



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA**

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

**NUNO MIGUEL BOURA JACINTO**

**SÍNDROME DE  
HIPOVENTILAÇÃO OBESIDADE**

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**DR. ANTÓNIO JORGE**

**DR. PAULO LOPES**

**SETEMBRO, 2009**

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| ÍNDICE.....  | 2  |
| RESUMO.....  | 3  |
| ABSTRACT .....   | 4  |
| PALAVRAS-CHAVE .....   | 5  |
| INICIAIS UTILIZADAS.....                                       | 5  |
| INTRODUÇÃO.....  | 2  |
| 1. Introdução do trabalho e objectivos.....                    | 2  |
| DESENVOLVIMENTO .....  | 3  |
| 1. Síndromes de Hipoventilação.....                            | 3  |
| 2. Breve história da Síndrome de Hipoventilação Obesidade..... | 5  |
| 3. Epidemiologia.....  | 6  |
| 4. Fisiopatologia Clínica.....                                 | 9  |
| 5. Diagnóstico.....  | 12 |
| 6. Classificação Proposta.....                                 | 14 |
| 7. Tratamentos Preconizados.....                               | 15 |
| 8. Prognóstico.....  | 21 |
| CONCLUSÃO .....  | 23 |
| BIBLIOGRAFIA .....   | 25 |

## RESUMO

Os problemas de saúde na sociedade ocidental estão em grande extensão relacionados com o estilo de vida adoptado. O sedentarismo e a abundância de alimentos pouco saudáveis na nossa dieta são responsáveis pela explosão de doenças como a diabetes, dislipidémias, hipertensão arterial e obesidade com todas as suas consequências, nomeadamente os efeitos na função cardiovascular com elevado impacto social e económico.

A síndrome de hipoventilação obesidade é uma dessas consequências, na qual um obeso sem patologia respiratória conhecida apresenta hipercápnia hipoventilatória.

O processo inicia-se na alteração da mecânica ventilatória causada pela obesidade e distúrbios respiratórios do sono associados levando a um aumento do trabalho respiratório e redução da resposta do sistema nervoso central à hipoxia e hipercápnia.

Vários métodos terapêuticos estão actualmente disponíveis iniciando-se pelas medidas higieno-dietéticas, farmacológicas e culminando nos recentes tratamentos de ventilação não-invasiva e cirurgia bariátrica.

Este trabalho visa efectuar uma revisão dos artigos científicos sobre o tema.

## ABSTRACT

Health problems in western society are greatly related to the adopted lifestyle. Sedentarism and the unhealthy provisions which compose western diet are responsible for the explosion of diseases such as diabetes, hypertension and obesity with all its consequences, namely cardiovascular function effects with great social and economical impact.

Hypoventilation-obesity syndrome is one of those consequences, in which an obese individual without prior respiratory conditions known presents hypoventilatory hipercápnia.

The process is set in motion by the alteration of ventilatory mechanics caused by obesity and the related sleep disordered respiration. The evolution leads to an increase of the respiratory workload and a reduction of hypoxia and hipercápnia threshold in the central nervous system.

Many therapeutic methods are currently available, including dietetic changes, drugs and the recent techniques of non-invasive ventilation and bariatric surgery.

This aim of this work is to review published articles regarding clinical aspects of the disease.

## PALAVRAS-CHAVE

- Síndrome Hipoventilação Obesidade
- Obesidade
- Hipercápnia
- Ventilação não-invasiva

## INICIAIS UTILIZADAS

BiPAP *Bilevel Positive Airway Pressure*;

CPAP *Continuous Positive Airway Pressure*;

DRS Distúrbio Respiratório do Sono;

EPAP *Expiratory Positive Airway Pressure*;

IAH Índice apneias-hora;

IL-6 interleucina 6 ;

IMC Índice de Massa Corporal;

IPAP *Inspiratory Positive Airway Pressure*;

Kg Quilograma;

M Metro;

NP $\gamma$  Neuropeptido Hipotalâmico Gama;

OMS Organização Mundial de Saúde;

PaCO<sub>2</sub> Pressão Arterial de Dióxido de Carbono;

PaO<sub>2</sub> Pressão Arterial de Oxigênio;

PAP *Positive Airway Pressure*;

SAOS Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono;

SHO Síndrome Hipoventilação Obesidade

TNF $\alpha$  factor de necrose tumoral  $\alpha$ ,

# INTRODUÇÃO

## **1. Introdução do trabalho e objectivos**

O trabalho que se apresenta é um artigo de revisão sobre a Síndrome de Hipoventilação Obesidade (SHO). Trata-se de uma patologia pouco frequente cuja importância reside nos acentuados efeitos sobre os doentes obesos e das suas repercussões na qualidade de sono e de vida destes doentes. A sua crescente prevalência na sociedade actual acresce-se por também ter efeitos económicos e sociais (15)

Ao longo do trabalho é feita a distinção entre a SHO e as restantes síndromes de hipoventilação com base nos seus mecanismos fisiopatológicos, clínica e abordagens terapêuticas.

O resumo e esquematização dos sinais e sintomas presentes na SHO, bem como a escolha dos meios complementares de diagnóstico adequados contribuirão para auxiliar o diagnóstico diferencial das patologias hipoventilatórias que encontrarei na prática clínica futura.

A abordagem terapêutica será descrita, com os tratamentos actualmente propostos. Apesar de não haver protocolos totalmente definidos pela rápida evolução, nomeadamente das técnicas ventilatórias, apresentarei uma proposta de tratamento simplificada.

Desta forma será possível compreender e orientar correctamente doentes com SHO e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) que possam aparecer na minha prática clínica futura.

## **DESENVOLVIMENTO**

### **1. Síndromes de Hipoventilação**

A hipoventilação alveolar existe, por definição, quando a pressão arterial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) ultrapassa os valores de referência (35-45 mmHg), embora só adquira importância clínica quando atinge valores da ordem de 50-80 mmHg. (32) De entre as síndromes que se podem manifestar com hipoventilação, mas para este artigo apenas serão individualizadas as síndromes de hipoventilação crónica. Estas podem ser classificadas consoante o mecanismo fisiopatológico subjacente em alterações:

- do estímulo ventilatório,
- da neuromusculatura respiratória
- do aparelho respiratório.

As alterações do estímulo ventilatório incluem as alterações nos quimiorreceptores periféricos (corpos carotídeos, hipoxia prolongada,...) como nos neurónios do centro respiratório (encefalite, enfarte/hemorragia, drogas,...) que alterando a intensidade deste estímulo podem originar hipoventilação.

As alterações da neuromusculatura periférica incluem trauma cervical, neuropatia periférica afectando o sistema nervoso periférico/ espinhal medula e distrofias musculares, miastenia gravis e miopatias, que alteram os músculos respiratórios.

As alterações do aparelho respiratório incluem a cifoescoliose, espondilite anquilosante e obesidade que dificultam a mobilização da parede torácica por um lado e doenças pulmonares e das vias respiratórias por outro (estenose das vias aéreas, SAOS, Fibrose Quística (FQ) e Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica (DPOC)).

A síndrome de hipoventilação obesidade sobre a qual incide este trabalho tem sido classicamente enquadrada nas alterações da parede torácica. Dado que os mecanismos envolvidos não se limitam a alterações da parede torácica, esta classificação rígida pode ser posta em causa.

Os critérios aceites para definição de SHO são a combinação de 1) obesidade (Índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30\text{Kg/m}^2$ ), 2) hipoventilação alveolar crónica [hipercápnia arterial diurna  $\text{PaCO}_2 > 45\text{ mm Hg}$ , com ou sem hipoxémia (pressão arterial de oxigénio ( $\text{PaO}_2$ )  $< 70\text{ mm Hg}$ ], 3) a existência de um distúrbio respiratório do sono na 4) ausência de outras causas de hipoventilação. Este último critério torna-o um diagnóstico de exclusão e aumenta a dificuldade de se efectuar um diagnóstico correcto. (2, 33)

Os distúrbios respiratórios do sono (DRS) englobam todas as patologias que apresentem modificações da frequência, padrão, profundidade da respiração e resistência das vias aéreas durante o sono. Estudos epidemiológicos referem uma prevalência de 2 a 9% em adultos e até 15% em idosos. Os DRS podem ainda ser classificados nas síndromes respiração de Cheyne-Stokes; Apneia Central do Sono, S. resistência das vias aéreas e SHO. (2)

Mestrado Integrado em Medicina 2009



O DRS mais frequentemente associado é a síndrome de apneia obstrutiva do sono em cerca de 90% dos casos de SHO; inversamente, SHO apenas representa 10 a 20% dos casos de SAOS. (40,41,43)

## **2. Breve história da Síndrome de Hipoventilação Obesidade**

As complicações ventilatórias relacionadas com a obesidade começaram por ser identificadas ainda no século XIX, embora só foram descritas detalhadamente sob o título de Síndrome de Pickwick por Burwell em 1956. (30)

O epónimo remete para o livro “The Posthumous Papers of the Pickwick Club” de Charles Dickens em que descreve a personagem “Joe” como um obeso hipersonolento.

A Síndrome de Pickwick que posteriormente veio a tomar o nome de SHO, passou a abranger todos os doentes que apresentavam a tríade clínica de obesidade, hipoventilação e hipersonolência irresistível. (1)

Ao longo do tempo, o epónimo caiu em desuso fixando-se gradualmente o nome de SHO, para os quais foram definidos critérios laboratoriais de diagnóstico.

Até a meio do século XX a doença tinha pouca expressão, por um lado pelo relativo desconhecimento das consequências da obesidade sobre o funcionamento cardiopulmonar, por outro pelo reduzido número de obesos. O aumento explosivo dos casos de obesidade com o sedentarismo da vida moderna associado às refeições hipercalóricas da geração “SuperSize Me” levou a um aumento da obesidade e paralelamente da prevalência e incidência desta patologia. (3)

Actualmente, apesar de ser uma patologia consensualmente reconhecida e definida com critérios objectivos, há ainda grandes dificuldades para a diagnosticar,

essencialmente por ser um diagnóstico de exclusão e pela forte associação entre SHO/SAOS. A nível diagnóstico os avanços na história da SHO marcaram-se pelo aparecimento da polisonografia que, apesar de não ser uma técnica de utilização universal permite a exclusão de outros diagnósticos.

No tratamento, as grandes inovações verificaram-se sobretudo na área da ventilação não-invasiva (7, 9), que está a revolucionar o tratamento da SHO. As técnicas de cirurgia bariátrica são uma opção de tratamento para alguns obesos que conheceram avanços importantes dos quais se destacam o aparecimento de cirurgias laparoscópicas menos invasivas.

### 3. Epidemiologia

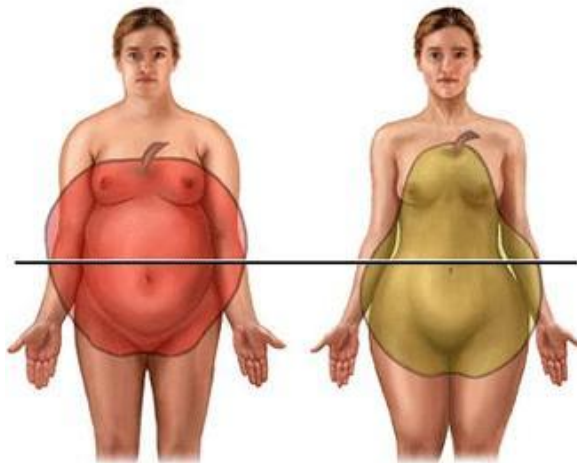
Dos vários métodos disponíveis para classificar o grau de obesidade o método actualmente mais utilizado é o IMC. O IMC é calculado dividindo o peso em Kilogramas (Kg) pelo quadrado da altura em metros (m). (29) A Organização Mundial de Saúde (OMS) utilizou o IMC para definir objectivamente o excesso de peso e a obesidade como mostra a Tabela 1.

| <b>Classificação</b>        | <b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b> |
|-----------------------------|-------------------------------|
| <b>Excesso de Peso</b>      | 25 - 29,9                     |
| <b>Obesidade Classe I</b>   | 30 - 34,9                     |
| <b>Obesidade Classe II</b>  | 35 - 39,9                     |
| <b>Obesidade Classe III</b> | > 40                          |

**Tabela 1: Definição de excesso de peso e obesidade (Adaptado de 34)**

De acordo com a distribuição da gordura, a obesidade pode classificar-se em andróide ou ginoide. A obesidade andróide (ou central) caracteriza-se por uma acumulação preferencial de gordura na parte superior do abdómen, no tronco e nos membros superiores, sendo as ancas e membros inferiores proporcionalmente mais magros. A relação entre o perímetro da cintura e o da anca superior a 0,95 objectiva obesidade andróide, mais comum nos homens. A obesidade andróide ao atingir o tórax em maior grau tem maior impacto na limitação da ventilação pulmonar do que a obesidade ginoide.

A obesidade ginoide, mais típica do sexo feminino, é caracterizada por uma relação perímetro da cintura-anca inferior a 0,95 embora tal como na obesidade andróide possa afectar indivíduos de ambos os sexos. A acumulação de gordura preferencialmente nas ancas, abdómen e membros inferiores traduz-se numa silhueta que aparenta uma pêra. (35)



**Ilustração 1: Tipos de Obesidade (Adaptado de 35)**

A obesidade que tendo na sua etiologia uma predisposição genética não deixa de ser uma doença multifactorial, para a qual contribuem factores ambientais como o

sedentarismo, ausência de actividade física, alimentação hipercalórica e algumas patologias das quais aponto a título de exemplo o hipotiroidismo.

Independentemente da causa que está na sua origem, a obesidade é hoje uma epidemia dos tempos modernos que ultrapassou as fronteiras dos Estados Unidos onde, um terço da população adulta tem excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{Kg/m}^2$ ) e quase um terço é obeso ( $IMC \geq 30 \text{Kg/m}^2$ ). (29) Para além disso, de 1986 até 2000 a prevalência de pessoas com  $IMC \geq 40 \text{Kg/m}^2$  quadruplicou e a de  $IMC \geq 50 \text{Kg/m}^2$  quintuplicou (4)

A mesma tendência se tem verificado nas crianças e adolescentes. Na Europa os dados não são muito mais animadores e em Portugal, por exemplo, já mais de metade da população adulta já apresenta excesso de peso ( $IMC \geq 25 \text{kg/m}^2$ ). (14)

Na população em idade pediátrica a situação reflecte a mesma tendência com 31,56% das crianças a apresentar obesidade/excesso de peso. Trata-se do 2º maior valor a nível europeu, cujo pódio é dominado pelos países mediterrâneos: Itália (36%), Grécia (31%) e Espanha (30%). (12) Tendo em atenção estes dados e a estreita relação entre obesidade e SHO é compreensível que a prevalência desta síndrome tenha tendência para continuar a aumentar nas próximas gerações.

O valor exacto da prevalência da SHO na população geral ainda não foi determinado. Este facto resulta tanto da dificuldade de diagnóstico por se tratar de um diagnóstico de exclusão como por não serem realizadas gasometrias de rotina em doentes com SAOS e, portanto muitos doentes com SHO são incorrectamente diagnosticados como tendo apenas SAOS. (4)

No que diz respeito a internamentos, 27% dos doentes com IMC entre 35 e 49  $\text{kg/m}^2$  têm SHO, mas para doentes com  $IMC > 50 \text{kg/m}^2$  a percentagem aumenta para 48%. Estes números não devem ser transportados para a população geral pois para o mesmo IMC, os doentes com SHO recorrem duas vezes mais ao hospital sendo

necessário internamento. (15) Contudo, após o diagnóstico e início de terapêutica há uma significativa redução (7,9 dias /ano para 2,5 dias/ano) nos dias de internamento e nos internamentos em UCI necessários para a estabilização do doente. (16)

#### 4. Fisiopatologia Clínica

O mecanismo exacto pelo qual os doentes obesos apresentam hipoventilação continua por esclarecer há, contudo desde a sua descoberta têm sido elaboradas e experimentadas algumas teorias.

A obesidade, critério indispensável para a SHO, interfere, por si só nos mecanismos respiratórios ao sobrecarregar o sistema respiratório. Fá-lo ao condicionar uma sobrecarga sobre a parede torácica e vias aéreas superiores, aumentando a resistência das mesmas. Este aumento da resistência distingue-se do existente na SAOS por existir em ortostatismo agravando-se em supinação, enquanto que na SAOS só existe em supinação. A isto junta-se a diminuição da elasticidade da parede torácica e juntas implicam um aumento do trabalho da respiração. (2)

O aumento do trabalho respiratório nos obesos, leva a uma crescente produção de CO<sub>2</sub> e aumento do consumo de O<sub>2</sub>. (8) O consumo de O<sub>2</sub> comparado entre respiração espontânea e ventilação mecânica revelou uma diferença de 16% nos obesos contra 1% nos não-obesos, comprovando-se que o aumento de consumo de oxigénio se deve exclusivamente a um aumento paralelo do trabalho da respiração. (17) O aumento da produção de CO<sub>2</sub> e a PaCO<sub>2</sub> é directamente proporcional ao aumento de consumo de O<sub>2</sub> e inversamente proporcional à ventilação alveolar.

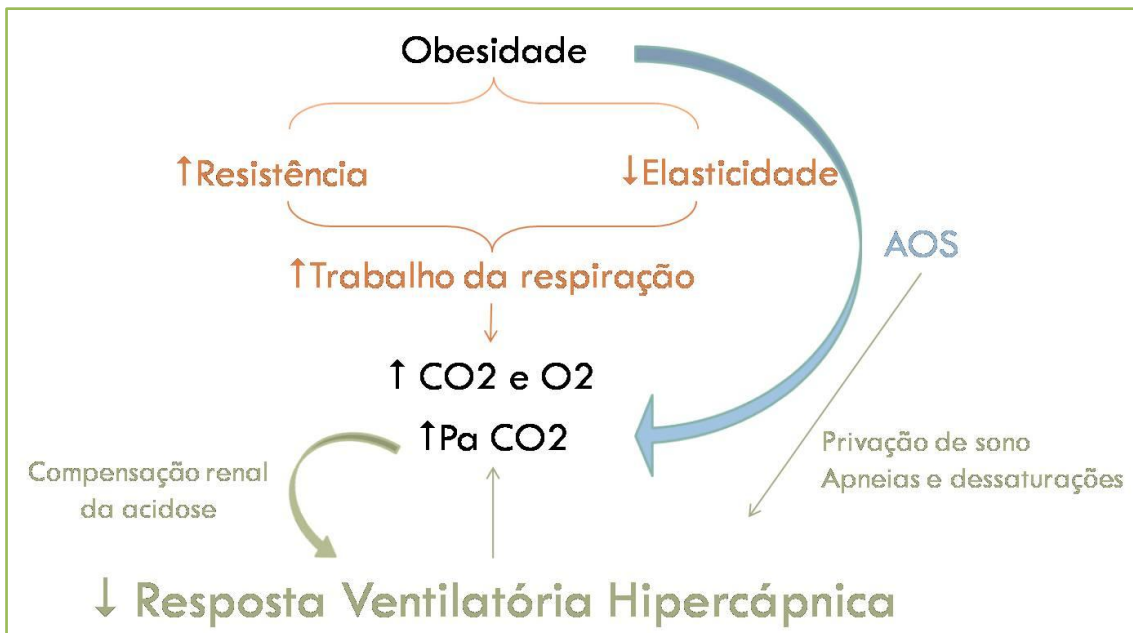


Ilustração 2: Mecanismo de hipercápnia na SHO (Adaptado de 3)

Aparentemente, a alteração da mecânica da respiração e aumento do trabalho da respiração não são a única explicação para a hipercápnia crónica. Foi associada a SHO a capacidade de reversão voluntária da hipercápnia por disfunção dos centros respiratórios, o que indicou que a diminuição do estímulo respiratório apresentaria também um papel importante nesta patologia hipoventilatória. Registos de electromiogramas e pressões torácicas e diafragmáticas mostraram que a resposta à hipercápnia está diminuída em obesos e ainda mais nos obesos com SHO, apesar do mesmo IMC. Nestes últimos foi ainda descrito uma diminuição da resposta ventilatória à hipoxia. (18) Tendo em conta estes dados, a SHO não é compatível de uma classificação limitada às suas alterações da parede torácica. É, por isto considerada uma “tempestade perfeita” por ser um “ciclo vicioso” que se inicia nas alterações ventilatórias, com excesso de produção de CO<sub>2</sub> e condiciona uma redução da resposta do sistema nervoso central à hipoxia e hipercápnia. (3)

Apesar de todos estes avanços ainda não se compreende a globalidade da fisiopatologia da SHO. Estudos recentes revelaram o possível envolvimento de mecanismos inflamatórios na SHO. Marcadores inflamatórios como as interleucinas 6 (IL-6), 1 e 18, factor de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ), prostaglandina E2 e proteína C reactiva parecem estar elevadas nos obesos havendo uma correlação entre o IMC e os níveis de TNF $\alpha$  e IL-6. A acção da resposta inflamatória sistémica crónica sobre os tecidos induz um estado de insulinoresistência e hipofuncionamento da hormona hipotalâmica C resultando em DRS. No desenvolvimento desta hipótese foi descoberto o potencial efeito da leptina na génese e desenvolvimento da SHO. (19,20)

A leptina é uma proteína produzida nos adipócitos cuja acção principal é sobre o hipotálamo como supressor do apetite ao inibir o neuropeptido hipotalâmico gama (NP $\gamma$ ).

Secundária a esta acção parece ter um efeito positivo no estímulo respiratório a nível do sistema nervoso central. Ratos com deficiência na produção de leptina desenvolveram um fenótipo de obesidade, com capacidade pulmonar total e elasticidade pulmonar diminuída. Estas alterações são parcialmente revertidas nos ratos pela administração regular de leptina. (21)

Em humanos a deficiência congénita de leptina é rara, estando documentado um caso que apresentava hiperfagia e obesidade (IMC=48 kg/m<sup>2</sup>). Injecções regulares de leptina diminuíram significativamente a sua massa gorda sem alterar a massa magra. (22)

Os níveis séricos de leptina aumentam paralelamente à percentagem de massa gorda e apresenta-se duplicada em estados hipercápnia, relativamente à eucápnia para a mesma percentagem de massa gorda. (23) A explicação avançada para estes valores relaciona-se com uma resistência central à leptina ou com a existência de uma anomalia

no seu receptor, nos casos de SHO. Os níveis de leptina sérica em doentes com SHO encontram-se muito aumentados.

Concluiu-se que situações de hipoxia crónica levam a uma supressão da leptina e diminuição de resposta à hipercápnia. (24)

O tratamento prolongado com *bilevel positive airway pressure* BiPAP associa-se a um aumento da resposta hipercápnic e um aumento dos níveis de leptina. (24) O papel exacto da leptina na fisiopatologia da SHO ainda não está totalmente compreendido.

## 5. Diagnóstico

A tríade clínica clássica dos doentes com SHO inclui a obesidade, hipoventilação e uma hipersonolência marcada. Estes sintomas encontram-se presentes caracteristicamente em doentes do sexo masculino (duas vezes mais que sexo feminino) de meia-idade, facto que pode dever-se entre factores hormonais à maior predisposição de obesidade andróide no sexo masculino. Quando em simultâneo com SAOS, os doentes também ressonam, mostram apneias durante um sono que não é reparador e cefaleias matinais.(2) Algumas particularidades que marcam a diferença para SAOS simples são a dispneia, edema dos membros inferiores e baixa saturação diurna de O<sub>2</sub>. Em doentes sem terapêutica, pode ser observáveis sintomas de insuficiência cardíaca com hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* (25) inclusivamente policitémia secundária à hipoventilação.(1)

Em doentes com clínica e biótipo sugestivo de SHO, vários exames complementares devem ser realizados para proceder à confirmação da patologia.



Pretende-se que os exames complementares a realizar confirmem a doença, e para isso devem aferir os critérios definidores de SHO: IMC > 30kg /m<sup>2</sup>, hipercápnia diurna PaCO<sub>2</sub> >45 mm Hg e exclusão de outras causas de hipoventilação. Após a realização de uma história clínica completa, um exame objectivo completo com medição de IMC e determinação da relação entre os perímetros da cintura-anca permitem a identificação dos doentes com o primeiro critério diagnóstico.

A análise gasométrica diurna de sangue arterial sem suplementação com O<sub>2</sub>, apresentando diminuição da PaO<sub>2</sub> e elevação de PaCO<sub>2</sub> e de HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, permite identificar um processo crónico de acidose respiratória. (15) O hemograma pode revelar uma eritrocitose secundária à hipoventilação crónica e as análises às hormonas tiroideias devem ser sempre realizadas para excluir o hipotiroidismo como causa. (1)

Os exames cardíacos, como o electrocardiograma e o ecocardiograma, para além de excluir outras patologias associadas à obesidade, podem revelar hipertensão pulmonar e alargamento/hipertrofia das aurícula e ventrículo direitos, respectivamente. Estas alterações indicam a presença de uma SHO avançada e descompensada, com compromisso da função cardíaca. (2,3,4,7)

Os exames imagiológicos pulmonares permitem excluir outras causas de insuficiência respiratória hipercápnica. A nível espirométrico, as alterações encontradas nos doentes obesos são uma redução generalizada dos volumes pulmonares. Especificamente, encontra-se uma redução da capacidade pulmonar total, redução da capacidade vital e redução da capacidade residual funcional.(6)

Após esta abordagem inicial e mantendo-se a suspeita diagnóstica, deve complementar-se o estudo com uma polisonografia.

Trata-se de um exame que ainda é caro e pouco difundido pelo que nem sempre poderá ser realizado nestes doentes, apesar de ter indicação formal. Naqueles em que for

possível a realização deste exame, observam-se dessaturações mantidas de O<sub>2</sub> independentes de apneias, hipopneias ou outras alterações do ritmo respiratório.

É possível o diagnóstico de SAOS com índice de apneias-hora (IAH) maior que 5 em 90% dos casos, nos restantes, IAH será menor que 5 e representa os casos de hipoventilação do sono.(5)

## 6. Classificação Proposta

Como já foi abordado no capítulo da história da SHO, apenas recentemente a doença tomou alguma notoriedade e mereceu a atenção dos clínicos. Desta forma, são ainda alvo de alguma contestação a definição, fisiopatologia e classificação desta síndrome.

No que respeita à classificação, a única referência encontrada na literatura consultada defende a junção de elementos clínicos, laboratoriais e presença de complicações para classificação do grau de severidade da SHO. Na tabela seguinte encontra-se uma compilação desses critérios.

|                  | Leve     | Moderada | Severa    |
|------------------|----------|----------|-----------|
| PCO <sub>2</sub> | 46-60    | 60-80    | ≥80       |
| PO <sub>2</sub>  | ≥70      | 60-70    | ≤60       |
| IMC              | 30-40    | 40-50    | ≥50       |
| AHI              | <5       | 5-15     | ≥15       |
| Complicações     | Ausentes | Ausentes | Presentes |

Tabela 2: Proposta de classificação da SHO baseada em parâmetros funcionais (Adaptado de 28)

## 7. Tratamentos Preconizados

A terapêutica para a síndrome de hipoventilação obesidade pode ser dividida em tratamentos médicos e cirúrgicos.

O tratamento médico inclui medidas higieno-dietéticas, medidas farmacológicas e técnicas de ventilação não-invasiva.(2,3,4) A cirurgia bariátrica constitui o tratamento mais duradouro e fiável da obesidade severa, contudo não deve ser utilizado no tratamento inicial nem isoladamente nestes doentes.

A perda de peso constitui o tratamento ideal a longo prazo, condicionando uma melhoria subjectiva e objectiva da função pulmonar, glicemia e tensão arterial, sendo possível a resolução da hipoventilação. A nível pulmonar, uma diminuição de IMC (53 para 44) associa-se a uma redução da PaCO<sub>2</sub> (de 53 para 44mmHg), havendo também uma melhoria significativa da ventilação voluntária máxima, volumes pulmonares e valores espirométricos. (3). Os índices de apneia e a gravidade das dessaturações também melhoram com a perda de peso. (2)

A orientação dietética e prescrição cuidada de exercício dadas as comorbilidades dos doentes são as primeiras medidas a instituir com o objectivo de redução do peso. Contudo, a eficácia destas medidas a médio e longo prazo é muito reduzida, em parte devido à fraca adesão dos doentes. (1,4,30) Outra medida higieno-dietética importante é a cessação tabágica nos obesos fumadores. Para doentes com IMC maior que 35Kg/m<sup>2</sup> e comorbilidades associadas ou doentes com IMC maior que 40 kg/m<sup>2</sup> a cirurgia

bariátrica (2) é a opção de redução de peso indicada sendo observáveis reduções entre 16 a 23% do peso corporal.(3)

As terapêuticas da SHO baseiam-se, actualmente, nas técnicas de ventilação não-invasiva, com particular relevo para as técnicas de *positive airway pressure* PAP cuja utilização se iniciou com resultados positivos na década de 1980.(9) O mecanismo de actuação da PAP resulta da eliminação do componente obstrutivo, melhoria da mecânica pulmonar e da parede torácica e a potencial melhoria do estímulo ventilatório central (2).

A *continuous positive airway pressure* CPAP é a técnica pela qual é fornecida uma pressão positiva constante frequentemente por máscara nasal. Utilizada com sucesso na SAOS e DPOC agudizada, obtiveram-se também resultados positivos no tratamento da SHO. A pressão da CPAP deve ser iniciada em valores baixos e titulada sucessivamente, devendo ser monitorizados a frequência respiratória e o desconforto do doente.(9)

Uma hora de CPAP a uma pressão média de 13,9 cm H<sub>2</sub>O foi necessária para aliviar hipoxémia em 57% destes doentes, os restantes 43% mantiveram Sat O<sub>2</sub> < 90% em >20% do tempo de sono. Este subgrupo de doentes apresentava ad inicio: 1) IMC mais elevado, 2) hipoxémia nocturna mais grave, e 3) maiores índices de apneia. O facto de mais de metade dos doentes responderem ao CPAP sugere que as formas mais moderadas de SHO também podem ser controladas com sucesso pelo CPAP desde que assegurada a adesão dos doentes. (40)

Os resultados são maximizados para aplicações de CPAP de 4,5 horas por dia por períodos não inferiores a 1 mês com melhorias na hipercápnia e na hipoxémia de 1,8 e 3 mm Hg por hora de CPAP, respectivamente. (41)

A BiPAP é outra técnica de PAP em que é possível estabelecer diferentes pressões positivas nos tempos inspiratório (IPAP) e expiratório (EPAP). Apesar de não haver diferenças significativas a longo prazo, a BiPAP é utilizada para as situações refractárias a CPAP com 20 cm H<sub>2</sub>O (IAH>5, hipoxémia <90% >10% tempo) e agudizações da hipoventilação. Nestes casos, a titulação de EPAP deve ser efectuada até se obter uma resolução dos eventos obstructivos (apneias, hipopneias ou limitação de fluxo). Uma abordagem aconselhada para doentes sem SAOS concomitante é a utilização inicial de EPAP 5 cm H<sub>2</sub>O e IPAP 8 a 10 cm H<sub>2</sub>O superior a EPAP, com titulações progressivas de 1-2 cm H<sub>2</sub>O. (3,4)

A suplementação de O<sub>2</sub> na ausência de terapêutica com PAP não apresenta melhorias nos parâmetros de hipoventilação, contudo pode ser necessária durante o período nocturno como complemento em até 50% dos doentes. A necessidade de suplementação diurna diminui drasticamente entre aqueles que aderem à terapêutica nocturna com PAP. (41,42)

Na década de 1960, os colares de protusão mandibular e as traqueostomias eram as técnicas mecânicas existentes para ultrapassar a obstrução das vias aéreas superiores. Apesar de a traqueostomia ser eficaz não é o método ideal, reservada actualmente a doentes cuja SHO não é reversível com técnicas PAP. (7)

As opções farmacológicas são pouco utilizadas, de reduzida eficácia e não desprovidas de efeitos secundários. Entre os fármacos a empregar incluem-se a medroxiprogesterona, a tiroxina, a acetozolamida e a almitrina.

A medroxiprogesterona é um progestativo que estimula o centro respiratório tradicionalmente muito utilizado na correcção SHO. Recentemente tem vindo a ser considerado desadequado devido ao risco aumentado de tromboembolismo num doente

predisposto pela acumulação de vários factores de risco como o sedentarismo, a própria obesidade e a insuficiência cardíaca que frequentemente apresentam. (1,2,3,4,7)

O estado de hipotiroidismo pode estar presente nos doentes obesos e mimetizar um SHO, devendo ser sempre um diagnóstico a considerar na avaliação inicial dos doentes obesos com hipercápnia diurna. A utilização de tiroxina deverá ser reservada a estes doentes como terapêutica de suplementação para atingir o estado de eutiroidismo. (1,2)

A acetozolamida, um inibidor da anidrase carbónica actua causando uma acumulação de  $\text{HCO}_3^-$  e conseqüente acidose metabólica (pH diminui entre 0,05 a 0,1 em 24 h), esta acção leva a um aumento do estímulo respiratório com redução dos valores de  $\text{PaCO}_2$ . A utilidade descrita para a acetozolamida inclui a prevenção da alcalose metabólica nos doentes com SAOS; ainda nestes doentes diminui o número de episódios de apneia e, finalmente, corrige o desvio da  $\text{PaCO}_2$  nos doentes com SHO. (38)

A almitrina é um fármaco pouco estudado, estando o seu uso desaconselhado. Contudo, a nível teórico ao ser um agonista dos quimiorreceptores dos corpos carotídeos pode causar hiperventilação e reverter a hipoventilação. Tem como efeitos secundários descritos a nevrite periférica, intolerância gastro-intestinal e a perda de peso, o que nestes doentes até seria um efeito útil. Por não haver estudos sobre a segurança de todos estes fármacos na sua terapêutica crónica não há recomendações para o seu uso no tratamento da SHO. (39)

A utilização de flebotomias para evitar sintomas de hiperviscosidade está recomendada nos adultos com doença cardíaca congénita cianótica com hematócrito superior a 65%. O tratamento da SHO pelos métodos anteriormente descritos é suficiente para reverter a hipoventilação e hipoxémia e evitar a eritrocitose secundária,

Mestrado Integrado em Medicina 2009

tornando-se a flebotomia um tratamento raramente empregado. A utilização das flebotomias para controlar a eritrocitose secundária não se encontra devidamente estudada devendo ser evitado. (36,37)

A seguinte ilustração apresenta um dos algoritmos propostos para o tratamento de doentes com SHO:

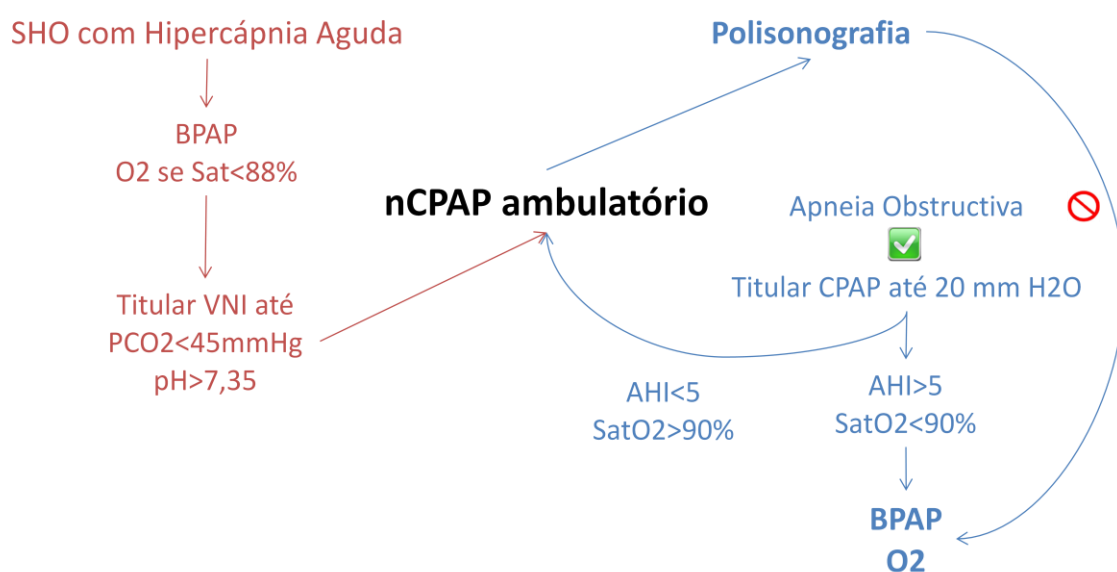


Ilustração 3: Algoritmo de tratamento proposto para SHO (Adaptado de 3)

De notar na figura, à esquerda a orientação terapêutica a que são sujeitos os doentes com insuficiência respiratória hipercápnica agudizada. Nestes doentes, a utilização de BiPAP está recomendada, com pressões iniciais de 5 e 10 mmH2O com titulações sucessivas até à normalização de PaCO<sub>2</sub> e pH.

Após a estabilização do doente deve ser efectuado o estudo da sua patologia com o recurso à polissonografia. Este exame fornecerá valiosos dados para a orientação da terapêutica destes doentes, nomeadamente o AHI e saturações nocturnas de O<sub>2</sub>. Frequentemente os doentes com SHO apresentam simultaneamente SAOS e, nesse caso,

o tratamento com CPAP nocturno deve ser titulado de forma a ser ultrapassada a resistência oferecida pelas vias aéreas periféricas. (9) Desta forma a terapêutica é eficaz no caso de o AHI ser inferior a 5 e a saturação de O<sub>2</sub> ser superior a 90% em mais de 90% do tempo de sono. A pressão máxima indicada para a obtenção deste resultado é de 20mmH<sub>2</sub>O. A melhoria clínica dos doentes é o melhor indicador de sucesso terapêutico, contudo a realização regular de gasometrias com valores de PaCO<sub>2</sub> inferior a 45mmHg e pH superior a 7,35 é a garantia de um tratamento eficaz.

Nos doentes refractários ao tratamento com CPAP ou sem SAOS, o tratamento recomendado é a utilização de BiPAP. As pressões devem ser ajustadas individualmente, contudo o benefício obtido é máximo para valores IPAP $\geq$ 8+EPAP. A suplementação de oxigénio deve ser utilizada no caso de persistirem saturações de O<sub>2</sub> inferiores a 90%, o que em agudizações pode chegar a acontecer em 50% dos doentes. (4) Dada a possibilidade de hipoventilação de causa central, o aparelho de BiPAP pode ainda ser ajustado para assegurar uma frequência e volume respiratórios mínimos.

Num doente refractário a todas estas técnicas, deve ser ponderado se a utilização de técnicas mais invasivas como a cirurgia ou a traqueostomia trarão vantagens à sobrevida e qualidade de vida do doente.

Com todos estes métodos à disposição e seguindo este modelo de actuação, deverá ser possível uma correcção da SHO a nível clínico e laboratorial permitindo uma melhoria acentuada da qualidade de vida destes doentes.



## 8. Prognóstico

O prognóstico dos doentes com SHO está, em grande parte, relacionado com as comorbilidades associadas à obesidade e a adesão à terapêutica. Num estudo realizado (13), as doenças encontradas mais frequentemente associadas à obesidade em consultas pré-anestésicas foram refluxo gastro-esofágico, hipertensão arterial, *diabetes mellitus*, hipotireoidismo e asma. O refluxo gastro-esofágico estava presente em 16,67% dos doentes comparativamente apenas 0,48% de não obesos o apresentava. Quanto à hipertensão arterial a diferença é entre 50% nos obesos e 3,06% nos não obesos semelhantes dados se observam na diabetes e no hipotireoidismo ambos com 6,25% contra 0,31%. A asma encontrava-se presente em 10,42% dos obesos, comparativamente apenas 1,43% dos não obesos era asmático. (13) Apesar da homogeneidade dos grupos quanto a idade e sexo; o estado físico (ASA II), sexo feminino, peso e IMC eram significativamente maiores no grupo dos obesos. Algumas patologias foram apenas encontradas no grupo dos obesos como a epilepsia, esteatose hepática, dislipidémias e hipopituitarismo, o que não permite uma associação com o estado de obesidade.(13)

Para além deste estudo, outros há mostrando prevalências muito superiores nos obesos de patologias mais graves, como por exemplo insuficiência cardíaca e hipertensão pulmonar.(4) Assim sendo, a mortalidade nos doentes com SHO não se pode relacionar exclusivamente com esta patologia, pois o seu estado de obesidade acarreta todo um arsenal de comorbilidades que podem por si só diminuir a esperança e qualidade de vida.

Quando comparados com obesos sem distúrbios respiratórios, os doentes com SHO têm maior probabilidade de recorrer às urgências e maiores necessidades de internamentos em cuidados intensivos. Nos primeiros estudos de mortalidade intra-hospitalar de doentes com SHO a taxa de mortalidade aproximava-se de 50%, incluindo casos de mortes inesperadas. A necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos foi de 40% contra 6% nos doentes obesos sem SHO e as necessidades de ventilação invasiva chegaram aos 6% dos doentes com SHO. (15)

Após a alta hospitalar, a taxa de mortalidade aos 3 meses é de cerca de 23% nos doentes com SHO (apenas 13% foram medicados para a hipoventilação) comparados com os 9% dos doentes obesos sem hipoventilação. Discriminando, os doentes com SHO medicados com PAP têm uma mortalidade dos 2 aos 4 anos inferior a 10% (16), enquanto que os doentes não medicados chegam a apresentar uma mortalidade de 46% num período de 50 meses.

Assim sendo, um importante preditor de mortalidade é a identificação atempada, terapêutica adequada e adesão e resposta à terapêutica. As formas de SHO fatais encontram-se associadas à presença simultânea de bradiarritmias, taquiarritmias e profundas dessaturações de O<sub>2</sub>. (1) Para além dos factores relacionados com a terapêutica, a presença de DPOC, hábitos tabágicos e baixos valores de FEV<sub>1</sub>, condicionam a mortalidade nos doentes com SAOS. (26,27)

## CONCLUSÃO

Neste trabalho abordou-se a SHO, doença caracterizada pela presença em simultâneo dos factores obesidade, hipoventilação alveolar crónica, distúrbio respiratório do sono na ausência de outras causas de hipoventilação.

Constatou-se a crescente importância na saúde da população ocidental, muito devido ao aumento dos números da obesidade nestes países. A SHO e a síndrome metabólica são ambas consequências da obesidade e responsáveis por elevados custos sociais e económicos.

Dos mecanismos fisiopatológicos desenvolvidos destacam-se a alteração da mecânica da respiração com o consequente aumento do trabalho respiratório; alterações centrais e periféricas causadas pela hipoxémia crónica e influência de mediadores inflamatórios/hormonais presentes na obesidade.

Na abordagem clínica apresentada o objectivo passou pela identificação precoce e orientação adequada, incluindo o ponto de maior dificuldade a exclusão de outras patologias hipoventilatórias. Da avaliação inicial deverá constar ainda uma classificação do grau de gravidade destes doentes. A classificação proposta tem por base critérios facilmente mensuráveis e poderá melhorar a adequação terapêutica.

As técnicas de ventilação não-invasiva são as formas de tratamento médico com mais sucesso no controlo da doença. As opções cirúrgicas têm, nos últimos anos tido alguma projecção com o desenvolvimento da cirurgia bariátrica endoscópica e é um dos recursos a considerar na falência de outras terapêuticas.

Uma nota final para o facto de ser um tema sobre o qual não abundam trabalhos publicados. Houve alguma dificuldade na homogeneização da nomenclatura utilizada,

classificações, hipóteses fisiopatológicas e inclusivamente a própria definição, que apesar de na globalidade serem semelhantes apresentam ligeiras discrepâncias consoante a bibliografia consultada.

Neste trabalho, tentou-se conjugar os melhores contributos de cada um, de forma a obter um resumo tanto abrangente como unificador.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Morgan JE, Zwillich CW (1978) The Obesity-Hypoventilation Syndrome. *West J Med* 129: 387-393
2. Dabal LA, BaHammam AS (2009) Obesity Hypoventilation Syndrome. *Annals Thor Med* 4: 41-47
3. Powers MA (2008) The Obesity-Hypoventilation Syndrome. *Resp Care* 53: 1723-1730
4. Mokhlesi B, Tulaimat A (2007) Recent Advances in Obesity Hypoventilation Syndrome. *Chest* 132: 1322-1336
5. Casey K, et al. (2007) Sleep-Related Hypoventilation/hipoxemic Syndromes. *Chest* 131: 1936-1948
6. Poulain M., et al. (2006) The effect of obesity on chronic respiratory diseases: pathophysiology and therapeutic strategies *CMAJ* 174(9):1293-1299
7. Mokhlesi B, et al. (2008) Assessment and Management of Patients with Obesity Hypoventilation Syndrome. *Proc Am Thorac Soc* 5: 218-225
8. Luce JM. (1980) Respiratory Complications of Obesity. *Chest* (78): 626- 631
9. Benditt JO (2009) Novel Uses of Noninvasive Ventilation. *Respir Care* 54: 212-219
10. Martin DW, et al. (1977) The Pickwickian Syndrome. *West J Med* 127: 24-31
11. Damiani D (2008) Growth Hormone usage in Prader-Willi Syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab* 52 (5): 833-838
12. Padez C (2006) Trends in Overweight and obesity in Portuguese conscripts from 1986 to 2000 in relation to place of residence and educational level. *Public Health* 120: 946-952
13. Filho G, et al. (2002) Problemas Clínicos Pré-anestésicos de Pacientes Morbidamente Obesos Submetidos a Cirurgias Bariátricas: Comparação com Pacientes Não Obesos. *Rev Bras Anest* 52 (2): 217-222.
14. <http://www.iotf.org/database/index.asp>

15. Nowbar S, et al (2004) Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects and outcome. *Am J Med*; 116 (1):1-7
16. Berg G, et al (2001) The use of health care resources in obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* 120 (2): 377-383
17. Kress P, et al (1999) The impact of morbid obesity on oxygen cost of breathing at rest. *Am J Respir Crit Care Med* 160(3): 883-886
18. Sampson MG, et al (1983) Decreased hypoxic ventilatory drive in the obesity-hypoventilation syndrome. *Am J Med* 75 (1) 81-90
19. Osborn O, et al (2008) Insights into the roles of the inflammatory mediators IL-1, IL-18 and PGE2 in obesity and insulin resistance. *Swiss Med Wkly* 138:665-673
20. Imagawa S, et al (2004) Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Respiration* 71:218-225
21. Tankersley CG, et al. (1998) Leptin attenuates respiratory complications associated with the obese phenotype. *J Appl Physiol* 85: 2261-2269
22. Farooqi IS, et al. (1999) Effects of recombinant leptin therapy in a child with leptin deficiency. *N Engl J Med* 341(12):879-894
23. Phipps PR, et al. (2002) Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax* 57(1):75-76.
24. Redolfi S, et al. (2007) Long-term non-invasive ventilation increases chemosensitivity and leptin in obesity-hypoventilation syndrome. *Resp Med* 101:1191-1195
25. Ahmed Q, et al. (1997) Cardiopulmonary pathology in patients with sleep apnea/obesity hypoventilation syndrome. *Hum Pathol* 28: 264-269
26. Campos-Rodrigues F, et al. (2005) Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 128:624-633
27. Marti S, et al. (2002) Mortality in severe sleep apnea/hypopnea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Resp J* 20:1511-1518
28. Lacalzada C, Diaz-Lobato S (2008) Grading obesity hypoventilation syndrome severity. *Eur Respir J Sep* :32(3):817-8
29. <http://win.niddk.nih.gov/statistics/>

30. Burwell, et al. (1956) Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation – A Pickwickian syndrome. *Am J Med* 21: 811-818.
31. Ortega GA, et al. (2006) Evolution of patients with chronic obstructive pulmonary disease, obesity hypoventilation syndrome or congestive heart failure in respiratory monitoring unit. *Arch Broncopneumol* 42: 423-429.
32. Fauci, et al. (2008) Disorders of ventilation. *Harrison's Principals of Internal Medicina* 1660-1662.
33. American Academy of Sleep Medicine Task Force (1999) Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep* 22:667-689
34. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
35. <http://fast-food-obesity-obesity.blogspot.com/2007/06/types-of-obesity.html>
36. DeFilippis AP, et al. (2007) The management of hyperviscosity in adults with cyanotic heart disease. *Cardiol Rev* 15;31-34
37. Thorne SA (1998) Management of polycythaemia in adults with cyanotic congenital heart failure. *Heart* 79; 315-316
38. Teppema LJ, Dahan A (1999) Acetazolamida and breathing: does a clinical dose alter peripheral and central CO<sub>2</sub> sensitivity? *Am J Respir Crit Care Med* 160; 1592-1597
39. Coppola P, et al. (1986) Effects of almitrine bismesylate on nocturnal hypoxemia in patients with chronic bronchitis and obesity. *Eur J Respir Dis Suppl* 146; 641–648.
40. Banerjee D (2007) Obesity hypoventilation Syndrome: hypoxemia during continuous positive airway pressure. *Chest* 132 (4): 1678-1684
41. Mokhlesi B et al. (2006) Impact of adherence with positive airway pressure therapy on hipercápnia in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2; 57-62
42. Pérez de Llano LA, et al (2005) Short-term and long-term effects of nasal intermittent positive pressure ventilation in patients with obesity-hypoventilation syndrome. *Chest* (128) 587-594
43. Chaouat A, et al. (1995) Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Resp Care* (151) 82-86