

análise do padrão respiratório em pacientes com síndrome de rett

daniela kuguimoto andaku¹ e josé salomão schwartzman²

(1) Fisioterapeuta, Mestre em Distúrbios do Desenvolvimento pela Universidade Presbiteriana Mackenzie, Professora da Faculdade de Fisioterapia da Universidade Santo Amaro (UNISA)

(2) Médico Neuropediatra, Doutor em Neurologia (Escola Paulista de Medicina), Professor do Programa de Pós-graduação em Distúrbios do Desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie

RESUMO:

ANÁLISE DO PADRÃO RESPIRATÓRIO EM PACIENTES COM SÍNDROME DE RETT: Este estudo se propôs a verificar a ocorrência e caracterizar as alterações respiratórias de pacientes com Síndrome de Rett (SR), em vigília, quanto aos gases respiratórios: saturação periférica de oxigênio e concentração de gás carbônico ao final da expiração. Foram avaliadas cinco pacientes com diagnóstico de SR Clássica e três de SR Atípica. Analisou-se a ocorrência de cinco eventos respiratórios e suas repercussões sobre a oximetria e capnografia. Quatro pacientes apresentaram pelo menos quatro dos cinco eventos respiratórios, com níveis de saturação de oxigênio prejudiciais à nutrição tecidual, com tendência à hipocapnia em duas delas. Duas pacientes apresentaram dois tipos de eventos respiratórios, com tendência à hipercapnia, sem importantes repercussões na oximetria. As demais pacientes não apresentaram alterações respiratórias evidentes relacionadas ao distúrbio da SR. Portanto, foram detectadas alterações do padrão respiratório em 75% das pacientes. Reduzidos níveis de saturação de oxigênio estiveram vinculados à elevada frequência e duração das alterações respiratórias, e a capnometria de um evento específico pôde contrapor-se ao resultado esperado, fisiologicamente, devido à influência do padrão ventilatório predominante, especialmente nas pacientes com elevada ocorrência de alterações respiratórias.

UNITERMOS:

Síndrome de Rett – Respiração – Oximetria – Capnografia

ABSTRACT:

BREATHING PATTERN ANALYSIS IN FEMALE PATIENTS WITH RETT'S SYNDROME: The aim of this study was to check the occurrence and features of awake breathing changes of female patients with Rett's Syndrome (RS), related to respiratory gas: peripheral oxygen saturation and carbon dioxide concentration at the end of expiration. Five female patients with diagnosis of classic RS and three patients with atypical RS were assessed. The occurrence of five types of respiratory events and their reflections on oximetry and capnography was observed. Four patients have presented four from the five respiratory events with detrimental oxygen saturation levels to the tissue nutrition, with tendency to hypocapnia in two of them. Two respiratory events with tendency to hypercapnia were presented by two patients with no reflections on the oximetry. Other patients did not present clear breathing changes related to RS disturbances. Therefore, 75% of patients have presented breathing pattern changes. Reduced oxygen saturation levels were linked to breathing changes with high frequency and duration, and capnometry of a specific event can set against its expected result because of the influence of prevalent breathing pattern specially in female patients with high occurrence of breathing changes.

UNITERMOS:

Rett syndrome – Breathing – Oximetry – Capnography

Artigo Original

ANDAKU, D.K. e SCHWARTZMAN, J.S. – Análise do padrão respiratório em pacientes com síndrome de Rett. *Temas sobre Desenvolvimento*, v.12, n.69, p.15-25, 2003.

A Síndrome de Rett (SR) foi descrita pela primeira vez em 1966, na literatura alemã, pelo professor Andreas Rett, da Universidade de Viena, como uma patologia de curso progressivo, com acometimento exclusivo de meninas, caracterizada por comportamento autista, demência, marcha atáxica, e perda do comando voluntário das mãos associada a movimentos estereotipados (*apud* Hagberg e colaboradores, 1983). Entretanto, apenas em 1983 a enfermidade ficou mundialmente conhecida com a publicação, em inglês, por Hagberg e colaboradores, de 35 casos de meninas que apresentavam, basicamente, o mesmo quadro descrito por Rett. A prevalência da SR é estimada em 1:10.000 a 1:15.000 meninas (Hagberg, 1985).

Trabalhos posteriores relatam um padrão respiratório anormal como parte da sintomatologia característica da síndrome, citada desde o estudo precursor de Hagberg e colaboradores (1983) e considerada como Critério de Suporte no diagnóstico da SR (The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group, 1988).

O início desta sintomatologia dá-se entre os estágios II e III, podendo passar despercebida em algumas garotas e tornar-se evidente apenas em estado de agitação e ansiedade. Caracteriza-se, freqüentemente, por períodos irregulares de intensa hiperventilação, interrompidos por breves contenções respiratórias ou apnéias, finalizadas com a expulsão de ar contra a glote semi ou totalmente fechada. Sinais como distensão abdominal e aerofagia também podem estar associados ao distúrbio respiratório (Witt-Engerström, 1990).

A incidência de distúrbios respiratórios varia entre 56% e 75% das pacientes portadoras de SR (Southall e colaboradores, 1988; Julu e colaboradores, 1997; Pereira, 1999). A gravidade, a freqüência e o tipo de acometimento parecem também variar entre elas; conseqüentemente, a necessidade e a forma de intervenção devem ser adequadas a cada paciente, após a identificação de seu distúrbio.

Desde a década de 80, realizaram-se grandes avanços em relação à anormalidade respiratória. Atualmente, já foram descritas outras alterações presentes na síndrome, além das previamente definidas como apnéia e hiperventilação. Julu e colaboradores (2001) evidenciaram 13 tipos de ritmos respiratórios anormais em pacientes com SR, divididos em cinco grupos: Estilo Respiratório Apnéustico, Estilo Respiratório Forçado, Estilo de Respirações Inadequadas, Estilo de Respirações em Valsalva, e o último inclui Ritmos Respiratórios Menos Freqüentes, como a respiração de Cheyne-Stokes e a respiração de Biot.

A maioria das pacientes que apresentam algum tipo de disfunção respiratória durante o período de vigília possui respiração regular durante o sono (Cirignotta e colaboradores, 1986; Glaze e colaboradores, 1987; Southall e colaboradores, 1988; Marcus e colaboradores, 1994; Murakami e colaboradores, 1998).

Com o avançar da idade, as alterações respiratórias podem gradualmente mudar da predominância de hiperventilações sobre apnéias para a predominância de apnéias (Witt-Engerström, 1990; Kerr e Julu, 1999, Julu e colaboradores, 2001). No estudo de Julu e colaboradores (2001), os autores concluíram que pacientes com idade até nove anos apresentam, predominantemente, Estilos Respiratórios Apnéusticos e Forçados; entre dez e 18 anos, Respiração Forçada e Inadequada; e acima dos 18 anos, muitas apresentam as Respirações em Valsalva.

Nas pacientes mais jovens há evidência de baixas concentrações de oxigênio tecidual (hipóxia) e sanguíneo (hipoxemia) nas contenções respiratórias, associadas a baixos níveis de gás carbônico expirado (ETCO₂) durante as hiperventilações, enquanto, em pacientes mais velhas, os gases respiratórios se encontram próximos da normalidade, embora possa haver hipoxemia devida à persistência das apnéias (Kerr, 1992; Kerr e Julu, 1999).

Cirignotta e colaboradores (1986) evidenciaram padrão respiratório caracterizado por prolongadas apnéias intercaladas com respiração irregular, e que as apnéias estão associadas a acentuadas quedas na saturação periférica de oxigênio (SpO₂). Durante os períodos de hiperventilação, todas as pacientes do estudo de Southall e colaboradores (1988) desenvolveram acentuada hipocapnia; em 47% dos períodos de apnéia, a SpO₂ atingiu níveis menores do que 90%, e cinco pacientes apresentaram SpO₂ abaixo de 50% em algum momento.

A hipoxemia crônica a que estas pacientes são submetidas, em decorrência da irregularidade respiratória, pode trazer prejuízos sistêmicos, inclusive cardíacos, como o desenvolvimento de *Cor Pulmonale* (hipertrofia do ventrículo direito em conseqüência de patologias que comprometem a estrutura e/ou função do pulmão).

Outra conseqüência da disfunção respiratória é a vasoconstrição cerebral a que estas pacientes são susceptíveis devido à hiperventilação e hipocapnia. As mudanças abruptas no fluxo sanguíneo cerebral que acompanha as variações nas concentrações de gás carbônico podem afetar adversamente a perfusão cerebral. Isto, associado à hipoxemia relacionada aos períodos de apnéia, pode prejudicar o já deficitário tecido cerebral (Southall e colaboradores, 1988).

A importância das repercussões de tal distúrbio sobre a evolução das pacientes com SR exige que os estudos continuem sendo realizados. Portanto, este estudo se propôs a verificar a ocorrência e caracterizar as alterações respiratórias de pacientes com SR, em vigília, quanto aos gases respiratórios: saturação periférica de oxigênio e concentração de gás carbônico ao final da expiração.

MÉTODOS

Casística: A coleta dos dados realizou-se no período de outubro a dezembro de 2002. Foram avaliadas oito pacientes com média de idade de 8 ± 3 anos. Cinco delas tinham diagnóstico clínico de SR Clássica e três, de SR Atípica. A mutação no gene MECP2 foi constatada em quatro pacientes, uma portadora de SR Clássica e nas três com SR Atípica.

Foram incluídas as pacientes com diagnóstico clínico e/ou laboratorial de Síndrome de Rett, com ou sem história de distúrbio respiratório, cadastradas na Associação Brasileira de Síndrome de Rett de São Paulo (ABRE-TE/SP).

Foram critérios de exclusão a má adaptação ao equipamento e/ou complicações clínicas como desconforto respiratório importante, sinais de instabilidade hemodinâmica, agitação psicomotora ou qualquer alteração que pudesse levar a algum risco para as crianças ou que impossibilitasse a realização da avaliação.

Foram excluídas três pacientes, uma por dificuldade na instalação dos sensores devido à excessiva agitação da criança, a segunda por apresentar plaquetopenia importante e lesão oral por queda da própria altura, e a terceira devido ao uso de traqueostomia.

Método: As avaliações foram realizadas com o polissonógrafo Embla, utilizado habitualmente para detecção e diagnóstico dos distúrbios respiratórios durante o sono. Para este estudo utilizaram-se apenas alguns canais do polissonógrafo, a saber:

- Duas cintas *piezo*-elétricas para verificar os movimentos respiratórios torácicos e abdominais e conseqüentemente permitir a detecção das possíveis alterações respiratórias;
- Oximetria de pulso para monitorar a saturação periférica de oxigênio através do pulso (SpO_2), cujo sensor foi posicionado no hálux;
- Sensor cutâneo para acompanhamento da frequência cardíaca (FC) durante o padrão respiratório, através de dois eletrodos transcutâneos posicionados no tórax das pacientes.

- Sensor de ronco, posicionado na região lateral do pescoço, para detectar as vocalizações;
- Sensor de posicionamento corporal para auxiliar na interpretação dos dados.

Como canal adicional acoplou-se ao método poligráfico um capnógrafo modelo 4700 OxiCap da marca Ohmeda, para verificar a concentração de gás carbônico ao final da expiração ($ETCO_2$), através de cateter nasal.

Na visualização poligráfica, têm-se, seqüencialmente, os traçados de movimentos torácicos, movimentos abdominais, $ETCO_2$, SpO_2 , pulso, FC e vocalizações (Figura 1).

As medidas foram registradas com cada criança, individualmente, em respiração espontânea e ar ambiente. Todas as pacientes foram avaliadas no período de vigília. Três dormiram durante a coleta dos dados, e nestas pacientes este período foi considerado como parâmetro de normalidade para detecção dos eventos respiratórios. Nas demais pacientes foram consideradas respirações normais as referentes aos períodos de respiração tranqüila, com gases respiratórios normais.

As crianças permaneceram no quarto de exame em companhia do responsável, em cima de uma cama, e foram entretidas com brinquedos, ou com outro artifício de sua maior familiaridade, quando necessário.

Análise dos resultados: A análise dos dados pelo polígrafo realizou-se em padrão de visualização do traçado em base de tempo de 30 segundos, com alterações para períodos superiores ou inferiores quando necessárias, para melhor avaliação dos eventos respiratórios. Os resultados foram interpretados por um *software* específico (*Somnologica 3*), compatível com o equipamento Embla. A análise automática do *software* foi conjugada à análise pessoal manual, realizada pela autora e por um técnico em polissonografia.

Consideraram-se os seguintes critérios para análise do traçado:

- Eventos com duração superior a cinco segundos em vigília e superiores a dez segundos durante o sono.
- Apnéia ou Contenção Respiratória: evento em que há interrupção do ciclo respiratório em um intervalo maior do que cinco segundos (seg), em vigília (Figura 2).
- Hiperventilação: período de inspirações e expirações de alta amplitude e com frequência maior do que 30 respirações por minuto (rpm), relacionadas ou não com a ocorrência de apnéia central (Figura 3).
- Respiração Superficial: período de inspirações e expirações de baixa amplitude, independentes da frequência respiratória (Figura 4).

- Apnéia associada a breves esforços respiratórios: períodos de apnéia ou contenção respiratória intercalados com pequeno número de ciclos respiratórios (Figura 5).

Padrão respiratório de Cheyne Stokes: alterações seqüenciais de aumento e diminuição das amplitudes respiratórias, caracterizadas por hiperventilação seguida de hipoventilação e apnéia (Figura 6).

Todos os exames constaram de fichas de avaliação nas quais se registrou a relação de cada evento respiratório detectado com a SpO₂ e a ETCO₂, em intervalos previamente definidos. Considerou-se a SpO₂ após 5 segundos do término do evento e a

ETCO₂ nas apnéias foi a da primeira expiração após o seu término, e nos demais eventos a referente à sua ocorrência. O evento respiratório denominado Cheyne Stokes foi avaliado à parte dos demais por constar de três alterações respiratórias seqüenciais.

Também foram registrados: o número de ocorrência, o percentual, o índice de eventos por hora, a média de duração, as durações dos eventos mais curtos e mais longos e o tempo total de evento; as médias, os valores mínimos e máximos de SpO₂ e FC; o tempo de ocorrência de SpO₂ abaixo de 90%; assim como a média e número de dessaturações de toda a avaliação.

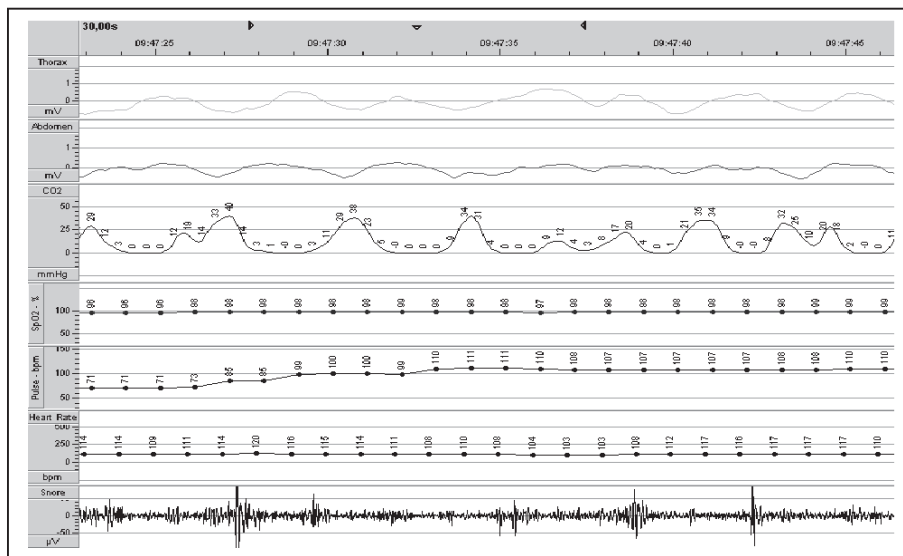


FIGURA 1. VISUALIZAÇÃO POLIGRÁFICA

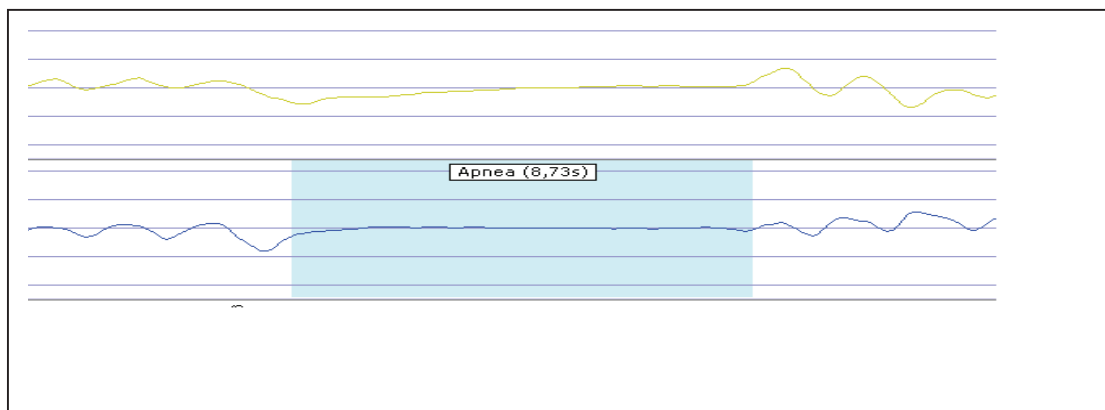


FIGURA 2. APNÉIA OU CONTENÇÃO RESPIRATÓRIA

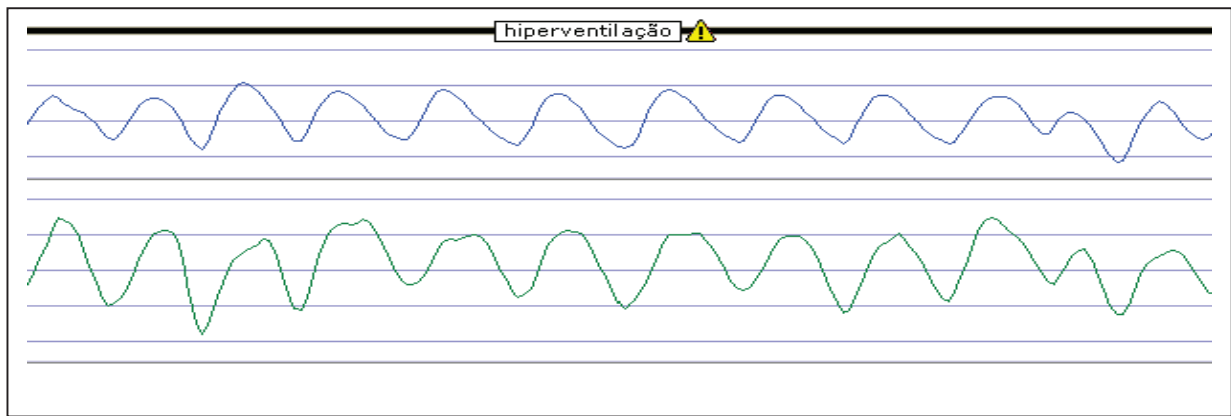


FIGURA 3. HIPERVENTILAÇÃO

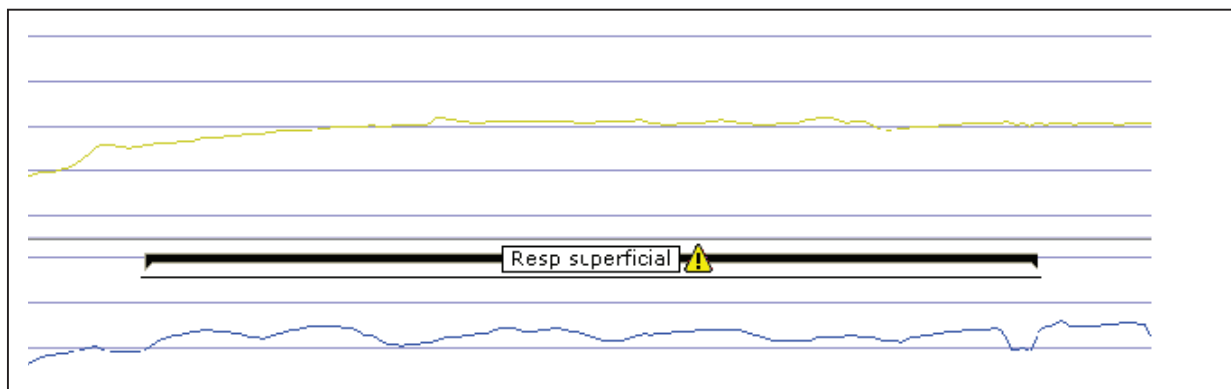


FIGURA 4. RESPIRAÇÃO SUPERFICIAL

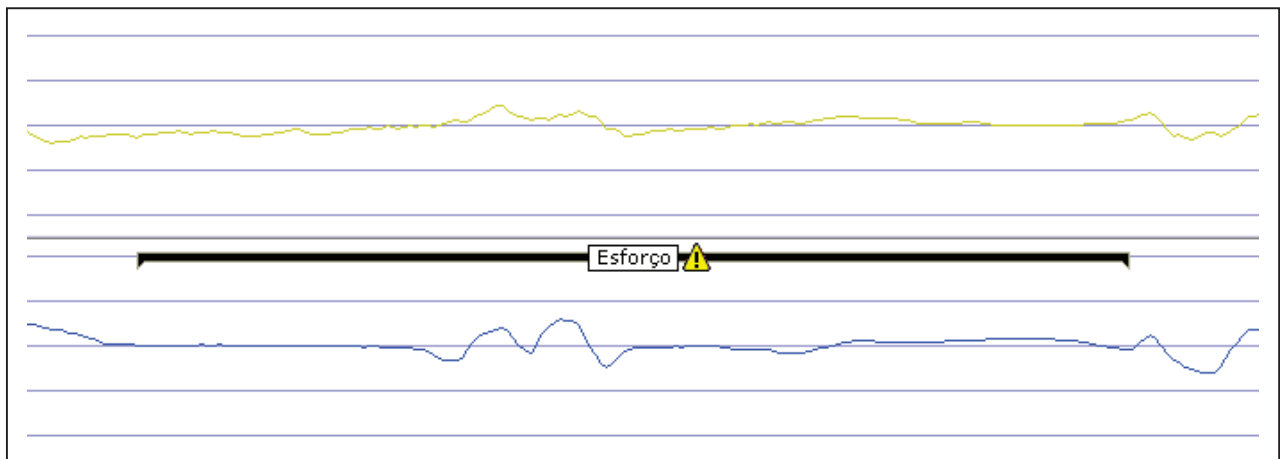


FIGURA 5. APNÉIA ASSOCIADA A BREVES ESFORÇOS RESPIRATÓRIOS

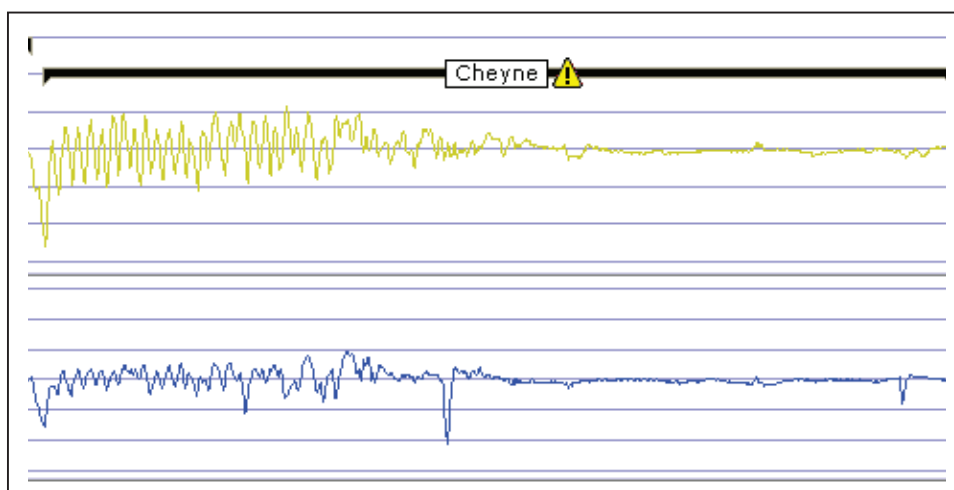


FIGURA 6. PADRÃO RESPIRATÓRIO DE CHEYNE STOKES

RESULTADOS

Devido ao carácter específico deste estudo e à diversidade de resultados obtidos, optou-se pela descrição individual de cada caso.

Caso 1

Paciente KCRL, 14 anos, com diagnóstico de SR Clássica, estágio IV. Os pais certificaram-se de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) aproximadamente aos dois anos de idade, com diagnóstico clínico aos três anos. Não apresenta convulsões. O distúrbio respiratório foi percebido entre os quatro e cinco anos de idade com predominância de apnéias associadas à cianose. Segundo informação da mãe, houve piora após a menarca. A avaliação teve duração de 75 minutos em vigília. Foram detectados 116 eventos com índice de 91,2 eventos/hora e duração total de 69,6 minutos, ou seja, em 92,8% do tempo total do exame a paciente apresentou alterações do padrão respiratório. Os eventos foram constituídos por 20 apnéias ou contenções respiratórias com média de duração 10,1 segundos, 25 hiperventilações com média de 32,2 segundos, 21 respirações superficiais com média de 20,8 segundos, 21 apnéias associadas a breves esforços respiratórios com média de 40 segundos, e 29 padrões respiratórios de Cheyne Stokes com média de 65,4 segundos. A

média de SpO₂ da avaliação foi de 86,9% e da FC, 105 bpm. A paciente permaneceu 67,7 minutos (90,2% do tempo total) com a SpO₂ abaixo de 90%, sendo 33,1 minutos entre 80% e 89%, 24,2 minutos entre 70% e 79%, e 10,4 minutos entre 61% e 69%. A SpO₂ manteve-se acima de 90% em 65% das apnéias (13 eventos) e em 100% das hiperventilações (25 eventos). Em 38% das respirações superficiais (oito eventos), a SpO₂ manteve-se entre 81% e 90%, e em 23,8% (cinco eventos), acima de 90%. Houve níveis entre 61% e 70% em 85,7% das apnéias associadas a breves esforços respiratórios (18 eventos). Não foi possível observar os valores de ETCO₂, pois a paciente apresentou padrão respiratório oral. Quanto ao padrão respiratório de Cheyne Stokes, a SpO₂ manteve-se acima de 90% em 96,5% (28) dos períodos de hiperventilação, e em 86,2% (25) das hipoventilações, enquanto em 55,1% (16) das apnéias a SpO₂ chegou a valores entre 71% e 80%.

Caso 2

Paciente JVB, sete anos, com diagnóstico de SR Clássica, estágio III. Os pais perceberam o atraso no DNPM entre os cinco e 18 meses de idade, com diagnóstico clínico aos 21 meses e recente observação de alteração estrutural no gene MECP2, cuja mutação ainda não foi identificada. Apresenta convulsões controladas com medicação anticonvulsivante. A mãe

refere início do distúrbio respiratório com predomínio de hiperventilações aos 21 meses com evolução para predomínio de apnéias há dois anos. A avaliação teve duração de 120 minutos em vigília, e foi realizada sob estimulação auditiva (músicas), pois, segundo a mãe, a criança permaneceria mais calma. Durante os 120 minutos, a paciente apresentou 30 apnéias (média de 6,7 segundos), 14 hiperventilações (média de 25 segundos), 53 respirações superficiais (média de 18,1 segundos) e 31 apnéias associadas a breves esforços respiratórios (média de 17,6 segundos). Foram totalizados 128 eventos com índice de 64 eventos/hora e duração total de 34,2 minutos (28,5% do tempo total). A média da SpO₂ foi de 94,7% e a de FC, 98 bpm. A paciente permaneceu 11,6 minutos (9,6% do tempo total) com SpO₂ abaixo de 90%, sendo 10,3 minutos entre 80% e 89% e 1,3 minuto entre 70% e 79%. As apnéias ou contenções respiratórias caracterizaram-se pela predominância de SpO₂ acima de 90% (em 90% das apnéias); a ETCO₂ manteve-se entre 31mmHg e 40mmHg em 20% (seis eventos), com predominância de artefatos em 66,6% (20 eventos). Nas hiperventilações, a SpO₂ manteve-se acima de 90% em 85,7% (12 eventos), a ETCO₂ entre 21mmHg e 30mmHg em 57,1% (oito eventos). Nas respirações superficiais a SpO₂ manteve-se acima de 90% em 71,7% (38 eventos); a ETCO₂, entre 21mmHg e 30mmHg em 41,5% (22 eventos), sendo que em 49% (26 eventos) a ETCO₂ não pôde ser avaliada pela existência de artefatos. Também houve predominância da SpO₂ acima de 90% no evento apnéia associada a breves esforços respiratórios, com prevalência de 93,5% (29 eventos). A ETCO₂ manteve-se entre 31mmHg e 40mmHg em 32,2% (dez eventos) e não pôde ser avaliada em 41,9% (13 eventos).

Caso 3

Paciente FOP, nove anos, com diagnóstico de SR Clássica, estágio III. Os pais perceberam o atraso no DNPM aos oito meses, e o diagnóstico clínico foi fechado aos dois anos de idade. Apresenta convulsões controladas com uso de medicação anticonvulsivante. A mãe percebeu a presença de distúrbio respiratório há três ou quatro anos e o caracteriza como apnéias. Há história de infecções pulmonares de repetição até os cinco anos de idade. A avaliação teve duração total de 75 minutos. Durante sua realização, ao observar a paciente e ao analisar o traçado, alguns eventos sugeriam apnéia obstrutiva, mas como não houve monitoração de fluxo respiratório (termistor) ou cânula nasal de pressão, e como houve períodos de

respiração oral, não foi possível chegar a resultados conclusivos. Assim, tais eventos foram marcados como respirações superficiais, de acordo com a morfologia das ondas referentes às cintas torácica e abdominal. Assim, foram detectadas 24 apnéias ou contenções respiratórias (média de duração de 8,3 segundos), 16 hiperventilações (média de 25,8 segundos), 71 respirações superficiais (média de 11,2 segundos) e duas apnéias associadas a breves esforços respiratórios (média de 29,9 segundos), totalizando 113 eventos, com índice de 89,8 eventos/hora e duração total de 24,5 minutos (32,6% do tempo total). A média da SpO₂ foi de 93,4% e da FC, 112 bpm. A paciente permaneceu 7,2 minutos (9,6% do tempo total) com a SpO₂ entre 80% e 89%. Em 75% das apnéias (18 eventos), a SpO₂ manteve-se acima de 90%; em 83,3% (20 eventos) a ETCO₂ manteve-se entre 21mmHg e 30mmHg. As hiperventilações caracterizaram-se por aumento na amplitude com frequência de aproximadamente 30 rpm. A SpO₂ manteve-se acima de 90% em 81,2% (13 eventos). A ETCO₂ manteve-se entre 11mmHg e 20mmHg em 56,2% (nove eventos) e entre 21mmHg e 30mmHg em 43,7% (sete eventos). Quanto às respirações superficiais, das 71 detectadas, 28 sugeriam as supostas apnéias obstrutivas, mas, como o estudo não foi conclusivo, todas foram avaliadas como respirações superficiais. A SpO₂ atingiu valores superiores a 90% em 70,4% (50) das respirações superficiais. A ETCO₂ permaneceu entre 21mmHg e 30 mmHg em 61,9% (44 eventos). A SpO₂ manteve-se entre 81% e 90% nas duas apnéias associadas a breves esforços respiratórios; a ETCO₂ permaneceu entre 21mmHg e 30mmHg em uma delas e não pôde ser avaliada na outra por artefatos na curva.

Caso 4

Paciente PIBF, nove anos, com diagnóstico de SR atípica, estágio III, com estudo genético positivo para a mutação R294X no gene MECP2. Os pais perceberam alguns sinais de atraso no DNPM aos seis meses de idade, que se tornaram evidentes aos nove meses. O diagnóstico clínico foi fechado aos 18 meses de idade. Apresenta crises convulsivas de difícil controle medicamentoso desde maio de 2002. Os pais percebem a presença de distúrbio respiratório, caracterizam-no como apnéia, mas não definem uma data precisa de seu surgimento. A avaliação foi realizada em duas etapas analisadas individualmente. Houve 24 minutos de registro durante o sono e 77 minutos em vigília. A paciente apresentou padrão

respiratório normal durante o sono, com média de SpO₂ de 98,3%; a ETCO₂ manteve-se no intervalo entre 21mmHg e 30mmHg, e a média da FC foi de 97 bpm. Durante os 77 minutos em vigília, a paciente apresentou 30 apnéias (média de 9,5 segundos de duração), 42 hiperventilações (média de 20,8 segundos), 56 respirações superficiais (média de 11,8 segundos), 13 apnéias associadas a breves esforços respiratórios (média de 23,5 segundos) e uma respiração de Cheyne Stokes com duração de 30,6 segundos, totalizando a ocorrência de 142 eventos com índice de 110,6 eventos/hora e duração total de 35,6 minutos (46,2% do tempo total). A média da SpO₂ foi de 94% e da FC, 101 bpm. A paciente permaneceu 11,4 minutos (14,8% do tempo total) com a SpO₂ abaixo de 90%, sendo 9,7 minutos entre 80% e 89%, 1,6 minuto entre 70% e 79%, e 0,1 minuto entre 60% e 69%. Quanto à relação entre os eventos respiratórios e a SpO₂, 60% das apnéias (18 eventos), 40,4% das hiperventilações (17 eventos), 53,5% das respirações superficiais (30 eventos) e 76,9% das apnéias associadas a breves esforços respiratórios (10 eventos), a SpO₂ manteve-se acima de 90%. Na relação dos eventos respiratórios com a ETCO₂, não foi possível chegar a conclusões devido ao padrão respiratório oral em vigília, considerado como artefato, impossibilitando a monitoração da ETCO₂. Na respiração de Cheyne Stokes a SpO₂ manteve-se acima de 90% mesmo após o período de apnéia, e a ETCO₂ não pôde ser avaliada devido à respiração oral.

Caso 5

Paciente JLS, sete anos, com diagnóstico de SR Clássica, estágio III. Os pais perceberam o atraso no DNPM com um ano e seis meses, com diagnóstico clínico aos três anos de idade, confirmado recentemente com a presença de mutação T158M no gene MECP2. A criança apresenta crises convulsivas controladas com medicação. A mãe refere distúrbio respiratório discreto desde março de 2002, caracterizado como apnéias discretas com respiração oral, com piora quando está gripada. O exame teve duração de 92 minutos, período em que foram detectadas cinco apnéias com média de duração de 6,6 segundos e 83 respirações superficiais com média de duração de 10,1 segundos, totalizando 88 eventos respiratórios com o índice de 57,4 eventos/hora e duração total de 14,5 minutos (15,7% do tempo total). A média da SpO₂ foi de 95,6% e da FC, 95 bpm. A paciente permaneceu 4,1 minutos (4,4% do tempo total) com a SpO₂ abaixo de 90%, sendo 3,9 minutos

entre 80% e 89% e 0,2 minuto entre 70% e 79%. Quanto às apnéias, em 80% (quatro eventos) a SpO₂ manteve-se acima de 90%; em 60% (três eventos), a ETCO₂ esteve no intervalo entre 41mmHg e 50mmHg. Em 66,2% das respirações superficiais (55 eventos), caracterizadas por pequena amplitude e frequência respiratória normal, a SpO₂ manteve-se acima de 90%; em 43,3% (36 eventos), a ETCO₂ manteve-se entre 31mmHg e 40mmHg, e em 30,1% (25 eventos) atingiu níveis entre 41mmHg e 50mmHg.

Caso 6

Paciente SGB, nove anos, com diagnóstico de SR atípica, estágio III. Os pais perceberam o atraso no DNPM aos dois anos de idade; foi aventada a hipótese diagnóstica de SR nesta mesma época, com confirmação recente com a presença da mutação R270X no gene MECP2. A criança não apresenta crises convulsivas nem faz uso de medicação. A mãe nega qualquer distúrbio respiratório durante o período de vigília, mas refere apnéias durante o sono, que não puderam ser confirmadas, já que a criança não dormiu durante a realização da avaliação. O exame teve duração de 101 minutos, quando foram detectadas quatro apnéias, com média de duração de 5,3 segundos e 27 respirações superficiais, com média de duração de 6,8 segundos, totalizando 31 eventos respiratórios, com índice total de 18,4 eventos/hora e duração de 3,4 minutos (3,3% do tempo total). A média da SpO₂ foi de 95,3% e da FC, 111 bpm. A paciente permaneceu 4,4 minutos (4,3% do tempo total) com a SpO₂ entre 80% e 89%. Em todas as apnéias a SpO₂ manteve-se acima de 90%, e a ETCO₂, entre 41mmHg e 50mmHg. Nas respirações superficiais, a SpO₂ manteve-se acima de 90% em 74% (20 eventos), e a ETCO₂, entre 41mmHg e 50mmHg em 59,2% (16 eventos).

Caso 7

Paciente VCG, quatro anos, com diagnóstico de SR Clássica, entre os estágios II e III. Os pais perceberam o atraso no DNPM aos 14 meses, com diagnóstico clínico aos dois anos de idade. A criança não apresenta convulsões e não fez uso de medicamentos no dia da avaliação. O pai não refere qualquer distúrbio respiratório. A paciente apresentou ranger de dentes em vários momentos do exame, e os eventos respiratórios podem estar relacionados a eles. A avaliação teve duração de 71 minutos em vigília, acrescidos de 20 minutos durante o sono. Os dados foram analisados separadamente e, em ambas as situações, não foi realizada a capnografia. Durante o

sono não foram detectados eventos respiratórios, a média de SpO₂ foi de 97% e de FC, 89 bpm. Em vigília, a paciente apresentou dez respirações superficiais (média de 11,4 segundos) e uma apnéia associada a breves esforços respiratórios com duração de 14,3 segundos, totalizando 11 eventos respiratórios, com o índice total de 9,4 eventos/hora e duração de 2,1 minutos (2,9% do tempo total). A média da SpO₂ foi de 93,9% e da FC, 109 bpm. A paciente permaneceu 8,2 minutos (11,5% do tempo total) com a SpO₂ entre 80% e 89%. Nas respirações superficiais houve predomínio de SpO₂ acima de 90% (50% dos eventos), e na apnéia associada a breves esforços respiratórios a SpO₂ atingiu valores entre 81% e 90%.

Caso 8

Paciente BPL, cinco anos. Os pais perceberam o atraso no DNPM desde o nascimento; não houve período de deterioração motora evidente. Apresenta estereotípias manuais, déficit cognitivo e características de isolamento social. Não apresenta convulsões e nunca foi percebido qualquer distúrbio respiratório pela mãe. Havia dúvida entre os diagnósticos de SR e Síndrome de Angelman desde os dois anos de idade, mas o resultado de seu estudo genético foi positivo para a mutação R306X no gene MECP2. Foram Registrados 31 minutos de dados durante o sono, quando manteve morfologia de ondas respiratórias consideradas normais. A média da SpO₂ foi de 97%, a de FC foi de 101 bpm, e a ETCO₂ manteve-se entre 31mmHg e 40mmHg. Durante os 45 minutos de avaliação realizada em vigília, a criança apresentou única apnéia, com duração de 5,1 segundos, que precedia uma tosse, não sendo assim considerada um evento relacionado ao distúrbio respiratório na SR. Neste evento, a SpO₂ manteve-se acima de 90%, a ETCO₂, entre 31mmHg e 40mmHg, e a FC no intervalo, entre 121 bpm e 140 bpm. A média de SpO₂ da avaliação foi de 97%, da FC foi de 110 bpm, e a ETCO₂ manteve-se na maior parte dos ciclos entre 31mmHg e 40 mmHg. A paciente permaneceu 0,9 minuto (2,0% do tempo total) com a SpO₂ entre 80% e 89%.

DISCUSSÃO

Foram detectadas alterações respiratórias evidentes em seis pacientes (75%) dentre as oito que compuseram o presente estudo. Essa elevada incidência também foi observada por Julu e colaboradores, em 1997. No entanto, os padrões

respiratórios diferiram entre os casos, tornando necessária, inicialmente, a sua abordagem individual.

O distúrbio respiratório da paciente do **Caso 1** é de grande relevância clínica, pois ela permaneceu 92,8% do tempo total da avaliação em padrão respiratório anormal, em oposição aos relatos de Cirignotta e colaboradores (1986), Glaze e colaboradores (1987), Southall e colaboradores (1988), Kerr e colaboradores (1990), Julu e colaboradores (1997) e Julu e colaboradores (2001), que encontraram períodos de respiração regular em todas as pacientes que apresentam disfunção respiratória.

Aparentemente, não há predominância de um evento respiratório em especial, mas considerando-se que o evento apnéia associada a breves esforços respiratórios é constituído por pelo menos duas apnéias, haverá predomínio de apnéias sobre hiperventilações e respirações superficiais, em número de eventos. Com relação ao tempo total em cada padrão respiratório patológico, o de Cheyne Stokes foi o predominante.

Os notórios baixos níveis de SpO₂ desta paciente são repercussões do somatório de eventos devido à sua numerosa ocorrência e longo tempo de duração, reforçando a gravidade de sua disfunção respiratória. A maior parte dos momentos em que a SpO₂ esteve acima de 90% se correlacionou com os períodos de hiperventilação. No estudo de Marcus e colaboradores (1994), as pacientes com menores níveis de SpO₂ foram as que apresentaram recorrentes episódios de respiração irregular em que a SpO₂ não retornava a níveis normais antes da próxima apnéia.

Há distúrbio respiratório evidente na paciente do **Caso 2**, com predominância, em frequência, de apnéias, considerando os eventos apnéia e apnéia associada a breves esforços respiratórios. Em tempo total de duração dos eventos, a respiração superficial constituiu o evento respiratório predominante.

Apesar de numerosos, os eventos não trazem repercussões na oxigenação tecidual tão importantes quanto as do caso 1, o que pode ser devido ao menor tempo de duração das alterações respiratórias. Entretanto, o período de SpO₂ inferior a 90% não pode ser considerado irrelevante.

As respirações orais e artefatos no traçado do ETCO₂ não permitem conclusões definitivas, mas os momentos em que o sinal foi detectado demonstram uma tendência de hipocapnia nas respirações superficiais (ETCO₂ entre 21mmHg e 30mmHg), denotando movimentos respiratórios de baixa amplitude e alta frequência, hipocapnia nas hiperventi-

lações (ETCO₂ entre 21mmHg e 30mmHg) e capnografia normal nas apnéias e apnéias associadas a breves esforços respiratórios (ETCO₂ entre 31mmHg e 40mmHg).

De acordo com os dados analisados, no **Caso 3** houve predominância de respirações superficiais entre os eventos, em frequência e duração total do evento. A ETCO₂ atingiu valores entre 11mmHg e 20mmHg nas hiperventilações e manteve-se em níveis baixos mesmo durante as apnéias e apnéias associadas a breves esforços respiratórios (entre 21mmHg e 30mmHg). Este padrão sugere que a paciente manteve frequência respiratória elevada durante a avaliação, e que a diminuição de amplitude e ocorrência de apnéias não foram suficientes para elevar seus valores.

Da mesma forma, a SpO₂ manteve-se acima de 90% durante a maior parte do tempo, mesmo durante os eventos respiratórios. As duas apnéias associadas a breves esforços respiratórios ocasionaram SpO₂ entre 81 e 90%, provavelmente por constituírem eventos mais longos.

As possíveis apnéias obstrutivas em vigília devem ser mais bem analisadas, com equipamento adequado. Glaze e colaboradores (1987) detectaram a presença de apnéias centrais e obstrutivas em vigília nas pacientes de seu estudo.

A avaliação da paciente do **Caso 4** foi de difícil interpretação devido à sua agitação e movimentação com conseqüente presença de artefatos. A paciente apresenta elevada ocorrência de eventos respiratórios, sem predominância de apnéias (contenções respiratórias e apnéias associadas a breves esforços respiratórios), hiperventilações e respirações superficiais, em frequência de eventos. Contudo, houve discreta prevalência de hiperventilações, se considerado o tempo total de evento.

Apesar de a SpO₂ manter-se acima de 90% na maior parte do tempo, o período com SpO₂ inferior a 90% não pode ser considerado irrelevante devido aos efeitos da hipoxemia nos tecidos.

O padrão respiratório de Cheyne Stokes é caracterizado por ser regularmente recorrente, o que não foi notado nesta paciente que apresentou um evento isolado. Apesar da morfologia de onda característica, a ocorrência de uma hiperventilação seguida de hipoventilação e apnéia pode ter sido aleatória.

No **Caso 5**, houve predomínio de respirações superficiais entre os eventos respiratórios detectados, em número e tempo decorrido de evento. A disfunção respiratória caracterizou-se por hipercapnia (ETCO₂

entre 41mmHg e 50mmHg) em 60% das apnéias e em 30% das respirações superficiais.

Apesar dos valores de SpO₂ abaixo de 90% em 4,1 minutos, estes não se relacionaram com os eventos respiratórios, em sua maioria. Podem estar associados à diminuição do sinal do oxímetro devido à movimentação do membro.

Apesar da detecção de 31 eventos respiratórios no **Caso 6**, não houve grandes repercussões para a paciente, considerando a SpO₂ acima de 90% em todos os eventos em que pôde ser verificada. A porcentagem do tempo em SpO₂ inferior a 90% pode ser justificada pela presença de artefatos.

Houve predominância de respirações superficiais em frequência e duração total dos eventos respiratórios. As alterações respiratórias foram de curta duração e a ETCO₂ manteve-se elevada (entre 41mmHg e 50mmHg) tanto nas apnéias quanto nas respirações superficiais, tal qual esperado fisiologicamente.

No **Caso 7**, a frequência dos eventos foi pequena (9,4 eventos/hora), com pouca importância clínica, já que apenas três eventos implicam em SpO₂ entre 80% e 89%. Este pequeno número de eventos respiratórios pode estar relacionado ao ranger de dentes; mas, como a paciente ainda não alcançou completamente o estágio III da evolução da síndrome, deve ser acompanhada para avaliação posterior.

A paciente do **Caso 8** não apresentou nenhum evento respiratório relacionado à SR. A SpO₂ e a ETCO₂ mantiveram-se em níveis normais durante toda a avaliação.

Cirignotta e colaboradores (1986), Glaze e colaboradores (1987), Southall e colaboradores (1988) e Marcus e colaboradores (1994) relataram valores de SpO₂ inferiores a 60% após apnéias ou contenções respiratórias. Neste estudo, os valores não foram tão baixos, atingindo níveis entre 61% e 70% apenas no caso 1.

Algumas pacientes do estudo de Marcus e colaboradores (1994) apresentaram apnéias sem dessaturação. Eles as atribuíram ao fato de muitas apnéias serem inspiratórias e, portanto, haver reserva pulmonar que impeça a queda da SpO₂ a níveis críticos. No presente estudo, em todas as pacientes em que foram detectadas apnéias (casos 1, 2, 3, 4, 5 e 6), houve eventos com SpO₂ acima de 90%. Isto pode ser explicado pela reserva pulmonar citada por Marcus e colaboradores (1994), pela presença de hiperventilações e pela curta duração de alguns eventos.

As pacientes dos casos 4 e 7 apresentaram padrão respiratório normal durante o sono, apesar da

hipocapnia registrada à capnografia do caso 4, enquanto foram detectados eventos respiratórios em vigília, como descrito por Cirignotta e colaboradores (1986), Glaze e colaboradores (1987), Southall e colaboradores (1988), Marcus e colaboradores (1994) e Murakami e colaboradores (1998).

Segundo Witt-Engerström (1990), o distúrbio respiratório pode ser sutil e passar despercebido em algumas pacientes. Nos casos 6 e 7, alguns eventos foram detectados à avaliação, embora os familiares não tenham relatado qualquer evidência de disfunção respiratória em vigília.

A relevância dos eventos do caso 7 só poderá ser definida com a realização da avaliação em indivíduos controle, saudáveis, da mesma idade. Southall e colaboradores (1988) detectaram alguns períodos de apnéia com duração de 0,05 a 0,75 minuto/hora em 65% dos controles entre quatro e 15 anos de idade.

CONCLUSÕES

1) Constatamos distúrbios respiratórios evidentes em 75% dos casos estudados.

2) Os distúrbios respiratórios mostraram-se bastante diversificados no que se refere à predominância, frequência e duração dos eventos observados.

3) Com relação às variáveis avaliadas pudemos constatar que:

3.1) Reduzidos níveis de SpO₂ estiveram vinculados à elevada frequência e duração das alterações respiratórias, principalmente nas apnéias e apnéias associadas a breves esforços respiratórios;

3.2) Apesar de a capnografia ter sido avaliada em apenas quatro das pacientes que apresentaram disfunção respiratória, pôde-se evidenciar que o valor de ETCO₂ em um evento específico pode contrapor-se ao resultado esperado, fisiologicamente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cirignotta, F.; Lugaesi, E.; Montagna, P. - Breathing impairment in Rett syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, v.24, p.167-73, 1986.
2. Glaze, D.G.; Frost, J.D.; Zoghbi, H.Y.; Percy, A.K.. - Rett's syndrome: characterization of respiratory patterns and sleep. *Ann. Neurol.*, v.21, n.4, p.377-82, 1987.

3. Hagberg, B. - Rett's syndrome: prevalence and impact on progressive severe mental retardation in girls. *Acta Paediatr. Scand.*, v.74, p.405-8, 1985.
4. Hagberg, B.; Aicardi, J.; Dias, K.; Ramos, O. - A progressive syndrome of autism, dementia, ataxia, and loss of purposeful hand use in girls: Rett's syndrome: report of 35 cases. *Ann. Neurol.*, v.14, n.4, p.471-9, 1983.
5. Julu, P.O.O.; Kerr, A.M.; Apartopoulos, F.; Al-Rawas, S.; Witt-Engerström, I., Engerström, L. - Characterization of breathing and associated central autonomic dysfunction in the Rett syndrome. *Arch. Dis. Child.*, v.85, p.29-37, 2001.
6. Julu, P.O.O.; Kerr, A.M.; Apartopoulos, F.; Jamal, G.A. - Functional evidence of brain stem immaturity in Rett syndrome. *Eur. Child Adolesc. Psychiatr.*, v.6, suppl.1, p.47-54, 1997.
7. Kerr, A.M. - A review of the respiratory disorder in the Rett syndrome. *Brain Develop.*, v.14, p.S43-5, 1992.
8. Kerr, A.M. e Julu, P.O.O. - Recent insights into hyperventilation from the study of Rett syndrome. *Arch. Dis. Child.*, v.80, n.4, p.384-7, 1999.
9. Kerr, A.M.; Southall, D.; Amos, P.; Cooper, R.; Samuels, M.; Mitchell, J. - Correlation of electroencephalogram, respiration and movement in the Rett syndrome. *Brain Develop.*, v.12, p.61-8, 1990.
10. Marcus, C.L.; Carroll, J.L.; McColley, S.A.; Loughlin, G.M.; Curtis, S.; Pyzik, P. - Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome. *J. Pediatr.*, v.125, n.2, p.218-24, 1994.
11. Murakami, Y.; Yamashita, Y.; Matsuishi, T.; Iwanaga, R.; Kato, H. - Cerebral oxygenation and hemodynamics during hyperventilation and sleep in patients with Rett syndrome. *Brain Develop.*, v.20, p.574-8, 1998.
12. Pereira, J.L.P. - História natural da síndrome de Rett. *Temas sobre Desenvolvimento*, v.8, n.45, p.19-23, 1999.
13. Southall, D.P.; Kerr, A.M.; Tirosh, E.; Amos, P.; Lang, M.H.; Stephenson, J.B. - Hyperventilation in the awake state: potentially treatable component of Rett syndrome. *Arch. Dis. Child.*, v.63, n.9, p.1039-48, 1988.
14. The Rett Syndrome Diagnostic Criteria Work Group - Diagnostic criteria for Rett syndrome. *Ann. Neurol.*, v.23, n.4, p.425-8, 1988.
15. Witt-Engerström, I. - Rett syndrome in Sweden: Neurodevelopment, Disability, Pathophysiology. *Acta Paediatr. Scand.*, suppl. 369, p.1-59, 1990.

AGRADECIMENTO

Nós agradecemos aos senhores Dalton da Costa Cabral, Márcio Tadeu de Oliveira e Mauro Nunes Chiabotto, da Gerar Sono – Centro de Diagnósticos do Sono de São Paulo, pelo apoio técnico prestado para realização deste estudo.