

UNIVERSIDADE EVANGÉLICA DE GOIÁS – UniEVANGÉLICA  
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM MOVIMENTO HUMANO E  
REABILITAÇÃO

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL  
CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE: PREVALÊNCIA E GRAVIDADE.

DIEGO A. C. P. G. MELLO

Anápolis, GO

2023

M527

Mello, Diego A. C. P. G.

Apneia obstrutiva do sono em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise: prevalência e gravidade / Diego A. C. P. G. Mello – Anápolis: Universidade Evangélica de Goiás – UniEvangélica, 2023.

51p.; il.

Orientador: Prof. Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira.

Dissertação (mestrado) – Programa de pós-graduação em Movimento Humano e Reabilitação – Universidade Evangélica de Goiás - UniEvangélica, 2023.

1. Doença renal crônica      2. Hemodiálises      3. Distúrbio do sono  
4. Apneia obstrutiva do sono I. Oliveira, Luís Vicente Franco de      II. Título

CDU 615.8


Catlogação na Fonte

Elaborado por Rosilene Monteiro da Silva CRB1/3038


Aos 13 dias do mês de outubro de dois mil e vinte e três às 10h00min, presencialmente, no prédio da Pós-Graduação da Unievangélica, realizou-se a sessão de julgamento do exame de Defesa do discente Diego Antonio Calixto de Pina Gomes Mello, intitulada: **APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE: PREVALÊNCIA E GRAVIDADE.** Conforme Portaria nº. 46/2023 de 11 de outubro de dois mil vinte e três, a banca examinadora foi composta pelos professores doutores: Luís Vicente Franco de Oliveira (Orientador), Vinícius Zacarias Maldaner da Silva (Avaliador Interno), Sérgio Roberto Nacif (Avaliador Externo), Rodrigo Franco de Oliveira (Suplente Interno) e André Luis Lacerda Bachi (Suplente Externo). O discente apresentou o trabalho, os examinadores o arguíram e ele respondeu às arguições, bem como participou da discussão durante a Defesa. Às 11:30, horas a Banca Examinadora passou a julgamento em sessão secreta, atribuindo ao discente o seguinte resultado: **Aprovado.**

Linha de pesquisa: Avaliação, Prevenção e Intervenção Terapêutica no Sistema Cardiorrespiratório


**Prof. Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira / Orientador / UniEVANGÉLICA**

Documento assinado digitalmente  
 **LUIS VICENTE FRANCO DE OLIVEIRA**  
Data: 02/09/2025 19:37:54-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>


**Prof. Dr. Vinícius Zacarias Maldaner da Silva / Avaliador Interno / UniEVANGÉLICA**

Documento assinado digitalmente  
 **VINICIUS ZACARIAS MALDANER DA SILVA**  
Data: 02/09/2025 19:44:47-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

**Prof. Dr. Sérgio Roberto Nacif / Avaliador Externo / IAMSPE**

Documento assinado digitalmente  
 **SERGIO ROBERTO NACIF**  
Data: 29/08/2025 19:42:28-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

Reaberta a sessão pública, o presidente da Banca Examinadora Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira, proclamou os resultados e encerrou a sessão, da qual foi lavrada a presente ata que vai assinada por mim, Luís Vicente Franco de Oliveira, coordenador do PPGMHR e pelos membros da Banca Examinadora.

Documento assinado digitalmente  
 **LUIS VICENTE FRANCO DE OLIVEIRA**  
Data: 04/09/2025 15:17:35-0300  
Verifique em <https://validar.iti.gov.br>

DIEGO A. C. P. G. MELLO

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM PACIENTES COM DOENÇA RENAL  
CRÔNICA SUBMETIDOS À HEMODIÁLISE: PREVALÊNCIA E GRAVIDADE.

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
graduação em Movimento Humano e Reabilitação  
da Universidade Evangélica de Goiás –  
UniEVANGÉLICA para a obtenção do título de  
Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira

Anápolis, GO

2023

## DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a minha família sem a qual não teria a oportunidade de realizar esse curso e ao meu orientador sem o qual eu não teria concluído esse Mestrado.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço a minha querida e amada mãe cujo esforço e exemplo sempre me motivaram a buscar minha formação e cujo amor incondicional e apoio me trouxeram até onde estou.

Agradeço ainda a minha esposa que esteve ao meu lado a cada passo da minha formação me apoiando incondicionalmente nos momentos em que não pude estar presente.

Ao meu amado filho que é minha inspiração para continuar evoluindo e procurando ser um profissional melhor.

Ao meu querido irmão cuja dedicação profissional e familiar me inspiram e ao Dr. Luís Vicente Franco de Oliveira, meu orientador, que a todo o momento esteve ao meu lado, me orientando e ajudando muito mais que o esperado, meu principal motivador e uma pessoa especial que espero ter ao meu lado para o resto da vida.

Finalmente, agradeço a Deus pelo dom da vida e pela saúde que possibilitam mais esse passo.

“O paciente é o centro do universo médico em torno do qual todos os nossos trabalhos giram e para o qual todos os nossos esforços se direcionam.”

John Benjamin Murphy

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	11
1.1 Definição e classificação .....	13
1.2 Epidemiologia .....	13
1.3 Apneia do sono e doença renal crônica .....	14
1.4 Quadro clínico da AOS no paciente com DRC .....	18
1.5 Abordagem Clínica .....	19
1.6 O uso do CPAP em pacientes com DRC e sua repercussão na função renal e progressão da DRC .....	24
2.1 Objetivo geral .....	23
2.2 Objetivos específicos.....	24
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	24
3.1 Desenho do estudo.....	24
3.2 Considerações Éticas .....	26
3.3 Seleção dos participantes.....	26
3.4 Critérios de inclusão e exclusão .....	26
3.5 Terapia renal substitutiva .....	26
3.6 Desfechos.....	27
3.7 Protocolo de avaliação .....	27
3.7.1 Avaliação Clínica .....	27
3.7.2 Circunferências de quadril e pescoço .....	28
3.7.3 Avaliação do Sono – Poligrafia noturna .....	28
3.8 Avaliação de segurança.....	28
3.9 Controle de qualidade .....	29
3.10 Cálculo amostral .....	29
3.11 Análise estatística.....	29
3.12 Gestão de dados .....	29
4. RESULTADOS .....	30
5. DISCUSSÃO .....	36
6. CONCLUSÕES .....	38
REFERÊNCIAS .....	40



## LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Tabela 1 – Classificação de gravidade da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (KDIGO) .....	19
Tabela 2 – Classificação de gravidade da doença renal crônica de acordo com a relação Albumina/Creatinina (KDIGO) .....	20
Tabela 3 – Alvos pressóricos de acordo com a albuminúria (KDIGO) .....	21
Tabela 4 - Características gerais dos pacientes envolvidos no estudo .....	30
Tabela 5 – Variáveis clínicas laboratoriais dos pacientes envolvidos no estudo .....	31
Tabela 6. Variáveis fisiológicas do sono dos pacientes envolvidos no estudo .....	32
Grafico 1. Prevalência e gravidade de apneia obstrutiva do sono em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise envolvidos no estudo ..	33
Figura 1 – Fluxograma do Estudo de acordo com o STROBE Statement .....	25
Figura 2. Correlações entre variáveis antropométricas e índice de apneia/hipopneia por hora de sono, índice respiratório e índice de dessaturação de oxigênio .....	34
Figura 3. Correlações entre a saturação mínima de oxigênio e frequência cardíaca máxima com o índice de apneia/hipopneia por hora de sono, índice respiratório e índice de dessaturação de oxigênio .....	35
Figura 4. Correlações entre ferro sérico e potássio com o índice de apneia/hipopneia por hora de sono e índice respiratório e índice de dessaturação de oxigênio .....	36

## RESUMO

Introdução: A doença renal crônica (DRC) também conhecida por insuficiência renal crônica (IRC) é considerada pela taxa de filtração glomerular (TFG) quando menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> associada a uma relação albumina/creatinina maior que 30mg de albumina por 1g de creatinina. A IRC é um importante fator gerador de queda da qualidade de vida e aumento da morbidade, além de contribuir sobremaneira para a redução da expectativa de vida. Atualmente, em todo o mundo estima-se que haja 3,9 milhão de pacientes com IRC em terapia de substituição renal. Os pacientes com DRC apresentam uma prevalência significativamente maior de comorbidades em relação à população em geral, destacando os distúrbios do sono. Os distúrbios respiratórios do sono (DRS) em pacientes com DRC aumentam o risco cardiovascular e de mortalidade geral, independente da modalidade de terapia de substituição renal e mesmo em pacientes não dialíticos. Objetivos: Verificar a prevalência e gravidade dos DRS em pacientes com IRC submetidos à hemodiálise (HD). Métodos: Trata-se de um estudo transversal descritivo realizado em um único centro, envolvendo pacientes com IRC submetidos à HD. O estudo seguiu as recomendações do *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies*. A pesquisa foi conduzida no Serviço de Nefrologia (UNEFRO) do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brasil. Após a inclusão do paciente no estudo, foi realizada uma avaliação clínica compreendendo uma entrevista e coleta de dados clínicos, sociodemográficos e verificação da circunferência da cintura e do pescoço. Após estas avaliações os pacientes realizaram um teste de monitoramento cardiorrespiratório durante o sono no domicílio. Todos os sujeitos envolvidos neste estudo estavam clinicamente estáveis por pelo menos três meses. Resultados: Da amostra analisada apenas dois pacientes não foram diagnosticados com apneia obstrutiva do sono, totalizando uma prevalência de 88,88%. Dentre os 18 pacientes envolvidos no estudo, apenas dois não apresentaram AOS. Destaca-se que 50% (n=9) dos pacientes envolvidos no estudo apresentaram um quadro de AOS moderada ou grave. Foram observadas correlações positivas e significativas entre variáveis antropométricas, circunferências do pescoço e cintura abdominal e o IMC com o IAH, IR e IDO. Conclusão: Com a realização deste estudo, pode-se concluir que a prevalência de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com DRC submetidos a HD é muito alta e a maioria dos pacientes apresentou o IAH moderado a grave.

PALAVRAS-CHAVE: Doença renal crônica, Hemodialisis, Distúrbios do sono, Apneia obstrutiva do Sono.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD), also known as chronic renal failure (CRF), is considered by the glomerular filtration rate (GFR) when less than 60mL/min/1.73m<sup>2</sup> associated with an albumin/creatinine ratio greater than 30mg of albumin per 1g of creatinine. CRF is an important factor that causes a decrease in quality of life and an increase in morbidity, in addition to contributing greatly to a reduction in life expectancy. Currently, worldwide it is estimated that there are 3.9 million patients with CRF on renal replacement therapy. Patients with CKD have a significantly higher prevalence of comorbidities compared to the general population, highlighting sleep disorders. Sleep-disordered breathing (SDB) in patients with CKD increases cardiovascular and overall mortality risk, regardless of the modality of renal replacement therapy and even in non-dialysis patients. **Objectives:** To verify the prevalence and severity of SDB in patients with CRF undergoing hemodialysis (HD). **Methods:** This is a descriptive cross-sectional study carried out in a single center, involving patients with CRF undergoing HD. The study followed the recommendations of The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. The research was conducted at the Nephrology Service (UNEFRO) of the Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brazil. After the patient's inclusion in the study, a clinical assessment was carried out, comprising an interview and collection of clinical and sociodemographic data and verification of waist and neck circumference. After these assessments, patients underwent a cardiorespiratory monitoring test while sleeping at home. All subjects involved in this study were clinically stable for at least three months. **Results:** Of the sample analyzed, only two patients were not diagnosed with obstructive sleep apnea, totaling a prevalence of 88.88%. Among the 18 patients involved in the study, only two did not have OSA. It is noteworthy that 50% (n=9) of the patients involved in the study presented moderate or severe OSA. Positive and significant correlations were observed between anthropometric variables, neck and waist circumferences and BMI with AHI, IR and IDO. **Conclusion:** With this study, it can be concluded that the prevalence of sleep-disordered breathing in patients with CKD undergoing HD is very high and the majority of patients had moderate to severe AHI.

**KEYWORDS:** Chronic kidney disease, Hemodialysis, Sleep disorders, Obstructive sleep apnea.

## 1. INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) também conhecida por insuficiência renal crônica (IRC) é considerada pela taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60mL/min/1,73m<sup>2</sup> associada a uma relação albumina/creatinina maior que 30mg de albumina por 1g de creatinina<sup>(1,2)</sup>.

A IRC é um importante fator gerador de queda da qualidade de vida e aumento da morbidade, além de contribuir sobremaneira para a redução da expectativa de vida. Atualmente, em todo o mundo estima-se que haja 3,9 milhão de pacientes com IRC em terapia de substituição renal (TSR)<sup>(1,2)</sup>. Segundo dados recentes, nos Estados Unidos da América (EUA) mais de 500.000 pessoas se apresentam com falência ou insuficiência renal. De acordo com a base de dados *United States Renal Data System* em 2015 foram diagnosticados 124.411 novos casos de insuficiência renal terminal, com um aumento esperado de 20.000 novos casos por ano, sendo a nona principal causa de morte daquele ano<sup>(2,3)</sup>.

No Brasil os dados epidemiológicos são incompletos e antigos. Em 1994 eram 24.000 pacientes com insuficiência renal terminal em TSR, sendo que em 2004 esse número chegou a 59.153 pacientes. A incidência de IRC era de 8% ao ano, sendo que em 2001 foram diagnosticados 18.000 novos casos. Em 2004 o custo anual do Programa Nacional de Diálise era de R\$ 1,4 bilhão de reais. Naquele ano estimava-se a presença de cerca de 1,5 milhão de brasileiros com algum grau de DRC<sup>(4)</sup>. Em 2013 a prevalência de DRC era de 1,42% no Brasil, e de 2,68% dentre os brasileiros com 65 anos ou mais, com uma incidência estimada de 119,8 casos/milhão de habitantes por ano. Em 2016 eram 122.825 brasileiros em TSR<sup>(5)</sup>. Em 2018 estimava-se que a prevalência de pacientes em diálise no mundo era em torno de 298.4 por milhão de habitante. A mortalidade anual entre os pacientes em hemodiálise (HD) foi de 6,6% no Japão contra 21,7% nos EUA<sup>(3)</sup>.

Enquanto que para indivíduos entre 40 e 44 anos a expectativa é de cerca de mais 40 anos de vida, para indivíduos com DRC em HD com a mesma idade, a expectativa é de cerca de apenas mais 10 anos de vida<sup>(3)</sup>.

Os pacientes com DRC apresentam uma prevalência significativamente maior de diversas comorbidades em relação a população em geral, destacando os distúrbios do sono<sup>(6)</sup>. Em um estudo realizado em 2018 em São Paulo constatou-se que 73% dos pacientes com DRC em HD apresentavam apneia obstrutiva do sono (AOS). Outros autores demonstraram prevalências de até 50% nesta população de pacientes<sup>(7,8)</sup>.

A presença de distúrbios respiratórios do sono (DRS), AOS ou apneia central do sono (ACS) nos pacientes com DRC aumenta o risco cardiovascular e de mortalidade geral, independente da modalidade de TSR e mesmo em pacientes não dialíticos<sup>(6,7,9,10)</sup>. A presença da apneia mista do sono é causa de rápido declínio da função renal em pacientes com DRC não dialíticos podendo causar alteração de estágio e consequente necessidade de TSR<sup>(9,10)</sup>.

Sabe-se que os DRS são caracterizados pelo quadro de hipopnéia e ou apnéia que geram hipóxia de repetição elevando os níveis de citocinas e os valores pressóricos periféricos resultando em um aumento da resistência a insulina. Tais alterações são fatores de risco para progressão da DRC, já que diabetes e hipertensão arterial sistêmica (HAS) são as principais causas de DRC em todo o mundo<sup>(10,11)</sup>.

Somam-se aos DRS, a presença de prurido nos casos de uremia e síndrome do movimento periódico de membros prejudicando o sono, comprometendo a qualidade de vida e aumentando o risco de eventos cardiovasculares, consequentemente aumentando a mortalidade em pacientes com DRC<sup>(12,13)</sup>. Apesar de os distúrbios do sono serem fator de risco para a progressão da DRC, a DRC também é um fator de risco para desenvolvimento de distúrbios do sono<sup>(6)</sup>.

A alta prevalência dos DRS em pacientes com DRC em TRS pode ser explicada pela neuro-miopatia urêmica e hipervolemia. O ganho médio de mais de 2kg entre as sessões de diálise é fator de risco independente para o desenvolvimento dos DRS<sup>(6-8,14)</sup>. Mesmo com considerável impacto na expectativa e qualidade de vida do paciente com IRC em HD, os distúrbios do sono se apresentam clinicamente de forma diversa a da população em geral o que dificulta seu diagnóstico e consequentemente seu tratamento.

## 1.1 - DEFINIÇÃO E CLASSIFICAÇÃO

A DRC ou IRC é definida, de acordo com as Diretrizes da Fundação *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), como alterações morfológicas ou funcionais renais por mais de três meses associada a uma TFG menor que  $60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$  e uma relação albumina/creatinina maior que 30mg de albumina por 1g de creatinina. No estágio G5 da KDIGO o paciente encontra-se em insuficiência renal terminal, com uma TFG menor que  $15\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$ , necessitando de terapia de substituição renal para sobreviver<sup>(1, 2,6)</sup>.

Um evento respiratório deve ser considerado como apneia no adulto caso haja queda  $\geq 90\%$  do fluxo quando comparado a linha de base do gráfico antes do evento, aferido utilizando-se um sensor térmico oronasal, dispositivo de fluxo de pressão positiva ou um sensor alternativo de apneia. Essa queda deve durar ainda ao menos 10 segundos ou mais para ser considerada apneia. Para ser classificado como hipopneia, deve haver uma queda de 30% do fluxo respiratório por ao menos dez segundos associada a redução de quatro por cento ou mais na saturação de oxigênio<sup>(15)</sup>.

O índice de apneia-hipopneia (IAH) por hora de sono é utilizado na classificação de gravidade da apneia do sono de acordo com o número de eventos. Considera-se um índice normal de 0 a 5 eventos por hora, leve entre 5 e 14,9 eventos/hora, moderada de 15 a 30 eventos/hora e grave com mais de 30 eventos/hora<sup>(6,16)</sup>.

## 1.2 - EPIDEMIOLOGIA

A prevalência da AOS e da ACS na população em geral varia de acordo com sexo e idade, sendo mais comum em homens e maior idade. Para distúrbios moderados a graves a prevalência encontra-se na faixa etária de 30 a 49 anos em 10% para homens e 3% para mulheres. Com idade entre 50 a 70 anos, observa-se 17% de prevalência para os homens e 9% em pacientes do gênero feminino<sup>(17)</sup>.

Na população com DRC a prevalência de distúrbios do sono é significativamente maior, além disso, a prevalência aumenta de acordo com a queda da TFG. De acordo com alguns estudos, esta prevalência varia de 50 a 73% em pacientes do estágio 5 de acordo com a KDIGO<sup>(7,8,18,19)</sup>. Os pacientes com DRC com uma TFG maior que 59mL/min/1,73m<sup>2</sup> apresentam uma prevalência de 27% para distúrbios moderados a grave, enquanto que pacientes com TFG de 59 a 15mL/min/1,73m<sup>2</sup> demonstram a prevalência de 41% e em pacientes em TRS (TFG menor que 15mL/min/1,73m<sup>2</sup>) a prevalência se eleva para 57%. A influência do peso, idade, sexo e comorbidades foi excluída na população estudada restando como principal influência a DRC<sup>(18,20)</sup>.

### **1.3 - APNEIA DO SONO E DOENÇA RENAL CRÔNICA**

De acordo com a literatura científica, sabe-se que a presença de AOS pode aumentar o risco de desenvolvimento de DRC e ainda levar ao comprometimento progressivo da função renal nesses pacientes<sup>(6)</sup>. Em um estudo de coorte envolvendo 6.866 pacientes, Yu-Sheng Lin et. al. demonstraram que os pacientes com AOS apresentavam uma razão de chance de 1,37 de desenvolver a DRC e mais precocemente que os pacientes que não apresentavam AOS<sup>(21)</sup>.

Molnar et al. observaram uma forte associação entre AOS e DRC em um interessante estudo de coorte envolvendo três milhões de veteranos,. De acordo com o estudo, os pacientes com AOS apresentavam cerca de duas vezes mais chances de desenvolver a DRC quando comparados aos pacientes sem AOS<sup>(22)</sup>.

Além de aumentar o risco para o desenvolvimento da DRC, a presença de distúrbios do sono ainda aumenta o risco de piora da função renal. Em um estudo prospectivo com acompanhamento da TFG por 11 anos, Jaussent et al. demonstraram que a presença de sonolência diurna excessiva (SDE) e movimento incoordenado de pernas aumentam o risco de piora da função renal em 1,7 vezes e 2 vezes respectivamente<sup>(23)</sup>.

No estudo de Jaussent et al., os autores evidenciaram que um quadro de apneia grave aumenta o risco de piora da função renal independentemente da presença de diabetes mellitus, HAS, tabagismo, índice de massa corporal (IMC), idade, sexo e presença de sonolência diurna excessiva (SDE)<sup>(23)</sup>.

A presença de SDE pode ser consequência de um tempo de sono noturno reduzido o que pode causar uma inflamação sistêmica de pequena monta aumentando a chance de piora ou desenvolvimento de doença cardiovascular e conseqüentemente piora da função renal<sup>(24)</sup>.

Sakaguchi et al. em estudo retrospectivo multicêntrico avaliaram a associação entre a hipóxia noturna e a progressão da DRC em pacientes classificados como moderados e graves de acordo com a estratificação 3 e 4 da KDIGO. Foram excluídos os pacientes com IMC acima de 25kg/m<sup>2</sup> evitando que a obesidade atuasse como fator de confundimento. Dentre os pacientes envolvidos no estudo, os que apresentaram hipoxemia noturna moderada e grave (quinze ou mais pontos no índice de dessaturação de oxigênio) apresentaram piora da função renal três a quatro vezes mais rápido<sup>(25)</sup>.

Dentre as teorias levantadas, sabe-se que a hipóxia noturna pode gerar uma hiperativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAA) que, por sua vez, pode gerar lesão renal direta com aumento da pressão glomerular e piora da função renal. Essa hiperativação é comprovada pela falta de aumento do fluxo plasmático renal efetivo ao teste de administração de angiotensina II em pacientes com AOS<sup>(26,27)</sup>. A hiperativação do sistema RAA devida à grave hipóxia intermitente (saturação periférica de oxigênio noturna menor que 90% devida AOS) gera dano renal direto. Além de gerar HAS pela retenção de água e sódio<sup>(26-29)</sup>.

Soma-se a este quadro clínico de hiperativação do sistema RAA a atuação do sistema nervoso autônomo simpático (SNAS). Em um interessante estudo experimental com ratos, a hipóxia intermitente por um período aproximado de sete horas diárias mostrou-se capaz de gerar a ativação do SNA através dos quimiorreceptores carotídeos aumentando a atuação do SRAA através dos receptores tipo 1 de angiotensina II<sup>(28)</sup>.



Os pacientes que apresentam hipoxia intermitente noturna tendem a apresentar níveis pressóricos maiores, cuja elevação está relacionada ao aumento da atividade autonômica simpática que ocorre tanto durante o sono quanto durante a vigília. Esse aumento da pressão arterial relaciona-se à vasoconstrição periférica causada pela atuação do SNAS<sup>(6,30,31)</sup>.

A literatura científica já demonstrou que a HAS associada a vasoconstrição causa danos à função renal através da lesão túbulo-intersticial, além de lesão na microvasculatura renal (fibrose dos capilares peritubulares), ocasionando comprometimento mitocondrial e apoptose<sup>(29)</sup>.

A hipóxia intermitente do tecido renal isoladamente é capaz de gerar estresse oxidativo, com aumento na produção de radicais livres de oxigênio que causam danos teciduais e disfunção endotelial, estimulando a ativação de fibroblastos que levam à fibrose dos tecidos renais, além de gerar hipertrofia das células epiteliais tubulares e dilatação do glomérulo<sup>(29,32,33)</sup>.

O paradoxo entre a DRC e AOS como causa e efeito persiste, já que a AOS parece ser fator de risco para desenvolvimento de DRC e fator colaborador para o agravamento dos pacientes com DRC, Entretanto, a DRC também é fator de risco para o desenvolvimento de AOS<sup>(29)</sup>. De acordo com vários estudos publicados, sabe-se que a prevalência de AOS em pacientes com DRC submetidos a TRS é cerca de 55%.

Também já se observa que quando há intensificação das sessões de terapia dialítica (peritoneal ou HD) há melhora do quadro de AOS com redução do IAH. Com TRS noturna, a frequência de eventos de apneia e ou hipopneia reduz, o mesmo observado após o transplante renal<sup>(7,8,19,34-36)</sup>. De acordo com estes dados, fica claro que o quadro clínico de DRC pode ser causa independente de AOS.

Os pacientes com DRC apresentam um quadro de acidose metabólica que estimula os quimiorreceptores bulbares gerando hiperventilação com hipocapnia, gerando uma instabilidade do controle respiratório central devido a redução da pCO<sub>2</sub> abaixo dos níveis de ativação bulbar<sup>(29)</sup>.

Associado ao quadro de desregulação central com redução da quimiosensibilidade ocorre a retenção de sódio e água, tanto pela incapacidade de excreção renal, quanto pela hiperativação do sistema RAA ocasionando um estreitamento faríngeo e aumento do volume da língua com consequente obstrução da via aérea superior<sup>(29,37)</sup>.

A hipervolemia acumulada nos membros inferiores durante o dia se desloca para a região do tórax e pescoço quando o paciente assume a posição de decúbito para dormir. A migração do excesso de líquido extracelular rostralmente (dos membros inferiores para tronco, região cervical e polo cefálico) provoca a compressão externa da luz das vias aéreas superiores com consequente redução de calibre<sup>(37-40)</sup>.

De acordo com alguns estudos, a circunferência de pescoço é fator preditivo para a magnitude da AOS relacionada ao acúmulo de gordura e ou a hipervolemia<sup>(40-42)</sup>. O deslocamento da coluna de líquido dos membros inferiores para a região torácica e cervical, também compromete o espaço extra vascular pulmonar estimulando os receptores justacapilares pulmonares levando a um ciclo de hiperventilação e apneia predispondo a AOS e principalmente a ACS<sup>(38, 39, 41, 42)</sup>.

Alguns estudos realizaram a avaliação do diâmetro da veia jugular interna através de ressonância nuclear magnética demonstrando que quanto maior a turgência da veia (ocasionada em si pelo aumento do volume intravascular), pior o quadro de apneia do sono. Outros marcadores que também se relacionam proporcionalmente a magnitude da hipervolemia e consequentemente da AOS são o peptídeo natriurético cerebral e o índice cardiotorácico, além do diâmetro da veia cava inferior<sup>(38,40,42,43)</sup>.

A presença de neuropatia urêmica em pacientes com DRC reduz a sensibilidade das vias aéreas superiores aumentando a chance de colapso com consequente obstrução. Além disso a miopatia urêmica contribui com a redução do limiar de exaustão da musculatura ventilatória ocasionando a redução do tônus destes músculos contribuindo para os DRS<sup>(44,45)</sup>.

#### 1.4 - QUADRO CLÍNICO DA AOS NO PACIENTE COM DRC

A maioria dos pacientes com DRC não são investigados em relação a presença de distúrbios do sono. Os sintomas da AOS que acometem a população sem doença renal, em geral não estão presentes nos pacientes com DRC, além disso os sintomas relacionados ao sono estão presentes no paciente com DRC apresentando AOS ou não. Considerando a exceção da presença da SDE<sup>(46,47)</sup>.

Os sintomas de SDE, ronco, engasgo ou apneia noturna presenciada, sono não revigorante, cefaléia matinal, comprometimento de memória são mais frequentes na população com AOS sem DRC que em pacientes com DRC. Portanto o paciente com DRC associada a AOS pode inicialmente não ser diagnosticado devido a ausência de sintomas característicos<sup>(46, 47)</sup>. Soma-se a este quadro a constatação de que pacientes com insuficiência renal terminal apresentam menores valores de IMC e de circunferência de pescoço que pacientes com AOS sem DRC<sup>(46)</sup>.

Tanto o IMC quanto a circunferência do pescoço são fatores de risco importantes para o desenvolvimento de AOS, além de serem utilizados nos questionários de rastreio para AOS, tornando esses últimos pouco aplicáveis na população com DRC<sup>(29,46,48)</sup>.

Ainda podem contribuir para mascarar os sintomas de AOS que por ventura os pacientes com DRC possam apresentar, o fato de que esses pacientes apresentam comorbidades diversas, fazem uso de medicações variadas, além dos sintomas típicos da própria DRC quais sejam fadiga e baixa qualidade do sono, já que a insônia e movimento incoordenado de membros também são sintomas comuns no DRC<sup>(13,29,46,47,49,50)</sup>.

Considerando a alta prevalência de distúrbios do sono em pacientes com DRC, a escassez de sintomas, além da ineficácia dos questionários de rastreio nessa população, torna-se importante o uso de testes diagnósticos de alta sensibilidade como a polissonografia basal noturna ou os testes de monitorização cardiorrespiratórios durante o sono para detecção dos DRS, já que a presença deles aumenta a mortalidade geral e são fatores de risco para eventos cardiovasculares nos DRC<sup>(7,51)</sup>.

## 1.5 - ABORDAGEM CLÍNICA

A abordagem clínica dos pacientes com DRC se baseia na classificação da KDIGO<sup>(1)</sup> em estádios de 1 a 5 de acordo com a TFG (Tabela 1).

**Tabela 1** – Classificação de gravidade da doença renal crônica de acordo com a taxa de filtração glomerular (KDIGO)

Estádio		Taxa de Filtração Glomerular
Estádio G1		lesão renal com taxa de filtração glomerular normal
Estádio G2		TFG entre 60 e 89mL/min/1,73m <sup>2</sup>
Estádio G3	G3a	TFG de 45 a 59mL/min/1,73m <sup>2</sup> (levemente a moderadamente reduzida)
Estádio G3	G3b	TFG de 30 a 44mL/min/1,73m <sup>2</sup> (moderadamente a gravemente reduzida)
Estádio G4		TFG de 15 a 29mL/min/1,73m <sup>2</sup> (redução grave)
Estádio G5		Insuficiência renal, TFG menor que 15mL/min/1,73m <sup>2</sup>

Quando se associa a condição dos pacientes com DRC classificados de acordo com os estádios da TFG à relação albumina/creatinina observa-se uma estratificação prognóstica, de acordo com a Tabela 2. <sup>(1,30)</sup>

O programa terapêutico varia de acordo com o estágio da doença e o tempo de acometimento. Nos casos de estágio G2 ou maior por um período maior que três meses deve-se avaliar a causa da deterioração da função renal considerando a história clínica e familiar atual e pregressa, o uso de medicações, as patologias contribuintes, além de exames complementares laboratoriais, de imagem e histopatológicos. <sup>(1, 30)</sup>

Inicialmente a abordagem clínica consiste em evitar a progressão da redução da TFG. Para isso, a literatura recomenda a realização do controle individualizado dos níveis pressóricos de acordo com as comorbidades existentes, idade e uso de outras medicações. Geralmente, os alvos pressóricos gerais variam de acordo com a albuminúria (tabela 3).

**Tabela 2** – Classificação de gravidade da doença renal crônica de acordo com a relação Albumina/Creatinina (KDIGO)

<b>CLASSIFICAÇÃO</b>	<b>RELAÇÃO ALBUMINA/CREATININA</b>	<b>KDIGO</b>	<b>PROGNÓSTICO</b>
<b>A1</b>	<30mg/g	G1 e G2	Baixo risco
		G3a	Moderadamente elevado
		G3b	Elevado
		G4 e G5	Muito elevado
<b>A2</b>	30 - 300mg/g	G1 e G2	Moderadamente elevado
		G3a	Elevado
		G3b, G4 ou G5	Muito elevado
<b>A3</b>	>300mg/g	G1 e G2	Elevado
		G3, G4 ou G5	Muito elevado

**Tabela 3** – Alvos pressóricos de acordo com a albuminúria (KDIGO)

<b>Albuminúria</b>	<b>Pressão Arterial Sistólica</b>	<b>Pressão Arterial Diastólica</b>
<b>&lt; 30mg/24 horas</b>	≤ 140 mm Hg	≤ 90 mm Hg
<b>≥ 30mg/24 horas</b>	≤ 130 mm Hg	≤ 80 mm Hg

Em pacientes com diabetes com albuminúria entre 30 e 300mg/24horas devem ser utilizados os antagonistas dos receptores de angiotensina (ARA) ou os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) para alcançar os níveis pressóricos ideais, sendo as mesmas drogas a serem recomendadas nos diabéticos ou não com albuminúria maior que 300mg/24horas. Além disso, deve-se reduzir a ingesta proteica para 0,8g/kg/dia para os pacientes dos estadios G4 e G5 e evitar o consumo de proteína acima de 1,3 g/kg/dia para todos os pacientes com DRC com risco de progressão. A ingesta de sódio não deve superar 2g ao dia.<sup>(1,30)</sup>

Em pacientes com DRC e diabetes, é de extrema importância o controle da glicemia mantendo a hemoglobina clicada por volta de 7,0%. Está ainda indicada a prática de atividade física de pelo menos 30 minutos diários por 5 dias da semana e o controle do IMC que deve ser mantido entre 20 a 25.<sup>(1,30)</sup>

A avaliação das complicações da DRC devem focar na identificação da presença de anemia (hemoglobina menor que 13g/dL), da doença óssea renal através da dosagem de cálcio, fosfato, paratormônio (PTH) e fosfatase alcalina ao menos uma vez nos pacientes a partir do estágio G3b. O alvo terapêutico seria a manutenção dos níveis séricos de fosfato e do PTH acima do nível normal. Para controle da acidemia, é recomendado a prescrição de bicarbonato oral para pacientes que apresentam níveis inferiores a 22mmol/L.<sup>(1, 30)</sup>

Por se tratarem de pacientes de alto risco para doença cardiovascular, eles devem ser testados e tratados como tal. Além disso, o uso de medicações deve levar em consideração a preservação da função renal e a dose deve ser calculada de acordo com a TFG.<sup>(1,30)</sup>

A TRS deve ser iniciada a partir do surgimento de sinais e ou sintomas de insuficiência renal tais como a serosite, os distúrbios ácido-básicos e ou eletrolíticos e presença de prurido. A incapacidade de controle pressórico ou da volemia, a piora progressiva do estado nutricional e a presença de alterações cognitivas também são indicativos para início de terapia dialítica. Esses sintomas costumam ocorrer nos casos de TFG entre 5 e 10mL/min/1,73m<sup>2</sup>.<sup>(1,30)</sup>

Os pacientes em terapia dialítica apresentam maior mortalidade quando comparados à população em geral (143 a 500 vezes maior que na população de 22 a 29 anos sem DRC), principalmente devido ao maior risco de doença cardiovascular e infecção. As sessões de diálises prolongam a vida dos pacientes com DRC substituindo parcialmente a função renal, porém a uremia permanece assim como as complicações advindas desse quadro. As diferentes estratégias de TRS procuram controlar os sintomas da uremia, além de reduzir a mortalidade e as complicações ou eventos cardiovasculares.<sup>(52)</sup>

A literatura científica mostrou que já foram verificadas algumas estratégias para melhora da abordagem terapêutica como o aumento das sessões de diálise (seis vezes por semana ou com sessões noturnas) em pacientes em que se encontravam no esquema de três vezes por semana, aumento do fluxo do dialisador, aumento da frequência de HD, elevação do nível alvo terapêutico de hemoglobina, a redução dos níveis de colesterol, o uso de soluções tampão não-cálcicas, entretanto, estas abordagens não apresentaram resultados significativos em reduzir a mortalidade desses pacientes.<sup>(52)</sup>

## **1.6 - O USO DO CPAP EM PACIENTES COM DRC E SUA REPERCUSSÃO NA FUNÇÃO RENAL E PROGRESSÃO DA DRC**

Em pacientes com AOS sem alteração da função renal o uso da pressão positiva contínua na via aérea superior (CPAP) apresentou a redução da hiperativação do sistema RAA, aferido através do aumento o fluxo renal após administração da angiotensina II, redução dos níveis séricos de aldosterona e da proteinúria. Além disso os níveis pressóricos desses pacientes reduziram após trinta dias de uso de CPAP<sup>(53,54)</sup>.

Como a AOS em pacientes DRC causa piora gradual da função renal, o tratamento da patologia respiratória poderia evitar a progressão da DRC causada pelo distúrbio respiratório. Em um interessante estudo conduzido por Marrone et al. foi comparada a queda da TFG em pacientes com AOS sem tratamento, tratados com CPAP ou tratados com CPAP na modalidade auto-ajustável (Auto-CPAP). Após 541 dias de acompanhamento os autores constataram que a queda da TFG foi maior nos grupos não tratados e tratados com CPAP auto-ajustável, quando comparados ao grupo tratado com CPAP.<sup>(55)</sup>

Na literatura científica há poucos estudos que avaliaram a eficácia do CPAP em impedir ou reduzir a queda da TFG em pacientes com DRC. Em uma metanálise realizada em 2017, Chen et al. demonstraram que após o uso do CPAP em pacientes com DRC não foi observado o declínio da TFG. Quando foram avaliados os subgrupos, os autores observaram uma significativa melhora da TFG em pacientes com 55 anos ou mais e nos que foram tratados por 3 meses ou mais.<sup>(56)</sup>

Em contrapartida, em um braço do estudo SAVE (*Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints*), pacientes com doença cerebrovascular ou coronariopatas ambos com AOS moderada a grave foram randomizados em dois grupos, a saber um recebendo tratamento padrão para a doença de base e o outro recebendo tratamento padrão associado ao CPAP. O acompanhamento dos dois grupos foi feito por 4,4 anos não havendo diferença entre os dois em relação ao declínio da TFG, nível da razão albumina/creatinina nem do número de complicações renais graves. O desenho do estudo não tinha o objetivo primário de avaliar as repercussões ou complicações renais, falhando em incluir pacientes cuja TFG inicialmente era normal não possibilitando a avaliação do controle da AOS como fator protetor a progressão da DRC<sup>(57)</sup>.

Em um outro estudo, Puckrin et al. compararam pacientes com DRC com TFG menor que  $59 \text{ mL/min/1,73m}^2$  que faziam uso de CPAP. Dos pacientes envolvidos no estudo, os que fizeram uso de CPAP por mais de 4 horas por noite, pelo menos 70% das noites apresentaram uma redução na queda da TFG e da proteinúria quando comparados aos pacientes que faziam uso do CPAP por menos tempo ou com menos frequência<sup>(58)</sup>.



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo geral**

Verificar a prevalência e gravidade dos DRS em pacientes com DRC submetidos à HD.

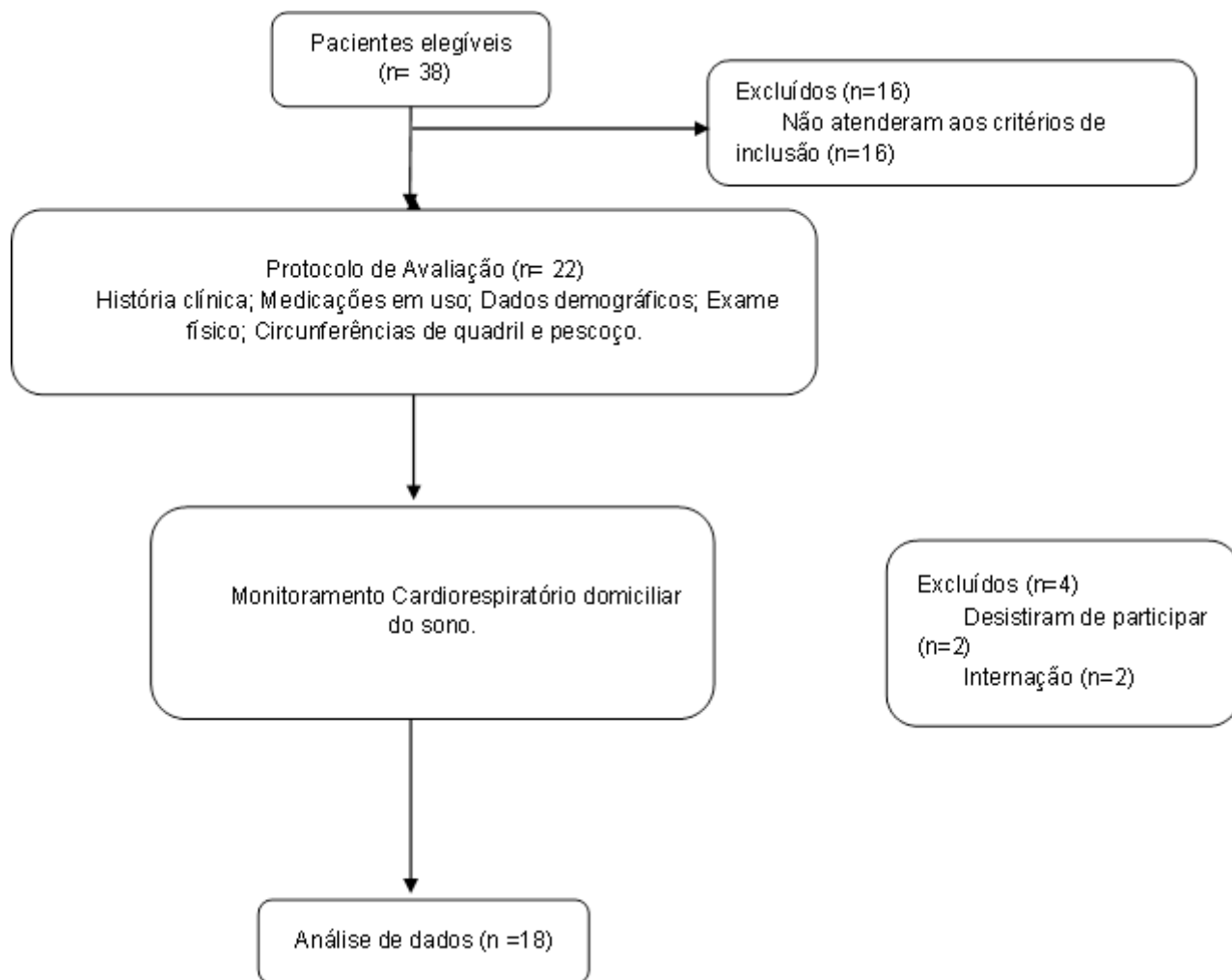
### **2.2 Objetivos específicos**

- Descrever o perfil demográfico e clínico de pacientes com DRC submetidos à HD diurna;
- Identificar a relação entre características demográficas, clínicas e comorbidades pré-existentes e a prevalência e gravidade dos DRS em pacientes com DRC submetidos à HD diurna.

## **3. MATERIAL E MÉTODOS**

### **3.1 Desenho do estudo**

Trata-se de um estudo transversal descritivo consecutivo realizado em um único centro, envolvendo pacientes com DRC submetidos à HD. O estudo seguiu as recomendações do *The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: Guidelines for Reporting Observational Studies*<sup>(59)</sup> como mostrado na Figura 1. A coleta de dados foi realizada no Serviço de Nefrologia (UNEFRO) do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brasil. Médicos e fisioterapeutas devidamente treinados realizaram as avaliações clínicas e exames do sono nos pacientes envolvidos no estudo.



**Figura 1.** Fluxograma do estudo de acordo com o STROBE *Statement*.

### **3.2 Considerações Éticas**

O estudo seguiu as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (dezembro de 2012). Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Nove de Julho (Brasil) sob o processo nº. 368856/2010 e está registrado no *ClinicalTrials.gov* com o identificador NCT02390193. Todos os participantes envolvidos no estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) por escrito.

### **3.3 Seleção dos participantes**

Os pacientes com DRC submetidos a HD regularmente foram convidados a participar do estudo. Após uma entrevista inicial, foram selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade propostos no estudo.

### **3.4 Critérios de inclusão e exclusão**

Foram incluídos neste estudo pacientes com DRC, de ambos os sexos, adultos, com idade entre 18 e 70 anos, candidatos ao transplante renal, que apresentavam nível cognitivo suficiente para entender os procedimentos e seguir as instruções do TCLE e estabilidade clínica há pelo menos três meses. Foram excluídos os pacientes hospitalizados, que estavam realizando diálise peritoneal ou diálise noturna, que se encontravam em uso de CPAP, que apresentaram fração de ejeção do ventrículo esquerdo  $\leq 45\%$  na ecocardiografia de rotina, doença maligna ativa, uso abusivo de álcool e ou drogas ilícitas.

### **3.5 Terapia Renal Substitutiva**

Todas as sessões de HD eram realizadas no período diurno, 3 vezes por semana, com duração aproximada de 4 horas, fluxo sanguíneo de 250 mL/min e fluxo de dialisato de 500 mL/min, utilizando dialisato com bicarbonato tamponado com concentração de cálcio ionizado de 1,25 mmol/L, temperatura de dialisado de 36,5 °C e dialisador Polyflux 17-L. A ultrafiltração para cada paciente por sessão de HD foi determinada através do peso seco individual, verificado antes do início das sessões.

### **3.6 Desfechos**

#### **Desfecho primário**

Prevalência e gravidade dos DRS em pacientes com DRC submetidos a HD.

#### **Desfecho secundário**

Correlação entre as variáveis clínicas e fisiológicas do sono em pacientes com DRC submetidos a HD.

### **3.7 – Protocolo de Avaliação**

#### **3.7.1 - Avaliação clínica**

Após a inclusão do paciente no estudo, foi realizada uma avaliação clínica pelo médico responsável pelo serviço. Em seguida, uma avaliação pelo fisioterapeuta compreendendo uma entrevista e coleta de dados sociodemográficos, presença de comorbidades, surgimento de complicações agudas, tempo de HD, suplementação de oxigênio e suporte ventilatório utilizados, ventilação não invasiva (VNI), ventilação mecânica invasiva (VMI), oxigenioterapia e verificação das circunferências da cintura e do pescoço. O peso corporal (kg) e altura (cm) foram verificados através de uma balança antropométrica eletrônica (modelo 200/5, Welmy Indústria e Comércio Ltda, São Paulo, Brasil) e o IMC verificado através da fórmula  $\text{peso}/\text{altura}^2$ . Também foram verificadas as frequências cardíacas e respiratórias e aferidas as pressões arteriais periféricas.<sup>(60)</sup>

As variáveis clínicas, tais como comorbidades, tempo de diálise e etiologia da doença renal e análise bioquímica do sangue foram obtidas dos prontuários dos pacientes. Após estas avaliações e coleta de dados os pacientes realizaram um teste de monitoramento cardiorrespiratório domiciliar. Todos os sujeitos envolvidos neste estudo estavam clinicamente estáveis por pelo menos três meses.

### **3.7.2 - Circunferências da cintura e do pescoço**

As circunferências de cintura e pescoço foram verificadas com os pacientes em posição ortostática, utilizando uma fita métrica não elástica, com precisão de 0,1cm e 7 mm de largura, paralela ao solo. O perímetro da cintura foi mensurado no ponto médio entre a borda inferior da última costela e da crista ilíaca e a circunferência do pescoço verificada horizontalmente sobre a cartilagem cricóide. Para estas mensurações foram adotados os pontos anatômicos padronizados de acordo com a literatura científica.<sup>(61)</sup>

### **3.7.3 - Avaliação do Sono - Poligrafia Noturna**

Os exames de sono foram realizados através do sistema de monitoramento cardiorespiratório domiciliar *Apnea Link Air* (*ResMed Corporation, San Diego, CA, EUA*), incluindo os parâmetros de esforço ventilatório, fluxo respiratório, ronco, saturação periférica da oxihemoglobina e FC.<sup>(62)</sup> Os exames foram realizados no domicílio dos pacientes, na noite anterior à sessão de HD e analisados pelo mesmo médico especialista em Medicina do Sono, de acordo com os critérios da *American Academy of Sleep Medicine*. O IAH foi calculado de acordo com o número de apnéias e hipopnéias por hora de sono e o diagnóstico de AOS foi adotado para um IAH  $\geq$  5/h.<sup>(63)</sup>

### **3.8 Avaliação de segurança**

Os pacientes foram acompanhados em todas as atividades do presente estudo. Os sinais vitais como temperatura, FC, saturação parcial de oxigênio e pressão arterial periférica foram verificados no início, durante e ao final de cada sessão de HD e registrados em uma ficha de monitoramento individual. A saturação periférica de oxigênio e a frequência cardíaca foram verificadas continuamente usando o oxímetro de pulso *Oled Graph G Tech* (*Choice Electronic Technology Co., Ltd. - Beijing, PR, China*).

As pressões arteriais periféricas foram aferidas por meio de um esfigmomanômetro e um estetoscópio clínico Premium (Wenzhou Medical Instruments Co. Ltd. - Ningbo, China) no início e no final da sessão ou se o paciente apresentar algum desconforto pressórico.

### **3.9 - Controle de qualidade**

Para assegurar a qualidade dos dados, todos os profissionais de saúde envolvidos neste estudo receberam treinamento específico. Um monitoramento externo periódico foi realizado para verificar o adequado desenvolvimento das atividades da pesquisa.

### **3.10 - Cálculo amostral**

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com um estudo clínico publicado anteriormente onde foram analisadas as variáveis fisiológicas do sono em 20 pacientes com DRCT antes e após sessões de HD através de PSG sendo observado uma prevalência de 85% de AOS utilizando um IAH >15 como ponto de corte. O poder amostral foi calculado em 19 pacientes com DRCT, adotando um nível de significância de 95%, com um erro  $\alpha$  de 5% e um erro  $\beta$  = 90% (teste de poder).<sup>(40)</sup>

### **3.11 - Análise estatística**

A análise estatística foi realizada utilizando o software *GraphPad Prism* versão 8.0 (Boston (MA), EUA). Através do teste de Shapiro-Wilk foi verificada a normalidade dos dados. As variáveis contínuas são apresentadas em média e desvio padrão, enquanto as variáveis categóricas são apresentadas em porcentagens. Para a avaliação das associações entre as variáveis contínuas utilizou-se tanto o teste de coeficiente de correlação de Pearson quanto o teste de regressão linear multivariada. O significado estatístico foi estabelecido com valor risco alfa de 5% ( $p < 0,05$ ).

#### 4. RESULTADOS

Um total de 38 pacientes com DRC submetidos a HD foram inicialmente convidados a participar deste estudo. Destes, 12 pacientes recusaram participar e 4 não atenderam aos critérios de inclusão. Dos 22 pacientes participantes, dois desistiram em dar continuidade ao estudo e dois tiveram seus exames de monitoramento cardiorrespiratório do sono de péssima qualidade. A seguir são mostradas as características gerais dos pacientes envolvidos no estudo (Tabela 4) e as variáveis clínicas laboratoriais (Tabela 5).

**Tabela 4.** Características gerais dos pacientes envolvidos no estudo

<b>Variáveis</b>	<b>N= 18</b>
Homem (%)	50
Idade (anos)	57,39±15,47
Asiático (%)	5,56
Caucasoide (%)	50
Negroide (%)	44,44
Peso (kg)	66,58±19,51
Altura (cm)	166±08
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	23,9±5,47
PAS (mmHg)	131,67±18,93
PAD (mmHg)	79,44±8,48
Circunferência do pescoço (cm)	39,7±4,58
Circunferência da cintura (cm)	94,35±16,35

Legenda: IMC: índice de massa corpórea, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os dados estão apresentados em média e desvio padrão ou percentual.

Observa-se que a amostra foi composta de forma proporcional considerando o gênero dos pacientes, o que permite observar o comportamento das diversas variáveis fisiológicas em homens e mulheres.

O peso corporal e o IMC também se encontram dentro dos padrões de normalidade, de acordo com o perfil de pacientes com DRC submetidos a HD. As pressões arteriais periféricas se encontram na faixa de normalidade demonstrando que os pacientes se encontram estáveis e clinicamente controlados.

**Tabela 5.** Variáveis clínicas laboratoriais dos pacientes envolvidos no estudo

<b>Características (n=18)</b>	<b>Valores</b>
Tempo de HD (meses)	64,5 (28-160)
Hemoglobina (mg/dl)	10,01 ± 1,66
Hemacrótico (%)	28,51 ± 4,84
Creatinina (mg/dl)	7,27±1,86
Ureia antes da HD (mg/dl)	130,11±23,42
Ureia pós- HD (mg/dl)	41,89±15,21
Paratormônio (pg/ml)	231,5 (27-727)
Fosfatase alcalina (u/l)	73,5 (23-404)
Ferritina (mg/dl)	85,3 (25,5-158,3)
Potássio sérico (mg/dl)	5,38 ± 0,98
Cálcio (mg/dl)	10,07 ± 0,67
Proteína total (mg/dl)	61,12 ± 1,34
Ferro sérico (mcg/dl)	61,12 ± 29,08
Fosforo (mg/dl)	4,58 ± 1,40

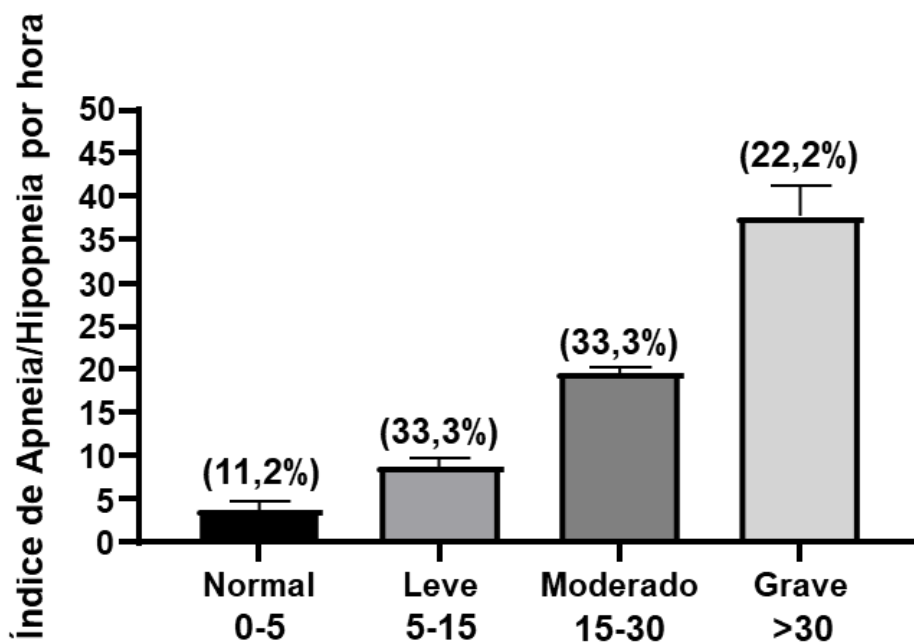
Legenda: mg/dl: miligrama por decilitro; HD: HD; Kt/V: adequação da dialise; pg/ml: picograma por mililitro; u/l: unidade por litro mEq/l: miliequivalente por litro, mcg/dl: micrograma por decilitro. Os dados estão apresentados em média e desvio padrão, mediana ou percentual.



**Tabela 6.** Variáveis fisiológicas do sono dos pacientes envolvidos no estudo

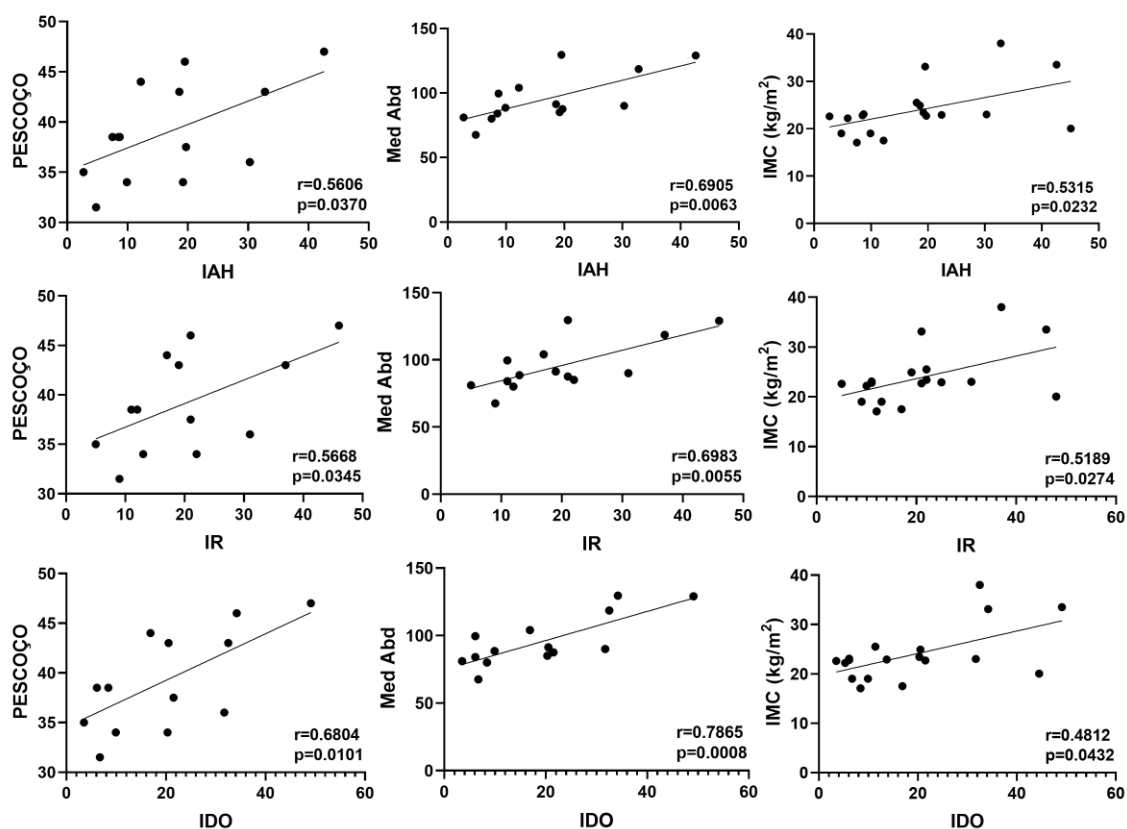
<b>Variáveis (n=18)</b>	<b>Pré HD</b>
Tempo total de registro (horas)	5,93±2,10
Índice de Apneia	7,51±7,84
Índice de Aneia Obstrutiva	6,34±6,91
Índice de Apneia Central	0,82±1,72
Índice de Apneia Mista	0,03±0,13
Índice de Hiponeia	7,12±5,28
Índice de Apneia/Hipopneia por hora	18,98±10,08
Índice de Dessaturação de Oxigênio (%)	15,83±12,81
Saturação média de Oxigênio (%)	92,88±1,87
Saturação mínima de Oxigênio (%)	78,31±6,91

Quanto as variáveis fisiológicas do sono, pode-se observar que o tempo médio de registros dos exames foi muito bom, demonstrando que os pacientes dormiram aproximadamente seis horas. Destaca-se o valor médio do IAH que caracteriza uma apneia moderada, entretanto vários pacientes apresentaram um IAH típico de uma apneia grave. Outro destaque, a saturação mínima de oxigênio em 78,31% muito abaixo do valor médio considerado para indicação de oxigenioterapia (88%). Entretanto, este valor é compensado pela saturação média de oxigênio durante o sono que foi de 92,88%. A seguir, no gráfico 1 observa-se a distribuição do IAH de acordo com os critérios de gravidade e respectivas prevalências nos pacientes envolvidos no estudo. Da amostra analisada apenas dois pacientes não foram diagnosticados com apneia obstrutiva do sono, totalizando uma prevalência de 88,88%. Dentre os 18 pacientes envolvidos no estudo, apenas dois não apresentaram AOS. Destaca-se que 50% (n=9) dos pacientes envolvidos no estudo apresentaram um quadro de AOS moderada ou grave.



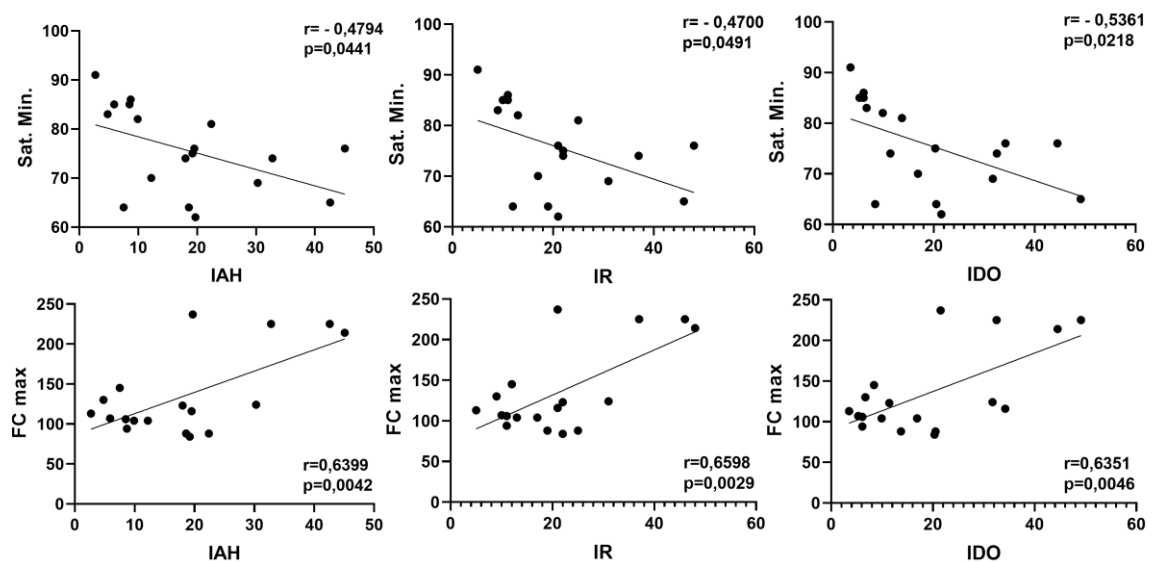
**Grafico 1.** Prevalência e gravidade de apneia obstrutiva do sono em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise envolvidos no estudo

Na Figura 2, observam-se as correlações entre variáveis antropométricas, circunferências do pescoço e cintura abdominal e o IMC com o IAH, IR e IDO. Destaca-se que todas estas correlações foram positivas e significativas.



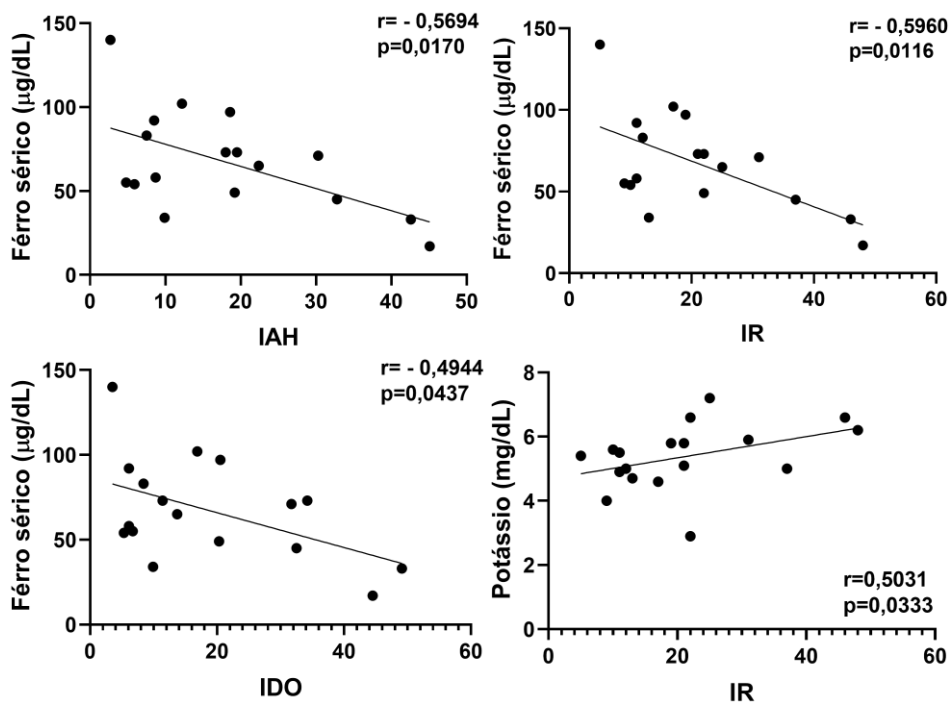
**Figura 2.** Correlações entre variáveis antropométricas e índice de apneia/hipopneia por hora de sono, índice respiratório e índice de dessaturação de oxigênio

Pode-se observar na Figura 3, as correlações entre a saturação mínima de oxigênio e a frequência cardíaca máxima com o IAH, IR e IDO. Destaca-se que todas estas correlações foram negativas e significativas.



**Figura 3.** Correlações entre a saturação mínima de oxigênio e frequência cardíaca máxima com o índice de apneia/hipopneia por hora de sono, índice respiratório e índice de dessaturação de oxigênio

A Figura 4, apresenta as correlações entre o ferro sérico e potássio com o IAH e o IR. Também todos os valores das correlações foram significativos.



**Figura 4.** Correlações entre ferro sérico e potássio com o índice de apneia/hipopneia por hora de sono e índice respiratório e índice de dessaturação de oxigênio

Foi realizada uma análise de regressão linear entre as principais variáveis fisiológicas obtidas dos pacientes. Destaca-se uma forte associação entre algumas variáveis. Entre IMC e IAH houve associação com um valor de  $r = 0,53$  e valor de  $p = 0,0232$ , sugerindo que quanto maior o IMC dos pacientes em HD maior seu IAH, conseqüentemente a gravidade do IAH estava associada ao IMC.

## 5 – Discussão

Este estudo teve o objetivo de descrever o perfil clínico e verificar a prevalência e gravidade dos DRS em pacientes com DRC submetidos à HD. Foram envolvidos no estudo 18 pacientes clinicamente estáveis que atendiam aos critérios de inclusão e exclusão propostos.

Neste estudo, foi identificada uma prevalência de 88% de AOS em pacientes DRC em HD, sendo 55% considerados moderados e graves. Na literatura os resultados de prevalência dos DRS em pacientes com DRC apresentam uma grande variedade devido ao método utilizado para diagnóstico, parâmetros polissonográficos, idade da amostra e estádios da doença.

Peppard et al.<sup>(17)</sup> observaram uma prevalência de 88% de AOS em pacientes na faixa etária de 42 a 73 anos de idade submetidos a TRS. Estes resultados corroboram este estudo que também identificou a mesma prevalência. Um outro estudo retrospectivo muito interessante, conduzido por Kanbay et al.<sup>(10)</sup> também identificou uma prevalência de 84% de DRS em pacientes com DRC, muito similar aos achados deste estudo. Nicholl et al.<sup>(8)</sup> em estudo realizado em 2012, encontraram uma prevalência de 75% de AOS moderada e grave em pacientes no estadio G5 (KDIGO)

Quanto à correlação entre as variáveis antropométricas (IMC, circunferência cervical e circunferência abdominal) e as variáveis polissonográficas do sono (IAH, IDO, IR, frequência cardíaca máxima, saturação mínima de oxigênio) neste estudo foram observadas fortes correlações entre estas variáveis demonstrando que quanto maior o IMC, a circunferência cervical e abdominal, pior era o quadro de gravidade da AOS.

A obesidade é fator de risco conhecido para desenvolvimento de AOS. Pacientes com IMC acima de 30 kg/m<sup>2</sup> apresentam mais chance de desenvolvimento de AOS e cerca de um quarto dos pacientes com AOS são obesos. Teoriza-se que o acúmulo de gordura no pescoço (o que também justificaria a relação com a circunferência cervical) causaria aumento da pressão extra-luminal sobre as vias aéreas ocasionando o seu colapso durante o decúbito dorsal e sono. Em pacientes não-dialíticos com DRC já foi comprovada a correlação positiva entre o IMC e a gravidade do IAH. Geralmente, pacientes que apresentam ganho de 10% do peso corpóreo apresentam risco de piora da AOS. Sabe-se ainda que pacientes obesos que perdem peso apresentam melhora no IAH.<sup>(64-66)</sup>

Guedes et al. em um estudo retrospectivo demonstrou que marcadores de reserva de ferro baixos, principalmente a taxa de saturação de transferrina, apresentaram relação com o aumento de mortalidade geral e com o aumento do risco de eventos adversos cardiovasculares graves em pacientes com DRC independente da presença de anemia.<sup>(67)</sup>

Luo et al. em um estudo retrospectivo realizado em 2018 demonstraram que pacientes em diálise peritoneal com deficiência funcional de ferro (taxa de saturação de transferrina < 20% ou ferritina >100ng/dL) apresentaram um risco aumentado de morte por qualquer causa (taxa de risco ajustada de 1,87).<sup>(68)</sup>

Um estudo prospectivo conduzido por Kalantar-Zadeh et al., realizado em 2004 mostrou que baixos níveis séricos de ferro estão associados a maior mortalidade e a maiores índices de hospitalização em pacientes com DRC submetidos a HD. Pode-se dizer, portanto, que pacientes com deficiência de ferro submetidos à TRS são pacientes potencialmente mais graves o que poderia explicar o aumento do IAH, IR e IDO uma vez que a piora da DRC é fator de risco para aumento da prevalência e gravidade da AOS.<sup>(69)</sup>

Em relação ao nível sérico de potássio, sabe-se que a hipercalemia pode ocorrer em pacientes com DRC sendo uma das indicações de TRS, além de aumentar o risco de arritmia, morte e conseqüentemente ser fator de risco para pior prognóstico. De acordo com este quadro clínico é possível extrapolar o mesmo raciocínio feito quanto a concentração sérica de ferro. Por se tratar de pacientes com pior prognóstico, observa-se a piora da AOS, com o aumento do IAH.<sup>(70-73)</sup>

## **6 - CONCLUSÕES**

Apesar da grande prevalência dos DRS em pacientes com DRC os sintomas que esses pacientes podem apresentar são inespecíficos e dificultam o diagnóstico. Quando diagnosticado, o paciente com DRC e AOS deve ser tratado através do uso de suporte ventilatório não invasivo, apesar de não haver ainda estudo clínico controlado randomizado que evidencie o benefício desta modalidade terapêutica na manutenção da função renal.

Em contrapartida, a intensificação da TRS, inclusive com o uso de sessões de diálise noturna melhoram o quadro respiratório desses pacientes com redução do IAH, porém tal intervenção demanda recurso e pode gerar complicações a longo prazo, além de ser factível apenas em pacientes já em diálise em estágio 5.<sup>(1)</sup>

Com a realização deste estudo, pode-se concluir que a prevalência de distúrbios respiratórios do sono em pacientes com DRC submetidos a HD é muito alta e a maioria dos pacientes apresentou o IAH moderado a grave. De acordo com os achados deste estudo e da literatura científica, são necessários mais estudos randomizados controlados para definição da terapia de eleição para AOS em pacientes com DRC, evitando a progressão da queda da TFG e consequentemente reduzir a morbimortalidade e melhorar a qualidade de vida.



## REFERENCIAS

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1–59.
2. Saran R, Robinson B, Abbott KC et al. US Renal Data System 2017 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2018 Mar;71(3 Suppl 1):A7. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.01.002. Erratum in: *Am J Kidney Dis.* 2018 Apr;71(4):501. PMID: 29477157; PMCID: PMC6593155.
3. Abbasi M, Chertow G, Hall Y. End-stage Renal Disease. *Am Fam Physician.* 2010 Dec 15;82(12):1512. PMID: 21166372.
4. Romão Junior, J. E. (2004). Doença Renal Crônica: Definição, Epidemiologia e Classificação. *Braz. J. Nephrol.*, 26(3 suppl. 1), 1-3. [https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn\\_v26n3s1a02.pdf](https://bjnephrology.org/wp-content/uploads/2019/11/jbn_v26n3s1a02.pdf) ( DIRETRIZ CLÍNICA )
5. Aguiar LK, Prado RR, Gazzinelli A, Malta DC. Factors associated with chronic kidney disease: epidemiological survey of the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol.* 2020 Jun 5;23:e200044. Portuguese, English. doi: 10.1590/1980-549720200044. PMID: 32520099.
6. Lin CH, Lurie RC, Lyons OD. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease: A State-of-the-Art Review. *Chest.* 2020 Mar;157(3):673-685. doi: 10.1016/j.chest.2019.09.004. Epub 2019 Sep 19. PMID: 31542452.
7. Harmon RR, De Lima JJG, Drager LF, Portilho NP, Costa-Hong V, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Canziani MEF. Obstructive sleep apnea is associated with interdialytic weight gain and increased long-term

- cardiovascular events in hemodialysis patients. *Sleep Breath*. 2018 Sep;22(3):721-728. doi: 10.1007/s11325-017-1603-5. Epub 2017 Dec 24. PMID: 29275523.
8. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1422-1430. doi: 10.1378/chest.11-1809. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22222188.
  9. Xu J, Yoon IY, Chin HJ. The effect of sleep apnea on all-cause mortality in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Sleep Med*. 2016 Nov-Dec;27-28:32-38. doi: 10.1016/j.sleep.2016.07.026. Epub 2016 Oct 27. PMID: 27938916.
  10. Kanbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya E, Oymak FS, Gulmez I, Demir R, Kokturk O, Covic A. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. 2012 Apr;44(2):535-9. doi: 10.1007/s11255-011-9927-8. Epub 2011 Mar 3. PMID: 21369754.
  11. López-Novoa JM, Martínez-Salgado C, Rodríguez-Peña AB, López-Hernández FJ. Common pathophysiological mechanisms of chronic kidney disease: therapeutic perspectives. *Pharmacol Ther*. 2010 Oct;128(1):61-81. doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.05.006. Epub 2010 Jun 19. PMID: 20600306.
  12. Bello AK, Alrukhaimi M, Ashuntantang GE, Basnet S, Rotter RC, Douthat WG, Kazancioglu R, Köttgen A, Nangaku M, Powe NR, White SL, Wheeler DC, Moe O. Complications of chronic kidney disease: current state, knowledge gaps, and strategy for action. *Kidney Int Suppl* (2011). 2017 Oct;7(2):122-129. doi: 10.1016/j.kisu.2017.07.007. Epub 2017 Sep 20. PMID: 30675426; PMCID: PMC6341007.

13. Chavoshi F, Einollahi B, Sadeghniat Haghighi K, Saraei M, Izadianmehr N. Prevalence and sleep related disorders of restless leg syndrome in hemodialysis patients. *Nephrourol Mon.* 2015 Feb 24;7(2):e24611. doi: 10.5812/numonthly.24611. PMID: 25883911; PMCID: PMC4393554.
14. Lyons OD, Inami T, Perger E, Yadollahi A, Chan CT, Bradley TD. The effect of fluid overload on sleep apnoea severity in haemodialysis patients. *Eur Respir J.* 2017 Apr 5;49(4):1601789. doi: 10.1183/13993003.01789-2016. PMID: 28381432.
15. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012 Oct 15;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172. PMID: 23066376; PMCID: PMC3459210.
16. Daltro CH, Fontes FH, Santos-Jesus R, Gregorio PB, Araújo LM. Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: associação com obesidade, gênero e idade [Obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome (OSAHS): association with obesity, gender and age]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2006 Feb;50(1):74-81. Portuguese. doi: 10.1590/s0004-27302006000100011. Epub 2006 Apr 17. PMID: 16628278.
17. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342. Epub 2013 Apr 14. PMID: 23589584; PMCID: PMC3639722.

18. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest*. 2012 Jun;141(6):1422-1430. doi: 10.1378/chest.11-1809. Epub 2012 Jan 5. PMID: 22222188.
19. Chavoshi F, Einollahi B, Sadeghniat Haghighi K, Saraei M, Izadianmehr N. Prevalence and sleep related disorders of restless leg syndrome in hemodialysis patients. *Nephrourol Mon*. 2015 Feb 24;7(2):e24611. doi: 10.5812/numonthly.24611. PMID: 25883911; PMCID: PMC4393554.
20. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, Sharief I, Punjabi NM, Newman AB. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3503-9. doi: 10.1681/ASN.2006060659. Epub 2006 Nov 2. PMID: 17082238.
21. Lin YS, Liu PH, Lin SW, Chuang LP, Ho WJ, Chou YT, Juan KC, Lo MT, Chu PH, Chen NH. Simple obstructive sleep apnea patients without hypertension or diabetes accelerate kidney dysfunction: a population follow-up cohort study from Taiwan. *Sleep Breath*. 2017 Mar;21(1):85-91. doi: 10.1007/s11325-016-1376-2. Epub 2016 Jul 5. PMID: 27380033; PMCID: PMC5343077.
22. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, Arah OA, Ma JZ, Lu JL, Sim JJ, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax*. 2015 Sep;70(9):888-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206970. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26038534; PMCID: PMC4575815.

23. Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, Arah OA, Ma JZ, Lu JL, Sim JJ, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax*. 2015 Sep;70(9):888-95. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-206970. Epub 2015 Jun 2. PMID: 26038534; PMCID: PMC4575815.
24. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011 Jun;32(12):1484-92. doi: 10.1093/eurheartj/ehr007. Epub 2011 Feb 7. PMID: 21300732.
25. Sakaguchi Y, Hatta T, Hayashi T, Shoji T, Suzuki A, Tomida K, Okada N, Rakugi H, Isaka Y, Tsubakihara Y. Association of nocturnal hypoxemia with progression of CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013 Sep;8(9):1502-7. doi: 10.2215/CJN.11931112. Epub 2013 Jun 6. PMID: 23744006; PMCID: PMC3805083.
26. Zalucky AA, Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Turin TC, Walji S, Handley GB, Raneri JK, Sola DY, Ahmed SB. Nocturnal hypoxemia severity and renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 Oct 1;192(7):873-80. doi: 10.1164/rccm.201502-0383OC. PMID: 26102156.
27. Hanly PJ, Ahmed SB. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest*. 2014 Oct;146(4):1114-1122. doi: 10.1378/chest.14-0596. PMID: 25288001.
28. Fletcher EC, Bao G, Li R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension*. 1999 Aug;34(2):309-14. doi: 10.1161/01.hyp.34.2.309. PMID: 10454459.

29. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship? *J Clin Sleep Med*. 2015 Aug 15;11(8):915-24. doi: 10.5664/jcsm.4946. PMID: 25845900; PMCID: PMC4513269.
30. Arabi Y, Morgan BJ, Goodman B, Puleo DS, Xie A, Skatrud JB. Daytime blood pressure elevation after nocturnal hypoxia. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Aug;87(2):689-98. doi: 10.1152/jappl.1999.87.2.689. PMID: 10444629.
31. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995 Oct;96(4):1897-904. doi: 10.1172/JCI118235. PMID: 7560081; PMCID: PMC185826.
32. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003 Oct;124(4):1386-92. doi: 10.1378/chest.124.4.1386. PMID: 14555570.
33. Poonit ND, Zhang YC, Ye CY, Cai HL, Yu CY, Li T, Cai XH. Chronic intermittent hypoxia exposure induces kidney injury in growing rats. *Sleep Breath*. 2018 May;22(2):453-461. doi: 10.1007/s11325-017-1587-1. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29124628.
34. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11;344(2):102-7. doi: 10.1056/NEJM200101113440204. PMID: 11150360.

35. Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS, Lai KN. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;17(9):2607-16. doi: 10.1681/ASN.2005090936. Epub 2006 Aug 2. PMID: 16885414.
36. Kennedy C, Ryan SA, Kane T, Costello RW, Conlon PJ. The impact of change of renal replacement therapy modality on sleep quality in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2018 Feb;31(1):61-70. doi: 10.1007/s40620-017-0409-7. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573387.
37. Hanly PI, Ahmed SB. Sleep apnea and the kidney: is sleep apnea a risk factor for chronic kidney disease? *Chest*. 2014 Oct;146(4):1114-1122. doi:10.1378/chest.14-0596, PMID: 25288001.
38. Elias RM, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, Spiller N, Bradley TD. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr;28(4):937-44. doi: 10.1093/ndt/gfs473. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23136217.
39. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1598-605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902452. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20351237.
40. White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Night-to-night variability in obstructive sleep apnea severity: relationship to overnight

- rostral fluid shift. *J Clin Sleep Med*. 2015 Jan 15;11(2):149-56. doi: 10.5664/jcsm.4462. PMID: 25406274; PMCID: PMC4298772.
41. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1598-605. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.902452. Epub 2010 Mar 29. PMID: 20351237.
42. Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest*. 2011 Oct;140(4):991-997. doi: 10.1378/chest.11-0044. Epub 2011 Mar 24. PMID: 21436243.
43. Tanaka A, Inaguma D, Ito E, Kamegai N, Kato A, Mizutani M, Shimogushi H, Shinjo H, Otsuka Y, Takeda A. Factors associated with severity of sleep apnoea syndrome in patients with chronic kidney disease. *Acta Cardiol*. 2017 Aug;72(4):440-445. doi: 10.1080/00015385.2017.1335048. Epub 2017 Jul 14. PMID: 28705074.
44. Kennedy C, Ryan SA, Kane T, Costello RW, Conlon PJ. The impact of change of renal replacement therapy modality on sleep quality in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. 2018 Feb;31(1):61-70. doi: 10.1007/s40620-017-0409-7. Epub 2017 Jun 1. PMID: 28573387.
45. Tarasuik A, Heimer D, Bark H. Effect of chronic renal failure on skeletal and diaphragmatic muscle contraction. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Dec;146(6):1383-8. doi: 10.1164/ajrccm/146.6.1383. PMID: 1456552.
46. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Clinical presentation of obstructive sleep apnea



- in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):381-7. doi: 10.5664/jcsm.2028. PMID: 22893768; PMCID: PMC3407256.
47. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med*. 2012 Aug 15;8(4):381-7. doi: 10.5664/jcsm.2028. PMID: 22893768; PMCID: PMC3407256.
48. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med*. 2013 Jan 15;9(1):31-8. doi: 10.5664/jcsm.2334. PMID: 23319902; PMCID: PMC3525985.
49. Sekercioglu N, Curtis B, Murphy S, Barrett B. Sleep quality and its correlates in patients with chronic kidney disease: a cross-sectional design. *Ren Fail*. 2015 Jun;37(5):757-62. doi: 10.3109/0886022X.2015.1024555. Epub 2015 Mar 18. PMID: 25782921.
50. Unruh ML, Hartunian MG, Chapman MM, Jaber BL. Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol*. 2003 Apr;59(4):280-8. doi: 10.5414/cnp59280. PMID: 12708568.
51. Tang SC, Lam B, Yao TJ, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS, Lai KN. Sleep apnea is a novel risk predictor of cardiovascular morbidity and death in patients receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int*. 2010 Jun;77(11):1031-8. doi: 10.1038/ki.2010.76. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20237456.

52. Himmelfarb J, Vanholder R, Mehrotra R, Tonelli M. The current and future landscape of dialysis. *Nat Rev Nephrol.* 2020 Oct;16(10):573-585. doi: 10.1038/s41581-020-0315-4. Epub 2020 Jul 30. PMID: 32733095; PMCID: PMC7391926.
53. Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Handley GB, Hemmelgarn BR, Sola DY, Ahmed SB. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Sep 1;190(5):572-80. doi: 10.1164/rccm.201403-0526OC. PMID: 25033250.
54. Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Handley GB, Hemmelgarn BR, Sola DY, Ahmed SB. Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Sep 1;190(5):572-80. doi: 10.1164/rccm.201403-0526OC. PMID: 25033250.
55. Marrone O, Cibella F, Pépin JL, Grote L, Verbraecken J, Saaresranta T, Kvamme JA, Basoglu OK, Lombardi C, McNicholas WT, Hedner J, Bonsignore MR; ESADA Network. Fixed But Not Autoadjusting Positive Airway Pressure Attenuates the Time-dependent Decline in Glomerular Filtration Rate in Patients With OSA. *Chest.* 2018 Aug;154(2):326-334. doi:10.1016/j.chest.2018.04.020. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29698721.
56. Chen LD, Lin L, Ou YW, Wu Z, Cai ZM, Wang TZ, Liu JN. Effect of positive airway pressure on glomerular filtration rate in patients with sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Sleep Breath.* 2017 Mar;21(1):53-59. doi: 10.1007/s11325-016-1364-6. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27259747.
57. Loffler KA, Heeley E, Freed R, Anderson CS, Brockway B, Corbett A, Chang CL, Douglas JA, Ferrier K, Graham N, Hamilton GS, Hlavac M, McArdle N, McLachlan J, Mukherjee S, Naughton MT, Thien F, Young A,

- Grunstein RR, Palmer LJ, Woodman RJ, Hanly PJ, McEvoy RD; SAVE (Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints) Investigators. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Renal Function in Patients with Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec 1;196(11):1456-1462. doi: 10.1164/rccm.201703-0603OC. PMID: 28743190.
58. Puckrin R, Iqbal S, Zidulka A, Vasilevsky M, Barre P. Renoprotective effects of continuous positive airway pressure in chronic kidney disease patients with sleep apnea. *Int Urol Nephrol*. 2015 Nov;47(11):1839-45. doi: 10.1007/s11255-015-1113-y. Epub 2015 Sep 30. PMID: 26424500.
59. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg*. 2014 Dec;12(12):1495-9. doi: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013. Epub 2014 Jul 18. PMID: 25046131.
60. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
61. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjeltnes J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg* 2011;21(4):485-491.

62. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737-747.
63. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org). Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
64. Markou N, Kanakaki M, Myriantsefs P, Hadjiyanakos D, Vlassopoulos D, Damianos A, et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung*. 2006 Jan-Feb;184(1):43-9.
65. Medical Advisory Secretariat. Polysomnography in patients with obstructive sleep apnea: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2006;6(13):1-38.
66. Qian Y, Dharmage SC, Hamilton GS, Lodge CJ, Lowe AJ, Zhang J, et al. Longitudinal risk factors for obstructive sleep apnea: A systematic review. *Sleep Med Rev*. 2023 Aug 19;71:101838.
67. Guedes M, Muenz DG, Zee J, Bieber B, Stengel B, Massy ZA, et al. Serum Biomarkers of Iron Stores Are Associated with Increased Risk of All-Cause Mortality and Cardiovascular Events in Nondialysis CKD Patients, with or without Anemia. *J Am Soc Nephrol*. 2021 Aug;32(8):2020-2030.
68. Luo D, Zhong Z, Qiu Y, Wang Y, Li H, Lin J, et al. Abnormal iron status is associated with an increased risk of mortality in patients on peritoneal dialysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021 Apr 9;31(4):1148-1155.
69. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, Liu E, Kopple JD. A low serum iron level is a predictor of poor outcome in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2004 Apr;43(4):671-84.
70. Costa D, Patella G, Provenzano M, Ielapi N, Faga T, Zicarelli M, et al. Hyperkalemia in CKD: an overview of available therapeutic strategies. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 31;10:1178140.

71. Ni Z, Jin H, Lu R, Zhang L, Yao L, Shao G, et al. Hyperkalaemia prevalence and dialysis patterns in Chinese patients on haemodialysis: an interim analysis of a prospective cohort study (PRECEDE-K). *BMC Nephrol.* 2023 Aug 9;24(1):233.
72. Yamaguchi K, Kitamura M, Otsuka E, Notomi S, Funakoshi S, Mukae H, et al. Association between annual variability of potassium levels and prognosis in patients undergoing hemodialysis. *Clin Exp Nephrol.* 2023 Oct;27(10):873-881.
73. Zhao X, Hou FF, Liang X, Ni Z, Chen X, Chen Y, et al. High facility-level serum potassium variability associated with mortality in hemodialysis patients: results from Chinese Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Ren Fail.* 2023 Dec;45(1):2211157.