

Espessura da Camada de Fibras Nervosas em Doentes com Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

Mário Ramalho¹, Fernando Vaz², Inês Coutinho¹, Catarina Pedrosa¹,
António Martins³, Paulo Kaku², F. Esperancinha⁴

¹Interno do Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE

²Assistente Hospitalar do Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE

³Assistente Hospitalar do Serviço de Neurologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE

⁴Chefe de Serviço do Serviço de Oftalmologia, Hospital Prof. Dr. Fernando Fonseca, EPE

RESUMO

Objectivo: Avaliar a relação entre a gravidade da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e a espessura da Camada de Fibras Nervosas (CFN) determinada por Tomografia de Coerência Óptica (OCT).

Material e Métodos: Neste estudo foram incluídos 47 olhos de 47 doentes com SAOS. Com base no Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) os doentes foram divididos em 3 grupos consoante a gravidade da SAOS, grupo 1 (19 doentes) com SAOS ligeira (IAH 5-15), grupo 2 (11 doentes) com SAOS moderada (IAH 15-30) e grupo 3 (17 doentes) com SAOS grave (IAH > 30). Todos os doentes receberam avaliação oftalmológica completa.

Resultados: Os valores da espessura da CFN média foram: 105,27 $\mu\text{m} \pm 12,6$ (total dos doentes), 105,85 $\mu\text{m} \pm 11,67$ (grupo 1), 106,48 $\mu\text{m} \pm 11,72$ (grupo 2) e 103,84 $\mu\text{m} \pm 14,6$ (grupo 3). Quando se correlacionou a CFN com as diferentes variáveis para o total dos doentes verificou-se uma correlação com significado estatístico apenas na variável idade ($r = -0,359$; $p = 0,013$). A gravidade da SAOS, interpretada como IAH correlaciona-se positivamente com a pressão intraocular (PIO) ($r = 0,302$; $p = 0,039$), espessura central da córnea (ECC) obtida por paquimetria ultrassónica ($r = 0,368$; $p = 0,012$) e por Pentacam® ($r = 0,443$; $p = 0,002$).

Conclusões: Este estudo não demonstrou diminuição da espessura da CFN com o aumento da gravidade da SAOS, no entanto, verificou-se uma correlação entre a gravidade da SAOS e a ECC.

Palavras-chave

Glaucoma, Apneia do Sono, SAOS, Camada de Fibras Nervosas, Espessura Central da Córnea.

ABSTRACT

Purpose: Evaluate the relationship between the severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and the Nerve Fiber Layer (NFL) determined by Optical Coherence Tomography (OCT).

Material and Methods: 47 eyes of 47 patients with OSAS were evaluated in this study. Based in the Apnea-Hypopnea index (AHI) the patients were divided into 3 groups depending on the severity of OSAS, group 1 (19 patients) with mild OSAS (AHI 5-15), group 2 (11 patients) with moderate OSAS (AHI 15-30) and group 3 (17 patients) with severe OSAS (AHI > 30). All

patients received complete ophthalmic evaluation.

Results: The values of average RNFL thickness were $105,27 \mu\text{m} \pm 12,6$ (total patients), $105,85 \mu\text{m} \pm 11,67$ (group 1), $106,48 \mu\text{m} \pm 11,72$ (group 2) and $103,84 \mu\text{m} \pm 14,6$ (group 3). NFL only had a statistically significant correlation with the variable age ($r = -0,359$; $p = 0,013$). The severity of OSAS, interpreted as AHI correlates positively with intraocular pressure (IOP) ($r = 0,302$; $p = 0,039$), central corneal thickness (CCT) obtained by ultrasonic pachymetry ($r = 0,368$; $p = 0,012$) and by Pentacam® ($r = 0,443$; $p = 0,002$).

Conclusions: This study showed no NFL thickness decrease with increasing severity of OSAS, however, there was a correlation between the severity of OSAS and CCT.

Key-words

Glaucoma, Sleep Apnea, OSAS, Nerve Fiber Layer, Central Corneal Thickness.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é caracterizada por obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono, podendo ocorrer vários destes episódios, o que leva a hipoxia e hipercapnia causando perturbações do sono e sonolência diurna¹.

Diversos estudos demonstram uma elevada prevalência de glaucoma nos doentes com SAOS2. Além disso, o compromisso da oxigenação e da perfusão da cabeça do nervo óptico pode conduzir ao desenvolvimento de uma neuropatia óptica glaucomatosa^{3,4}. A Neuropatia óptica associada ao glaucoma é caracterizada por um aumento do tamanho da escavação da cabeça do nervo óptico e diminuição progressiva da camada de fibras nervosas (CFN). O primeiro sinal de glaucoma ocorre com a diminuição da CFN, seguido do aumento da escavação do disco óptico, e por último com defeitos característicos do campo visual¹.

O OCT é uma técnica de alta resolução que permite medir a CFN. O OCT permite quantificar a espessura da RNFL (Retinal Nerve Fiber Layer) com uma resolução de 8 a 10 μm , o que proporciona uma ferramenta objetiva para diagnosticar glaucoma⁵.

Este estudo pretende avaliar a relação entre a gravidade da SAOS e a espessura da CFN determinada por Tomografia de Coerência Óptica (OCT).

MATERIAL E MÉTODOS

Neste estudo prospetivo, 55 doentes realizaram estudo polissonográfico nos 6 meses anteriores à consulta de Oftalmologia. O estudo polissonográfico foi realizado com registo vídeo-poligráfico do sono noturno, realizado no Laboratório de Sono ou em ambulatório, com equipamento

da marca Compumedics, modelo Siesta®. Os sinais registados foram: Vídeo; Eletroencefalograma (EEG); Eletro-oculograma (EOG); Eletromiograma sub-mentoniano, tibiais direito e esquerdo; Eletrocardiograma (ECG); Fluxo nasal; Movimentos torácicos e abdominais; Oximetria transcutânea; Ruído respiratório e Posição corporal.

Todos os doentes realizaram: avaliação da acuidade visual, exame com lâmpada de fenda, tonometria de aplanção de Goldmann, fundoscopia, paquimetria ultrassónica, paquimetria por Pentacam® e OCT da CFN (Fast RNFL), Stratus OCT® (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA, USA).

Foram excluídos os doentes com acuidade visual inferior a 8/10, retinopatia e doentes com força de sinal de OCT da RNFL inferior a 5. Respeitando os fatores de exclusão, foram incluídos 47 doentes neste estudo, foi escolhido o olho com melhor sinal e centragem no OCT de RNFL.

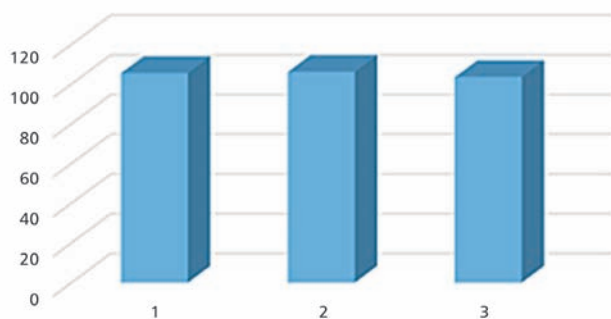
Com base no Índice de ApneiaHipopneia (IAH) os doentes foram divididos em 3 grupos consoante a gravidade da SAOS, grupo 1 (19 doentes) com SAOS ligeira (IAH 5-15), grupo 2 (11 doentes) com SAOS moderada (IAH 15-30) e grupo 3 (17 doentes) com SAOS grave (IAH > 30).

A análise estatística foi efetuada através do programa IBM SPSS Statistics Version 21®. As variáveis contínuas foram descritas como média (\pm desvio padrão). A comparação das variáveis quantitativas entre os diferentes grupos foi feita através do test t de Student não emparelhado. Foram analisadas as correlações entre: Idade; Índice de Massa Corporal (Kg/m²); Índice de ApneiaHipopneia; Índice de Apneias; Índice de Hipopneias; Índice de Dessaturação de O₂; PIO; Paquimetria ultrassónica; Paquimetria por Pentacam; Relação escavação/disco obtida por fundoscopia; espessura da camada de fibras nervosas e Relação escavação/disco obtida por OCT (Optic Nerve Head). Foi considerado 0.05 como o valor de p significativamente estatístico.

RESULTADOS

Os valores obtidos da espessura da CFN média (gráfico 1) foi: 105,27 $\mu\text{m} \pm 12,6$ (total dos doentes), 105,85 $\mu\text{m} \pm 11,67$ (grupo 1), 106,48 $\mu\text{m} \pm 11,72$ (grupo 2) e 103,84 $\mu\text{m} \pm 14,6$ (grupo 3). Na comparação da média da CFN entre os diferentes grupos não se verificou diferença com significado estatístico. Quando se correlacionou a CFN com as diferentes variáveis para o total dos doentes verificou-se uma correlação com significado estatístico apenas numa variável, a idade

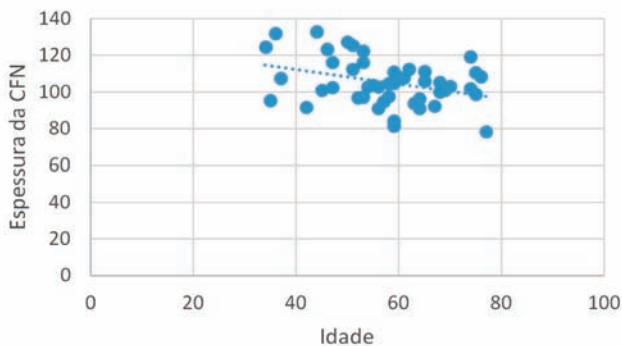
Médias da espessura da CFN



Graf. 1 | Médias da espessura da CFN. Grupo 1 (SAOS ligeira). Grupo 2 (SAOS moderada). Grupo 3 (SAOS grave)

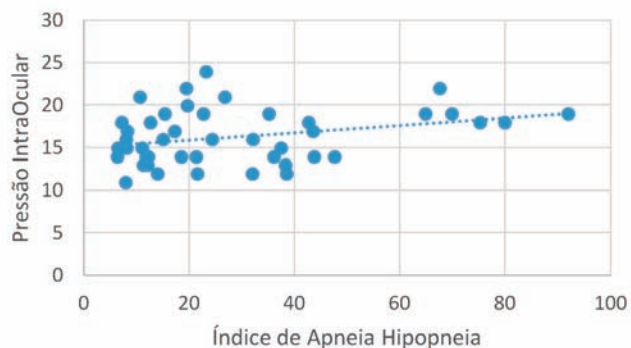
($r = -0,359$; $p = 0,013$) (gráfico 2). A gravidade da SAOS, interpretada como IAH correlaciona-se positivamente com a pressão intraocular (PIO) ($r = 0,302$; $p = 0,039$) (gráfico 3), espessura central da córnea (ECC) obtida por paquimetria ultrassónica ($r = 0,368$; $p = 0,012$) (gráfico 4) e ECC obtida por Pentacam® ($r = 0,443$; $p = 0,002$). O valor da média da ECC obtida por paquimetria ultrassónica dos doentes com SAOS

Idade e CFN



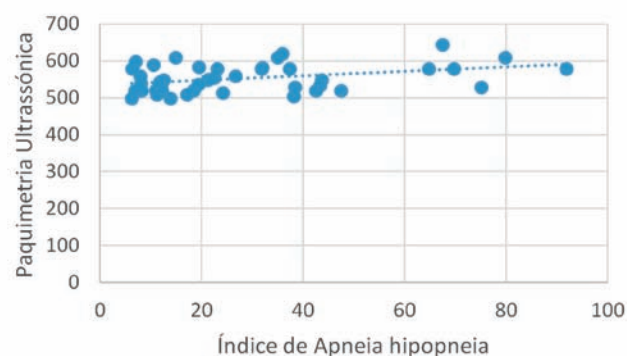
Graf. 2 | Correlação entre a Espessura da CFN e a idade. $r = -0,359$; $p = 0,0013$.

IAH e PIO



Graf. 3 | Correlação entre o Índice de Apneia Hipopneia e a Pressão intra-ocular. $r = 0,302$; $p = 0,039$.

IAH e Paquimetria



Graf. 4 | Correlação entre o Índice de Apneia Hipopneia e a Paquimetria Ultrassónica. $r = 0,368$; $p = 0,012$.

ligeira (541, 84 $\mu\text{m} \pm 32,67$) é menor do que o valor dos doentes com SAOS grave (568,12 $\mu\text{m} \pm 40,3$, $p = 0,038$, test t de Student). No quadro 1 encontram-se as médias de diferentes variáveis consoante a gravidade da SAOS.

CONCLUSÕES

A pesquisa atual tenta encontrar fatores modificáveis para o glaucoma, para além do único fator de risco modificável conhecido (a PIO), a apneia do sono tem sido apontada como um destes fatores. Tem sido postulado que durante o sono os episódios repetidos de oclusão da via aérea podem originar anóxia levando a dano direto do nervo óptico, ou dano indireto no fluxo sanguíneo da cabeça do nervo óptico devido a: hipertensão arterial com arteriosclerose hipertensiva, desregulação vascular devido ao desequilíbrio entre nítrico óxido

Quadro 1 | Médias de diferentes variáveis consoante a gravidade da SAOS. O valor de p-value refere-se à comparação das médias entre a SAOS ligeira e a SAOS grave através do test t de Student não emparelhado.

	SAOS ligeira (n=19)	SAOS moderada (n=11)	SAOS grave (n=17)	p - value
♂ / ♀	12 / 7	11 / 0	14 / 3	
Idade	56,37 ± 13,13	60,45 ± 10,39	57,41 ± 10,32	0,794
IMC	29,82 ± 4,60	30,26 ± 5,76	32,56 ± 5,02	0,095
IAH	10,07 ± 2,67	20,76 ± 3,30	51,39 ± 19,06	0,000
IA	1,45 ± 1,79	2,15 ± 1,43	10,05 ± 7,89	0,000
IH	8,61 ± 2,95	18,60 ± 4,20	41,29 ± 15,88	0,000
IDO2	9,75 ± 4,27	19,81 ± 6,32	48,07 ± 16,23	0,000
CFN	105,85 ± 11,67	106,48 ± 11,72	103,84 ± 14,61	0,650
PIO	15,00 ± 2,33	18,00 ± 3,74	16,41 ± 2,91	0,116
Paquimetria US	541,84 ± 32,67	546,30 ± 25,84	568,12 ± 40,30	0,038
Paquimetria P	566,74 ± 36,08	581,45 ± 40,94	601,59 ± 48,09	0,018
E/D F	0,23 ± 0,19	0,31 ± 0,28	0,24 ± 0,21	0,893
E/D OCT	0,19 ± 0,15	0,33 ± 0,22	0,28 ± 0,18	0,110

Legenda: IMC – Índice de Massa Corporal Kg/m²; IAH – Índice de Apneia-Hipopneia; IA – Índice de Apneias; IH – Índice de Hipopneia; IDO2 – Índice de dessaturações de oxigénio; CFN – Camada de Fibras Nervosas; PIO – Pressão Intra-Ocular; Paquimetria US – Paquimetria Ultrassónica; Paquimetria P – Paquimetria obtida por Pentacam; E/D F – Relação Escavação/Disco obtida por Fundoscopia; E/D OCT - Relação Escavação/Disco obtida por OCT

(vasodilatador) e endotelina (vasoconstritor), agregação de plaquetas e activação anormal conduzindo a microenfartes no nervo óptico^{6,7}.

Tem sido descrito uma prevalência aumentada de glaucoma na população com SAOS. Mojon et al.⁶ avaliaram 69 doentes com SAOS tendo sido feito o diagnóstico de glaucoma primário de ângulo aberto em 5 desses doentes (7%), RE Bendel et al.⁹ descreveram uma prevalência de glaucoma de 27% na população com SAOS, no entanto, Geyer O et al. 8 descrevem uma prevalência de glaucoma de 2% numa série de 218 doentes com SAOS o que seria semelhante à população geral (1,5 – 3%). Nestes estudos a determinação de alteração glaucomatosa no nervo óptico foi efetuada através de métodos subjetivos (fundoscopia e perimetria estática computadorizada), não sendo estudos duplamente cegos, pelo que têm grandes limitações.

A neuropatia óptica glaucomatosa é caracterizada por um aumento do tamanho da escavação do disco óptico com associada diminuição da CFN. Alterações na CFN precedem o aumento da escavação e os defeitos visuais^{10,11}. Pei-Wen Li et al. numa série de 127 doentes (incluindo 22 controlos) mostraram uma diminuição da camada de fibras nervosas com o aumento da gravidade da SAOS. Paula Casas et al. numa série de 50 doentes com SAOS não demonstrou

diminuição da média da CFN, apenas do quadrante nasal¹¹. Sasan Moghimi et al.¹² avaliaram a CFN através do GDx em 51 doentes com SAOS e verificaram uma diminuição de vários parâmetros da CFN mas não demonstraram diminuição da média da CFN com o aumento da gravidade da SAOS. O nosso estudo não demonstrou diminuição nem da espessura média da CFN, nem em nenhum dos quadrantes com o aumento da gravidade da SAOS.

Verificámos no nosso estudo uma correlação entre a gravidade da SAOS e a ECC, tal como na PIO, no entanto, quando se corrige a PIO com a ECC tal já não se verifica. Sasan Moghimi et al.¹² verificaram correlação positiva entre o aumento da PIO e a gravidade do IAH que se mantinha mesmo após ajuste com a ECC. Sergi et al.¹³ relataram que a PIO foi significativamente maior em doentes com SAOS. Em contraste, Karakucuk et al.¹⁴ não encontraram nenhuma diferença significativa na pressão intraocular entre aqueles com SAOS e o grupo controlo, em nenhum destes estudos mediram a ECC.

Em conclusão, observou-se que com o aumento da gravidade da SAOS aumentou a PIO e a ECC, no entanto a espessura da CFN não diminuiu de forma significativa. O nosso estudo não demonstrou um aumento das alterações glaucomatosas com o aumento da gravidade da SAOS.

BIBLIOGRAFIA

1. Paula Casas, Francisco J. Ascaso, Eugenio Vicente, Gloria Tejero-Garcés, María I. Adiego, José A. Cristóbal (2012) Retinal and optic nerve evaluation by optical coherence tomography in adults with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS); *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*; DOI 10.1007/s00417-013-2268-9
2. RE Bendel, J Kaplan, M Heckman, PA Fredrickson, S-C Lin; Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea - a cross-sectional case-series; *Eye* (2008) 22, 1105–1109
3. Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P, Alward WL.; Nocturnal arterial hypotension and its role in optic nerve head and ocular ischemic disorders; *Am J Ophthalmol* (1994);117:603–24.
4. Chervin RD, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurol Clin.* 1996;14:583–609.
5. Donald L. Budenz et al. ; Determinants of Normal Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Measured by Stratus OCT; *Ophthalmology.* 2007 June ; 114(6): 1046–1052. doi:10.1016/j.ophtha.2006.08.046
6. Mojon DS, Goldblum D, Fleischhauer J, Chiou AGY, Frueh BE, Hess CW et al. Eyelid, conjunctival, and corneal findings in sleep apnea syndrome. *Ophthalmology* 1999; 106: 1182–1185.
7. CSL Tsang, SL Chong, CK Ho and MF Li; Moderate to severe obstructive sleep apnoea patients is associated with a higher incidence of visual field defect; *Eye* (2006) 20, 38–42
8. Geyer O, Cohen N, Segev E, et al. The prevalence of glaucoma in patients with sleep apnea syndrome: same as in the general population. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 1093-6. *Eye* (2008) 22, 1105–1109
9. RE Bendel, J Kaplan, M Heckman, PA Fredrickson and S-C Lin; Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnea cross-sectional case-series
10. Pei-Wen Lin & Michael Friedman & Hsin-Ching Lin & Hsueh-Wen Chang & Tanya M. Pulver & Chien-Hung Chin (2011) Decreased retinal nerve fiber layer thickness in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 249:585–593
11. Kremmer S, Ayertey HD, Selbach JM, Steuhl KP (2000) Scanning laser polarimetry, retinal nerve fibre layer photography, and perimetry in the diagnosis of glaucomatous nerve fiber defects.
12. Sasan Moghimi, Aliasghar Ahmadrabi, Hamed Sotoodeh, Khosro Sadeghniat, Maryam Maghsoudipour, Ghasem Fakhraie, Golshan Latifi, Nariman Nassiri, JoAnn A. Giaconi (2013) Retinal nerve fiber thickness is reduced in sleep apnea syndrome *Sleep Medicine* 14 (2013) 53–57
13. Sergi M, Salerno DE, Rizzi M, et al. Prevalence of normal tension glaucoma in obstructive sleep apnea syndrome patients. *J Glaucoma* 2007;16:42–6.
14. Karakucuk S, Goktas S, Aksu M, et al. Ocular blood flow in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008;246:129–34.
15. C A Girkin, G McGwin Jr, S F McNeal, C Owsley (2006) Is there an association between pre-existing sleep apnoea and the development of glaucoma? *90:679–681.* doi: 10.1136/bjo.2005.086082SH Kargi, R Altin, M Koksall, L Kart, F Cinar, SH Ugurbas and F Ayogluç (2005) Retinal nerve fibre layer measurements are reduced in patients with obstructive sleep apnoea syndrome, *Eye*, 19, 575–579
16. James D. Brandt, MD, Julia A. Beiser, MS, Michael A. Kass, MD, Mae O. Gordon, PhD, and the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) Group (2001) Central Corneal Thickness in the Ocular Hypertension Treatment Study (OHTS) PII S0161-6420(01)00760-6

Este estudo será apresentado pela primeira vez no 56º Congresso da SPO. Caso seja selecionado, cedo os direitos de autor à SPO.

Os autores não têm quaisquer interesses financeiros com este trabalho.

Este artigo é original não tendo sido publicado previamente.

Os autores cedem igualmente os direitos de autor à SPO.

CONTACTO

Mário Ramalho

mario.r.ramalho@gmail.com