

## Medicina do sono

CARLOS ALBERTO VIEGAS<sup>1</sup>, PAULO TAVARES<sup>2</sup>

No último encontro da *American Thoracic Society*, em abril de 1999, realizado em San Diego, CA, foram apresentados três trabalhos de autores brasileiros sobre medicina do sono, que passamos a comentar.

O primeiro deles, feito em parceria entre a PUCRS (Porto Alegre) e a Universidade de Toronto (Canadá), estuda qualitativamente o óxido nítrico (NO) nasal e exalado, em pacientes portadores de síndrome da apnéia do sono obstrutiva (SASO). Os autores não encontram diferença estatisticamente significativa quando comparam os níveis de NO dos pacientes com SASO e indivíduos normais. Então, especulam que ou o NO não reflete o tipo de inflamação encontrada na SASO, ou existiram fatores de confusão no estudo que modificaram os níveis de NO. Considerando que existe inflamação na SASO e que o NO é um marcador inespecífico de inflamação<sup>(1)</sup> e regulador do tônus broncomotor<sup>(2)</sup>, optamos pela possibilidade de fatores de confusão no referido estudo, uma vez que outros autores<sup>(3)</sup> encontraram níveis elevados de NO em pacientes portadores de SASO após o sono, quando comparados com níveis dos mesmos pacientes antes do sono, bem como com valores antes e após o sono de indivíduos normais. Portanto, nos parece razoável concluir que os níveis de NO encontram-se elevados em pacientes portadores de SASO apenas após o sono, momento em que a inflamação das vias aéreas superiores se encontra manifesta.

O segundo trabalho, realizado em parceria com o *Hôpital Saint-Antoine*, Paris, e a Universidade Federal do Espírito Santo, diz respeito ao surgimento de hipertensão arterial (HA) no pós-operatório de pacientes normotensos submetidos à uvulopalatofaringoplastia. Um dos assuntos em medicina que mais vem ensejando pesquisas clínicas e experimentais é o da associação entre síndrome de apnéia do sono obstrutiva e a hipertensão arterial. Aproximadamente 50% dos pacientes com SASO grave têm HA<sup>(4,5)</sup> e cerca de 30% dos pacientes com hipertensão arterial essencial têm SASO<sup>(6,7)</sup>. Por outro lado, pacientes com HA e SASO tratados com *continuous positive airway pressure* (CPAP) melhoram a HA<sup>(8,9)</sup>. Entretanto, mesmo havendo uma evidente relação entre a SASO e a HA, alguns autores têm negado esta associação, preferindo atribuí-la à idade, obesidade, ingestão de álcool, etc., que freqüentemente acompanham tanto uma como outra condição<sup>(10)</sup>.

À HA que se manifesta em sono nos portadores de SASO chamamos hipertensão arterial aguda noturna e aparente-

mente nada tem a ver com a HA crônica diurna, que também ocorre nesses pacientes. Não se sabe exatamente por que a PA dos pacientes com SASO se eleva durante o sono, alguns estudos assinalam que não é devido à hipoxemia<sup>(11)</sup>, mas sim devido à fragmentação do sono, isto é, a PA se eleva quando ocorre o microdespertar<sup>(12)</sup>, mas este é um assunto controvertido<sup>(13)</sup>.

A associação entre HA e uvulopalatofaringoplastia, conforme descrita no resumo em pauta, é pouco conhecida na literatura. A hipótese levantada pelo autor, de que seria conseqüente à estimulação simpática, parece ser a melhor. Segundo o resumo, os pacientes também agravam, no pós-operatório, o índice de apnéia/hipopnéia. É um tema que deve ser mais pesquisado, pois freqüentemente estes pacientes são já hipertensos e a cirurgia poderia agravar a HA no pós-operatório imediato.

O terceiro trabalho descreve os achados clínicos e polissonográficos de crianças portadoras de mucopolissacaridose (MPS), realizado na Escola Paulista de Medicina (São Paulo). Os autores estudam cinco crianças portadoras de MPS dos tipos II (síndrome de Hunter), III (síndrome de Sanfilippo) e VI (síndrome de Maroteaux-Lamy), encontram quatro crianças com índice de apnéia-hipopnéia variando de 13,2-98,8/h e concluem que a SASO é uma importante causa de morbidade em crianças portadoras de MPS. Apesar do pequeno número de casos estudados, estes resultados estão de acordo com os outros autores<sup>(14)</sup>.

A MPS é uma desordem hereditária, progressiva, causada por excessivo acúmulo de ácidos mucopolissacáridos nos lisossomos, envolvendo vários tecidos do organismo, sendo bastante rara, uma vez que sua incidência é relatada como de 1:10.000 a 1:30.000 nascimentos<sup>(15)</sup>.

Para explicar a SASO encontrada nestas crianças, se observa que elas são portadoras de pescoço curto, além da infiltração e espessamento generalizado dos tecidos moles e que a orofaringe também pode estar obstruída por macroglossia com ou sem hipertrofia tonsilar. A via aérea nasal também está estreitada por espessamento da membrana mucosa, hipertrofia da adenóide e excesso de tecido granulomatoso<sup>(15)</sup>.

Recentemente o tema foi muito bem revisado por Martin C. Bax e Gillian A. Colville<sup>(14)</sup>, relatando sobre o comportamento de 258 crianças portadoras de MPS, onde encontraram freqüentemente problemas do sono, principalmente SASO e comportamento não usual durante a noite. As alterações do sono estiveram presentes nos diferentes tipos de MPS e em freqüência elevada, ou seja, 59% na síndrome de Hurler (MPS I), 63% na síndrome de Hunter (MPS II), 86% na síndrome de Sanfilippo (MPS III) e 44% na síndrome de

1. Professor Assistente Doutor do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, DF.

2. Presidente da Comissão de Distúrbios Respiratórios do Sono da SBPT; Professor Titular da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, DF. E-mail: ptavares@abordo.com.br

Morquio (MPS IV)<sup>(14)</sup>. Lembramos que o tratamento da SASO deve ser tentado, uma vez que o mesmo melhora de forma importante a sonolência diurna e retarda o desenvolvimento de insuficiência cardíaca direita<sup>(15)</sup>.

## REFERÊNCIAS

1. Watkins DN, Garlepp MJ, Thompson PJ. Regulation of the cyclo-oxygenase pathway in human cultured airway epithelial (A549) cells by nitric oxide. *Br J Pharmacol* 1997;121:1484-1488.
2. Guo FH, De Raeve HR, Rice TW, et al. Continuous nitric oxide synthesis by inducible nitric oxide synthase in normal human airway epithelium in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:7809-7813.
3. Olopade CO, Christon JA, Zakkar M, et al. Exhaled pentane and nitric oxide levels in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1997;111:1500-1504.
4. Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. *Ann Rev Med* 1976;27:465-484.
5. Kales A, Cardieux RJ, Bixler EO, et al. Severe obstructive sleep apnea. I. Onset, Clinical Course and Characteristics. *J Chron Dis* 1992;102:1065-1071.
6. Lavie P, Bem-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea among patients with essential hypertension. *Am J Cardiol* 1985;55:1019-1022.
7. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lavoi M, Goren AB. Undiagnosed sleep apnea syndromes and essential hypertension. *Q J Med* 1988;68:637-644.
8. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, et al. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 1991;78:84-92.
9. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hours blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993;16:539-544.
10. Stradling JR, Crosby JH. Relation between systemic hypertension and sleep hypoxemia on snoring: analysis in 748 men drawn from general practice. *BMJ* 1990;300:75-78.
11. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, Weiss JW. Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevation after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 1990;69:2143-2148.
12. Ringler J, Garpestad E, Basner RC, Weiss JW. Systemic blood pressure elevation after airway occlusion during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1062-1066.
13. O'Donnell CR, Ayuse C, King ED, Schwartz AR, Smith RL, Robotham JL. Airway obstruction during sleep increases blood pressure without arousal. *J Appl Physiol* 1996;80:773-781.
14. Bax MC, Colville GA. Behavior in mucopolysaccharide disorders. *Arch Dis Child* 1995;73:77-81.
15. Walker RW, Darowski M, Morris P, Wraith JE. Anaesthesia and mucopolysaccharidoses. A review of airway problems in children. *Anaesthesia* 1994;49:11078-1084.

## NASAL AND EXHALED NITRIC OXIDE (NO) IN SLEEP APNEA PATIENTS.

Chatklin J, Qian W, McClean P, Zamel N, Haight JSJ, Hoffstein V. Department of Respiratory Medicine and Otolaryngology; University of Toronto, Canada; PUCRS, Porto Alegre, Brazil.

NO has been suggested as a marker of airway inflammation. Patients with obstructive sleep apnea (OSA) due to repetitive episodes of airway obstruction have inflamed pharyngeal airway. This study aimed to compare nasal NO (nNO), exhaled NO (ENO) and oropharyngeal NO (oroNO) in OSA patients and normals. We studied 6 adult patients with confirmed OSA and 15 controls (CG). In addition to history, physical examination and regular sleep study, NO was measured by a chemiluminescent analyzer (Sievers 280, Boulder, CO). ENO was measured using a restricted breath to exclude nasal NO at an expiratory flow of 45 ml/s. nNO was measured in series with a known flow. The oroNO was measured with the patient in a head-off body plethysmograph to know the inspiratory flow. NO output was calculated as the product of NO concentration and the flow. OSA patients had apnea/hypopnea index (AHI) > 40 (mean  $\pm$  SD = 66  $\pm$  23/h) while the CG had < 15 (6  $\pm$  6). There was no significant difference in age between the two groups (51  $\pm$  12 yrs vs 44  $\pm$  12, respectively) or in the body mass index (38  $\pm$  12 kg/m<sup>2</sup> vs 29  $\pm$  5, respectively). ENO output in the OSA group and in the CG group was 78  $\pm$  30 nL/min and 57  $\pm$  24 respectively; nNO was 489  $\pm$  156 and 530  $\pm$  210; and oroNO was 761  $\pm$  390 vs 703.6  $\pm$  549.7 respectively. There was no significant difference in any of the

NO measurements between the two groups. Correlation analysis between NO and AHI did not demonstrate a significant relationship between these variables. We conclude that despite the widely different AHI in the two groups, no significant difference in the NO was found. We speculate that either NO does not reflect the type of inflammation present in OSA or there are other confounding factors not accounted for in this study, which significantly could modify NO levels.

## BEHAVIOR OF BLOOD PRESSURE AFTER UVULOPALATOPHARYNGOPLASTY.

Araujo MTM, Ouayoun M, Poirier JM, Dussaule JC, Vasquez EC, Fleury B. Service de Pneumologie, Service d'ORL, Service de Biochimie, Service d'Explorations Fonctionnelles, hôpital Saint-Antoine, Paris, France. Physiological Sciences program, Federal University of Espírito Santo, Vitoria, Brazil.

Transient systemic hypertension have been reported after surgery for severe OSAS. This potentially dangerous phenomenon has not been evaluated systematically after the most commonly used surgical procedure for snoring or mild OSAS, the uvulopalatopharyngoplasty (UPPP). Aim of the study: to evaluate the evolution of the blood pressure and of the putative factor of its elevation (peri-operative stress, created sleep disordered-breathing (SDB), postoperative pain, sympathetic activity). Methods: seven normotensive heavy snorers and 3 mild OSAS patients were studied during the day before and the day after UPPP, using ambulatory blood pressure recording (Spacelab®), limited polygraphic recording (PolyMesam®), visual analogic scale (VAS) of the pain urinary catecholamine dosages. Results: mean systolic (106  $\pm$  3 vs 120  $\pm$  5 mmHg) and diastolic blood pressure (66  $\pm$  3 vs 74  $\pm$  3 mmHg) and apnea-hypopnea index (AHI) (13  $\pm$  1 vs 26  $\pm$  5 ev/h) were significantly increased after surgery. A significant correlation was found between the individual variation of the blood pressure values and the individuals evolution of the AHI (r = 0.81 and 0.74 p < 0.01). The scores of VAS measured 4 hrs (3.0 cm) and 22 hrs (1 cm) after surgery showed the efficiency of the analgesic therapy (ketoprofen-propacetamol). Nocturnal urinary norepinephrine levels were significantly increased (11  $\pm$  4 vs 22  $\pm$  6  $\mu$ g/ml/12 h, p < 0.05). In conclusion: in normotensive snorers a significant elevation of the blood pressure is observed immediately after UPPP linked to the increase in the frequency of the SDB and with an increased sympathetic activity.

## CLINICAL AND POLYSOMNOGRAPHIC FEATURES OF CHILDREN WITH MUCOPOLYSACCHARIDOSES.

Moreira GA, Pradella-Hallinan M, Nery LE, Tufik S. Dept. of Pediatrics, Respiratory and Psychobiology. Universidade Federal de São Paulo/Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brazil.

The mucopolysaccharidoses (MPS) are a group of lysosomal storage disorders characterized by multiple skeletal, ocular, visceral, cardiovascular, respiratory and central nervous system abnormalities. Children with MPS are prone to develop upper airway narrowing and obstructive breathing during sleep. The purpose of this study is to evaluate the clinical and polysomnographic features of children with MPS. Five children, 4 male, aged 2-12 years, two MPS II, one MPS III and one MPS VI were submitted to polysomnography and a clinical questionnaire. We found that 4 out 5 children had loud snoring every night, that disturbed roommates and frightened their parents. Snoring was first noted at 2 years in 3 children, 3 years in one and 4 years in one. Parents witnessed apnea during sleep in 2, sweating in 3, disturbed sleep in 3, enuresis in 3, cyanosis in 4. All parents reported daytime symptoms: 4 oral breathing, 4 nasal congestion, 3 hypersomnolence, 2 aggressive behavior, 1 hyperactivity and 1 morning headache. Polysomnography showed that 4/5 had obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). These 4 children had apnea-hypopnea index that ranged between 13.2-98.8 respiratory events per hour. The sleep time with SaO<sub>2</sub> < 90% ranged between 1-89% of total sleep time. The child with AHI = 98.8 is currently being treated with nasal CPAP. Three children with OSAS were not referred to CPAP treatment due to behavioral problems. We conclude that obstructive sleep apnea syndrome is an important cause of morbidity in children with MPS.