Diez, *et al.* (2004). "Benefits at 1 year of nocturnal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome." Respir Med **98**(10): 961-967.

15. DeMaria, E. J., D. Portenier, *et al.* (2007). "Obesity surgery mortality risk score: proposal for a clinically useful score to predict mortality risk in patients undergoing gastric bypass." Surg Obes Relat Dis **3**(2): 134-140.
  
16. Douketis, J. D., J. A. Julian, *et al.* (2005). "Does the type of hormone replacement therapy influence the risk of deep vein thrombosis? A prospective case-control study." J Thromb Haemost **3**(5): 943-948.
  
17. Dreher, M., H. J. Kabitz, *et al.* (2010). "Proportional assist ventilation improves exercise capacity in patients with obesity." Respiration **80**(2): 106-111.
  
18. Ebeo, C. T., P. N. Benotti, *et al.* (2002). "The effect of bi-level positive airway pressure on postoperative pulmonary function following gastric surgery for obesity." Respir Med **96**(9): 672-676.
  
19. El-Solh, A. A., A. Aquilina, *et al.* (2006). "Noninvasive ventilation for prevention of post-extubation respiratory failure in obese patients." Eur Respir J **28**(3): 588-595.
  
20. Fitzpatrick, M. (2002). "Leptin and the obesity hypoventilation syndrome: a leap of faith?" Thorax **57**(1): 1-2.
  
21. Flum, D. R., S. H. Belle, *et al.* (2009). "Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery." N Engl J Med **361**(5): 445-454.



22. Fritscher, L. G., S. Canani, *et al.* (2007). "Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients." Respiration **74**(6): 647-652.
23. Goldstein, D. J. and J. H. Potvin (1994). "Long-term weight loss: the effect of pharmacologic agents." Am J Clin Nutr **60**(5): 647-657; discussion 658-649.
24. Gonzalez-Bermejo, J., C. Perrin, *et al.* (2010). "Proposal for a systematic analysis of polygraphy or polysomnography for identifying and scoring abnormal events occurring during non-invasive ventilation." Thorax.
25. Greenburg, D. L., C. J. Lettieri, *et al.* (2009). "Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis." Am J Med **122**(6): 535-542.
26. Guardiano, S. A., J. A. Scott, *et al.* (2003). "The long-term results of gastric bypass on indexes of sleep apnea." Chest **124**(4): 1615-1619.
27. Haines, K. L., L. G. Nelson, *et al.* (2007). "Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea." Surgery **141**(3): 354-358.
28. Han, F., E. Chen, *et al.* (2001). "Treatment effects on carbon dioxide retention in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome." Chest **119**(6): 1814-1819.
29. Heinemann, F., S. Budweiser, *et al.* (2007). "Non-invasive positive pressure ventilation improves lung volumes in the obesity hypoventilation syndrome." Respir Med **101**(6): 1229-1235.

30. Hensley, M. J. and D. J. Read (1976). "Intermittent obstruction of the upper airway during sleep causing profound hypoxaemia. A neglected mechanism exacerbating chronic respiratory failure." Aust N Z J Med **6**(5): 481-486.

31. Isono, S. (2009). "Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management." Anesthesiology **110**(4): 908-921.

32. Janssens, J. P., M. Metzger, *et al.* (2009). "Impact of volume targeting on efficacy of bi-level non-invasive ventilation and sleep in obesity-hypoventilation." Respir Med **103**(2): 165-172.

33. Johnson, W. and E. DeMaria (2006). "Surgical treatment of obesity." Curr Treat Options Gastroenterol **9**(2): 167-174.

34. Jordan, K. E., M. Ali, *et al.* (2009). "Attitudes of patients towards a hospital-based rehabilitation service for obesity hypoventilation syndrome." Thorax **64**(11): 1007.

35. Kim, S. H., D. W. Eisele, *et al.* (1998). "Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy." Arch Otolaryngol Head Neck Surg **124**(9): 996-1000.

36. Koenig, S. M. (2001). "Pulmonary complications of obesity." Am J Med Sci **321**(4): 249-279.

37. Korenkov, M., S. Shah, *et al.* (2007). "Impact of laparoscopic adjustable gastric banding on obesity co-morbidities in the medium- and long-term." Obes Surg **17**(5): 679-683.

38. Kushida, C. A., A. Chediak, *et al.* (2008). "Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea." J Clin Sleep Med **4**(2): 157-171.

39. Laaban, J. P. and E. Chailleux (2005). "Daytime hypercapnia in adult patients with obstructive sleep apnea syndrome in France, before initiating nocturnal nasal continuous positive airway pressure therapy." Chest **127**(3): 710-715.

40. Laursen, S. B., B. Dreijer, *et al.* (1998). "Bi-level positive airway pressure treatment of obstructive sleep apnoea syndrome." Respiration **65**(2): 114-119.

41. Leone, N., D. Courbon, *et al.* (2009). "Lung function impairment and metabolic syndrome: the critical role of abdominal obesity." Am J Respir Crit Care Med **179**(6): 509-516.

42. Marti-Valeri, C., A. Sabate, *et al.* (2007). "Improvement of associated respiratory problems in morbidly obese patients after open Roux-en-Y gastric bypass." Obes Surg **17**(8): 1102-1110.

43. Martin, T. J., Basner, Robert C., Sanders, Mark H. (2011). "Noninvasive positive pressure therapy of the obesity hypoventilation syndrome." UpToDate.

44. Masa, J. F., B. R. Celli, *et al.* (2001). "The obesity hypoventilation syndrome can be treated with noninvasive mechanical ventilation." Chest **119**(4): 1102-1107.

45. Masa, J. F., B. R. Celli, *et al.* (1997). "Noninvasive positive pressure ventilation and not oxygen may prevent overt ventilatory failure in patients with chest wall diseases." Chest **112**(1): 207-213.
46. Medscape Reference, <http://emedicine.medscape.com/article/291807-treatment>
47. Mokhlesi, B. (2010). "Obesity hypoventilation syndrome: a state-of-the-art review." Respir Care **55**(10): 1347-1362; discussion 1363-1345.
48. Mokhlesi, B., M. H. Kryger, *et al.* (2008). "Assessment and management of patients with obesity hypoventilation syndrome." Proc Am Thorac Soc **5**(2): 218-225.
49. Mokhlesi, B. and A. Tulaimat (2007). "Recent advances in obesity hypoventilation syndrome." Chest **132**(4): 1322-1336.
50. Mokhlesi, B., A. Tulaimat, *et al.* (2006). "Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hypercapnia in obstructive sleep apnea." J Clin Sleep Med **2**(1): 57-62.
51. Morgan, E. J. and C. W. Zwillich (1978). "The obesity-hypoventilation syndrome." West J Med **129**(5): 387-393.
52. NIH conference (1992). "Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel." Ann Intern Med **115**(12): 956-961.

53. NIH Technology Assessment Conference Panel (1992). "Methods for voluntary weight loss and control. NIH Technology Assessment Conference statement." Ann Intern Med **116**(11): 942-949.

54. Nowbar, S., K. M. Burkart, *et al.* (2004). "Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome." Am J Med **116**(1): 1-7.

55. O'Donnell C, P., C. D. Schaub, *et al.* (1999). "Leptin prevents respiratory depression in obesity." Am J Respir Crit Care Med **159**(5 Pt 1): 1477-1484.

56. O'Donnell, C. P., C. G. Tankersley, *et al.* (2000). "Leptin, obesity, and respiratory function." Respir Physiol **119**(2-3): 163-170.

57. Oliveira, L. V., I. C. Aguiar, *et al.* (2011). "Sleep study, respiratory mechanics, chemosensitive response and quality of life in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery: a prospective, randomized, controlled trial." BMC Surg **11**: 28.

58. Olson, A. L. and C. Zwillich (2005). "The obesity hypoventilation syndrome." Am J Med **118**(9): 948-956.

59. Peppard, P. E., T. Young, *et al.* (2000). "Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing." JAMA **284**(23): 3015-3021.

60. Perez de Llano, L. A., R. Golpe, *et al.* (2005). "Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome." Chest **128**(2): 587-594.

61. Perez de Llano, L. A., R. Golpe, *et al.* (2008). "Clinical heterogeneity among patients with obesity hypoventilation syndrome: therapeutic implications." Respiration **75**(1): 34-39.

62. Phipps, P. R., E. Starritt, *et al.* (2002). "Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity." Thorax **57**(1): 75-76.

63. Pierce, R. J., D. Hillman, *et al.* (2005). "Respiratory function tests and their application." Respirology **10 Suppl 2**: S1-19.

64. Pijl, H. (2011). "Obesity: evolution of a symptom of affluence." Neth J Med **69**(4): 159-166.

65. Piper, A. J. and C. E. Sullivan (1994). "Effects of short-term NIPPV in the treatment of patients with severe obstructive sleep apnea and hypercapnia." Chest **105**(2): 434-440.

66. Piper, A. J., D. Wang, *et al.* (2008). "Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation." Thorax **63**(5): 395-401.

67. Poulain, M., M. Doucet, *et al.* (2006). "The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies." CMAJ **174**(9): 1293-1299.

68. Powers, M. A. (2008). "The obesity hypoventilation syndrome." Respiratory Care **53**(12): 1723-1730.

69. Priou, P., J. F. Hamel, *et al.* (2010). "Long-term outcome of noninvasive positive pressure ventilation for obesity hypoventilation syndrome." Chest **138**(1): 84-90.

70. Rabec, C., D. Rodenstein, *et al.* (2011). "Ventilator modes and settings during non-invasive ventilation: effects on respiratory events and implications for their identification." Thorax **66**(2): 170-178.

71. Rapoport, D. M., B. Sorkin, *et al.* (1982). "Reversal of the "Pickwickian syndrome" by long-term use of nocturnal nasal-airway pressure." N Engl J Med **307**(15): 931-933.

72. Raurich, J. M., G. Rialp, *et al.* (2010). "Hypercapnic respiratory failure in obesity-hypoventilation syndrome: CO response and acetazolamide treatment effects." Respir Care **55**(11): 1442-1448.

73. Redolfi, S., L. Corda, *et al.* (2007). "Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome." Respir Med **101**(6): 1191-1195.

74. Ross, R., D. Dagnone, *et al.* (2000). "Reduction in obesity and related comorbid conditions after diet-induced weight loss or exercise-induced weight loss in men. A randomized, controlled trial." Ann Intern Med **133**(2): 92-103.

75. Sare, G. M., L. J. Gray, *et al.* (2008). "Association between hormone replacement therapy and subsequent arterial and venous vascular events: a meta-analysis." Eur Heart J **29**(16): 2031-2041.

76. Schauer, P. R., S. Ikramuddin, *et al.* (2000). "Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity." Ann Surg **232**(4): 515-529.

77. Schonhofer, B., M. Sonneborn, *et al.* (1997). "Comparison of two different modes for noninvasive mechanical ventilation in chronic respiratory failure: volume versus pressure controlled device." Eur Respir J **10**(1): 184-191.

78. Schonhofer, B., C. Zimmermann, *et al.* (2003). "Non-invasive mechanical ventilation improves walking distance but not quadriceps strength in chronic respiratory failure." Respir Med **97**(7): 818-824.

79. Semple, P. A., A. Graham, *et al.* (1984). "Hypoxia, depression of testosterone, and impotence in pickwickian syndrome reversed by weight reduction." Br Med J (Clin Res Ed) **289**(6448): 801-802.

80. Sjostrom, L., A. K. Lindroos, *et al.* (2004). "Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery." N Engl J Med **351**(26): 2683-2693.

81. Squadrone, V., M. Cocha, *et al.* (2005). "Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial." JAMA **293**(5): 589-595.



82. Storre, J. H., B. Seuthe, *et al.* (2006). "Average volume-assured pressure support in obesity hypoventilation: A randomized crossover trial." Chest **130**(3): 815-821.

83. Storre, J. H., B. Steurer, *et al.* (2007). "Transcutaneous PCO<sub>2</sub> monitoring during initiation of noninvasive ventilation." Chest **132**(6): 1810-1816.

84. Sugerman, H. J., P. L. Baron, *et al.* (1988). "Hemodynamic dysfunction in obesity hypoventilation syndrome and the effects of treatment with surgically induced weight loss." Ann Surg **207**(5): 604-613.

85. Sugerman, H. J., R. P. Fairman, *et al.* (1992). "Long-term effects of gastric surgery for treating respiratory insufficiency of obesity." Am J Clin Nutr **55**(2 Suppl): 597S-601S.

86. Teichtahl, H. (2001). "The obesity-hypoventilation syndrome revisited." Chest **120**(2): 336-339.

87. Thomas, P. S., E. R. Cowen, *et al.* (1989). "Respiratory function in the morbidly obese before and after weight loss." Thorax **44**(5): 382-386.

88. Tuomilehto, H., H. Gylling, *et al.* (2010). "Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up." Am J Clin Nutr **92**(4): 688-696.

89. Tuomilehto, H. P., J. M. Seppa, *et al.* (2009). "Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **179**(4): 320-327.

90. Valencia-Flores, M., A. Orea, *et al.* (2004). "Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, electrocardiogram, and pulmonary arterial pressure." Obes Surg **14**(6): 755-762.

91. Villiot-Danger, J. C., J. C. Borel, *et al.* (2011). "Respiratory muscle endurance training in obese patients." Int J Obes (Lond) **35**(5): 692-699.

92. Wijesinghe, M., M. Williams, *et al.* (2011). "The effect of supplemental oxygen on hypercapnia in subjects with obesity-associated hypoventilation: a randomized, crossover, clinical study." Chest **139**(5): 1018-1024.

93. World Health Organization. (2008). "Obesity and overweight." from .

94. Yee, B. J., J. Cheung, *et al.* (2006). "Treatment of obesity hypoventilation syndrome and serum leptin." Respiration **73**(2): 209-212.

95. Zammit, C., H. Liddicoat, *et al.* (2010). "Obesity and respiratory diseases." Int J Gen Med **3**: 335-343.