



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Claudio Pinheiro Loivos

**Avaliação da presença da apneia obstrutiva do sono na doença
renal crônica em pacientes na fase pré-diálise**

Rio de Janeiro
2018

Claudio Pinheiro Loivos

**Avaliação da presença da apneia obstrutiva do sono na doença renal crônica
em pacientes na fase pré-diálise**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e
Experimental da Universidade do Estado do Rio
de Janeiro.

Orientadora: Prof^ª. Dra. Rachel Bregman
Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Emanuel Kaiser

Rio de Janeiro
2018

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

L834 Loivos, Claudio Pinheiro.

Avaliação da presença da apneia obstrutiva do sono na doença renal crônica em pacientes na fase pré-diálise / Claudio Pinheiro Loivos– 2017.
124 f.

Orientadora: Rachel Bregman

Coorientador: Sérgio Emanuel Kaiser

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Fisiopatologia Clínica e Experimental.

1. Distúrbios do sono – Teses. 2. Apneias do sono do tipo obstrutiva. 3. Rins - Doenças – Teses. 4. Diálise - Teses. 5. Eletrocardiografia – Teses. I. Bregman, Rachel. II. Kaiser, Sérgio Emanuel. III. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

CDU 616.211-008.4

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese desde que citada a fonte.

Assinatura

Data

Claudio Pinheiro Loivos

**Avaliação da presença da apneia obstrutiva do sono na doença renal crônica
em pacientes na fase pré-diálise**

Tese apresentada como requisito parcial para
obtenção do título de Doutor, ao Programa de
Pós-Graduação em Fisiopatologia Clínica e
Experimental da Universidade do Estado do Rio
de Janeiro.

Aprovada em 28 de fevereiro de 2018.

Orientadora: Prof.^a. Dra. Rachel Bregman
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Coorientador: Prof. Dr. Sérgio Emanuel Kaiser
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

Profa. Dra. Andréa Araújo Brandão
Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Profa. Dra. Márcia Regina Simas Torres Klein
Instituto de Nutrição - UERJ

Prof. Dr. Gil Fernando Salles
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Prof. Dr. Aristarco Gonçalves de Siqueira Filho
Universidade Federal do Rio de Janeiro

Rio de Janeiro

2018

DEDICATÓRIA

Ao Professor Antonio Felipe Sanjuliani, por ter me acolhido com generosidade no CLINEX. Sua perspicácia e visão acadêmica foram o ponto de partida para diversos projetos de pesquisa. Infelizmente, este foi um dos últimos que nasceram desse olhar privilegiado para a Ciência. Concluí-lo era uma obrigação e a melhor forma de homenagear àquele que nos inspirou a acreditar, crescer e aprender sempre.

AGRADECIMENTOS

A Deus, fonte Maior de todas as pesquisas. Ao mesmo tempo que nos sucinta as perguntas, nos ilumina e conduz às respostas.

Aos meus pais, Paulo e Léa Loivos, por terem me dado os bens mais valiosos que alguém pode receber: a vida, a educação e o amor. Sem a vida seria impossível iniciar a jornada; sem a educação seria impossível gozá-la plenamente; e sem amor, nada valeria a pena.

À minha esposa, aquela que esteve o tempo todo ao meu lado, me incentivando, atrás de mim me amparando, à minha frente, me inspirando, e no meu coração, pulsando. Um privilégio tê-la nessa caminhada e desfrutar, ao seu lado, dos melhores momentos da vida.

À minha família, em especial, irmão e filhos, deram o tempero completo, na medida exata, nesse período. Proporcionaram muitas alegrias. Tornaram tudo mais leve. Foram força e alento, sempre que precisei.

À minha orientadora Professora Rachel Bregman, pessoa muito especial. Não faltam palavras para traduzi-la: dedicada, competente, exigente, humana, incansável e, acima de tudo, amiga. Conduziu os trabalhos com maestria. Mais do que levar à conclusão dessa pesquisa, me transformou em um profissional e pessoa melhor. Que continue a colher todos os frutos que vem semeando, de forma brilhante, na vida pessoal e na área acadêmica.

Às Professoras Márcia Regina Klein e Maria Inês Barreto Silva, verdadeiro exemplo de Professoras. Fazem tudo, por seus alunos. Ensinam, incentivam, criticam, acreditam e transformam. Foram fundamentais em diversos momentos do projeto. Meu mais sincero reconhecimento e admiração.

Aos Voluntários, por aceitarem participar (para alguns, mais uma vez) de um projeto de pesquisa. Deram sua contribuição, seus esforços, suas histórias e seus sorrisos, sem questionarem nada. Em troca, nada de recompensas materiais. Onde estiverem, meu respeito, carinho e votos de muita saúde e alegria, para vencerem suas batalhas pessoais no projeto maior, que é a vida.

Aos amigos Julia Freitas Fernandes, Ana Paula Menna Barreto e Vagner da S. Meira, o nome já diz: amigos. Ajudaram muito, em vários momentos deste projeto.

Mas o fizeram de uma forma peculiar, com desprendimento, entusiasmo, competência e alegria. Batalhamos juntos, por nossos objetivos, e hoje colhemos bons resultados. Desejo, verdadeiramente, sucesso em suas jornadas acadêmicas.

A todos os profissionais do CLINEX (professores, pesquisadores, alunos e colaboradores) - em especial ao Professor Sérgio Kaiser, às biólogas Maria de Lourdes e Débora Valença, e às secretárias Cristiane Hipólito e Paula Nascimento. Formam um verdadeiro time. Mesmo no momento da maior crise que a UERJ já enfrentou - por descaso ou má gestão pública - não deixaram faltar nada. Além do profissionalismo, contribuíram com sorrisos e palavras de incentivo. Foram muito mais do que colegas de trabalho. Foram uma família, durante todos esses anos.

RESUMO

LOIVOS, Claudio Pinheiro. **Avaliação da presença da apneia obstrutiva do sono na doença renal crônica em pacientes na fase pré-diálise**. 2018. 124f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2018.

Introdução: Doença cardiovascular (DCV) é encontrada frequentemente em portadores de doença renal crônica (DRC). Hipertensão arterial (HA) e DCV se relacionam com apneia obstrutiva do sono (AOS), que é mais frequente em pacientes em hemodiálise. A frequência da AOS, sua relação com DCV e progressão da DRC não é conhecida. **Objetivo:** Investigar a presença da AOS na DRC, sua relação com alterações eletrocardiográficas, pressão arterial (PA), rigidez arterial e desfechos cardiovasculares (CVs) ou renais. **Métodos:** Estudo longitudinal (24 meses), envolvendo 74 pacientes com DRC estágios 3b e 4. Taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) pela equação CKD-EPI. **Estudo do sono:** equipamento portátil Watch-PAT200®. **Diagnóstico da AOS:** índice apneia-hipopneia (IAH; nº de eventos/h) $\geq 5 \leq 15$, leve; $> 15 \leq 30$, moderada; > 30 , grave. **Medida da PA:** consultório e monitorização ambulatorial (MAPA); eletrocardiograma (ECG); velocidade da onda de pulso (VOP; *Complior Analyse*®). **Desfechos:** morte por todas as causas, evento cardiovascular ou renal (progressão para terapia renal substitutiva). **Análise estatística:** *software* STATA versão 12.0. **Resultados:** Média \pm DP. Idade: 63 ± 9 anos, 55% masculino, TFGe: 29 ± 8 ml/min/1,73m². AOS ausente em 31% da população (grupo SEM, n=23) e presente em 69% (grupo COM, n=51); 49% forma leve, 35% moderada e 16% grave. No ECG o intervalo PR máximo e a onda P máxima (P Máx) foram maiores no grupo COM. A onda P Máx e a dispersão da onda P se correlacionaram com o IAH, índice de distúrbios respiratórios (IDR) e índice de dessaturação do oxigênio. A PA sistólica foi maior no grupo COM, no consultório e na MAPA, e teve correlação com IAH em todos os períodos. A AOS foi mais presente nos pacientes com HAS resistente. O grupo COM apresentou maior frequência de HAS resistente, sustentada e noturna. A VOP foi maior naqueles com AOS moderada e grave. **Desfechos:** 1 acidente de carro; sem desfechos (n=60); desfechos CVs (n=6); desfecho renal (n=7). Todos os pacientes com desfechos CVs estavam no estágio 4 e apresentavam AOS. Naqueles com desfecho renal apenas 43% apresentavam AOS leve. Comparando-se os grupos (sem desfechos, desfecho CV e desfecho renal) a TFGe foi maior e proteinúria menor naqueles sem desfechos. Intervalo PR e onda P Máx foram maiores no grupo com desfechos CVs, e o risco de aumento do intervalo PR foi maior mesmo após ajustes para fatores de confundimento. A PA diastólica matinal foi maior no grupo com desfecho CV. **Conclusão:** Portadores de DRC estágios 3b e 4 apresentam alta frequência de AOS, mas esta não aumentou a mortalidade por causa CV. Entretanto, a AOS se associou com: alterações eletrocardiográficas específicas; maior prevalência de alterações da PA apesar do uso de maior número de drogas anti-hipertensivas; e maior rigidez arterial. Isso sugere que a associação de AOS potencializa o risco de DCV, na DRC. Portanto, a presença da AOS pode ser considerada fator de risco modificável na prevenção de eventos cardiovasculares em portadores de DRC.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono. Doença renal crônica. Doença cardiovascular. Hipertensão arterial sistêmica. Eletrocardiograma. Rigidez arterial. Progressão da doença renal crônica.

ABSTRACT

LOIVOS, Claudio Pinheiro. **Evaluation of the presence of obstructive sleep apnea in chronic renal disease in patients in the pre-dialysis phase.** 2018. 124f. Tese (Doutorado em Fisiopatologia Clínica e Experimental). Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, 2018.

Introduction: Cardiovascular diseases (CVD) are common in patients with chronic kidney disease (CKD). Hypertension (H) and CVD are related to obstructive sleep apnea (OSA), the latter being more frequent in hemodialysis patients. The frequency of OSA, its relation with CVD and the progression of CKD are unknown. Objective: To investigate the presence of OSA in CKD patients, and the relation with electrocardiographic alterations, blood pressure (BP), arterial stiffness and cardiovascular (CV) or renal outcomes. Methods: Longitudinal study (24 months), 74 CKD patients stages 3b and 4. Glomerular filtration rate was estimated (eGFR) by the CKD-EPI equation. Sleep study with portable WatchPAT200®. Diagnosis of OSA: apnea-hypopnea index (AHI) $\geq 5 \leq 15$, mild; $> 15 \leq 30$, moderate; > 30 , severe. BP evaluated in the office and ambulatory BP monitoring (ABPM); electrocardiogram (ECG), pulse wave velocity (PWV; Complior Analyse®). Outcomes: all-cause mortality, cardiovascular events (CV) or renal event (progression to renal replacement therapy). Statistic: *software* STATA 12.0. Results: Mean \pm SD. Age: 63 ± 9 years, 55% male; eGFR: 29 ± 8 ml / min / $1.73m^2$. OSA was absent in 31% of the population (WITHOUT group, n = 23) and present in 69% (WITH group, n = 51): 49% mild, 35% moderate, 16% severe. ECG showed: maximum PR (PR max) interval and maximum P wave (P max) higher in the WITH group. The P max wave and P wave dispersion correlated positively with AHI, respiratory distress index and oxygen desaturation index. Systolic BP was higher in the WITH group, in the office and in the ABPM in all periods. The WITH group presented a higher frequency of resistant, sustained and nocturnal H. PWV was higher in subjects with moderate and severe OSA. Outcomes: one death by car accident. Without outcomes (n = 60), with CV outcomes (n = 6) and with renal outcome (n = 7). All individuals with CV outcomes presented OSA, while it was only present in 43% with renal outcome. Comparing the groups without outcomes, with CV and renal outcomes, we observed higher eGFR and lower proteinuria in those without outcomes. Regarding the PR interval and the P max wave, the values were higher in the group with CV outcomes. Additionally those with CV outcomes presented a higher risk for increased PR interval even after adjusting for confounding factors. Diastolic morning BP was also higher in the group with CV outcomes. Conclusion: CKD patients stages 3b and 4 present a high frequency of OSA, but death due to CVD was not observed. However it was associated to: specific electrocardiographic alterations, increased prevalence of hypertension despite the use of a higher number of antihypertensive drugs; and increased arterial stiffness, suggesting that the association of OSA with CKD increases CV risk. Thus, OSA should be considered a modifiable risk factor in the prevention of cardiovascular events in CKD.

Keywords: Obstructive sleep apnea. Chronic kidney disease. Cardiovascular disease. Hypertension. Electrocardiogram. Arterial stiffness. Chronic kidney disease progression.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Classificação da hipertensão arterial sistêmica de acordo com medidas pressóricas no consultório ou na MAPA	25
Figura 2 -	Condições predisponentes para morte súbita cardíaca na doença renal crônica	28
Figura 3 -	Desenho do estudo	44
Figura 4 -	Foto Ilustrativa do Watch-PAT200 [®] e seus canais de ação	47
Figura 5 -	Fluxo de seleção e participação	55
Figura 6 -	Classificação dos participantes do estudo de acordo com o diagnóstico e gravidade da apneia obstrutiva do sono	56
Figura 7 -	Avaliação dos testes diagnósticos de investigação da AOS (questionários e circunferência ajustada do pescoço)	61
Figura 8 -	Categorias do descenso pressórico noturno conforme a presença da apneia obstrutiva do sono	68

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Crítérios eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda e direita	48
Tabela 2 -	Valores de referência considerados elevados nas medidas casuais e na MAPA	51
Tabela 3 -	Características demográficas e clínicas dos indivíduos de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono	57
Tabela 4 -	Variáveis laboratoriais de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono	57
Tabela 5 -	Variáveis do relatório do estudo do sono de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono	59
Tabela 6 -	Parâmetros de avaliação antropométrica de acordo com o sexo e a presença de apneia obstrutiva do sono	59
Tabela 7 -	Correlações dos parâmetros antropométricos com os índices da apneia obstrutiva do sono (IAH, IDR e IDO)	60
Tabela 8 -	Avaliação dos testes diagnósticos de investigação da AOS	62
Tabela 9 -	Variáveis do eletrocardiograma de acordo com a presença ou ausência de apneia obstrutiva do sono	62
Tabela 10 -	Correlação entre o índice apneia-hipopneia, índice de distúrbios respiratórios e o índice de dessaturação de oxigênio e parâmetros eletrocardiográficos	63
Tabela 11 -	<i>Odds-ratio</i> (95% IC) para chance de alterações eletrocardiográficas de acordo com o índice de dessaturação do oxigênio, nos indivíduos com doença renal crônica e apneia obstrutiva do sono.....	63
Tabela 12 -	Pressão arterial avaliada através da medida casual da pressão arterial de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono.....	64
Tabela 13 -	Pressão arterial avaliada através da monitorização ambulatorial da pressão arterial de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono	65
Tabela 14 -	Correlações dos parâmetros de gravidade da apneia obstrutiva do sono (IAH, IDR e IDO) com as variáveis obtidas da monitorização ambulatorial da pressão arterial	66

Tabela 15 -	Prevalência das diferentes formas de apresentação da hipertensão arterial de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono.....	67
Tabela 16 -	<i>Odds Ratio</i> para chance de manifestar alguma das diferentes formas de apresentação da hipertensão arterial sistêmica de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono.....	67
Tabela 17 -	Características dos pacientes com hipertensão arterial resistente.....	69
Tabela 18 -	Correlação entre o número de drogas anti-hipertensivas e os índices da apneia obstrutivas do sono	70
Tabela 19 -	Velocidade da onda de pulso em relação à presença e gravidade da apneia obstrutiva do sono, estágio da DRC e idade	71
Tabela 20 -	Correlação entre a velocidade da onda de pulso e os índices da apneia obstrutiva do sono	71
Tabela 21 -	Prevalência das diferentes formas de apresentação da HAS de acordo com a presença de rigidez arterial.....	71
Tabela 22 -	Característica dos indivíduos conforme desfechos cardiovasculares ou renais	73
Tabela 23 -	Variáveis antropométricas e relação com desfechos.....	74
Tabela 24 -	Variáveis laboratoriais conforme a ausência ou presença de desfechos	74
Tabela 25 -	Comparação dos grupos conforme desfechos e os índices da apneia obstrutiva do sono	75
Tabela 26 -	Variáveis eletrocardiográficas conforme a ausência ou presença de desfechos	76
Tabela 27 -	<i>Odds-ratio</i> de associação entre desfecho cardiovascular e alterações eletrocardiográficas	77
Tabela 28 -	Avaliação das medidas da pressão arterial de acordo com a ausência ou ocorrência de desfechos	77
Tabela 29 -	Prevalência das diferentes formas de apresentação da HAS de acordo com a ocorrência de desfecho cardiovascular ou renal	78

LISTA DE ABREVIATURAS

ABPM	<i>Ambulatory blood pressure monitoring</i>
ACC/AHA	<i>American College of Cardiology/American Heart Association</i>
ACR	Relação albumina/creatinina urinária
ACS	Apneia central do sono
AIT	Ataque isquêmico transitório
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AS	Apneia do sono
ASCVD	<i>Atherosclerotic cardiovascular disease risk algorithm</i>
ASV	<i>Adaptive servo-ventilation</i>
AVC	Acidente vascular cerebral
BRA	Bloqueador (es) do receptor da angiotensina
bpm	Batimentos por minuto
CAP	Circunferência ajustada do pescoço
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
cm	Centímetro
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>
CV(s)	Cardiovascular(es)
DAC	Doença aterosclerótica coronariana
DCV(s)	Doença(s) cardiovascular(es)
Disp P	Dispersão da onda P
Disp PR	Dispersão do intervalo PR
Disp QT	Dispersão do intervalo QT
DM	Diabetes mellitus
DOR	<i>Diagnostic odds ratio</i>
DPN	Descenso pressórico noturno
DRC	Doença renal crônica
DRCT	Doença renal crônica terminal
DRS	Distúrbio(s) respiratório(s) do sono
EAS	Elementos anormais do sedimento (urinário)
ECG(s)	Eletrocardiograma(s)
ESE	Escala de sonolência de <i>Epworth</i>
FA	Fibrilação atrial

FAC	Ficha de avaliação cardiológica
FC	Frequência cardíaca
GGT	Gama glutamil transferase
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HDL-col	<i>High-density lipoproteins-cholesterol</i>
HM	Hipertensão mascarada
HR	<i>Hazard ratio</i>
H Resist	Hipertensão resistente
HUPE	Hospital Universitário Pedro Ernesto
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAH	Índice (de) apneia-hipopneia
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Insuficiência cardíaca
IDO	Índice de dessaturação do oxigênio
IDR	Índice de distúrbios respiratórios
IECA	Inibidor (es) da enzima de conversão da angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMVE	Índice de massa do ventrículo esquerdo
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
Kg/m ²	Quilogramas por metro quadrado
LDL-col	<i>Low-density lipoproteins-cholesterol</i>
MAPA	Monitorização ambulatorial da pressão arterial
mg/dia	Miligramas por dia
mg/dl	Miligramas por decilitro
ml/min/m ²	mililitros por minuto por metro quadrado
mmHg	Milímetros de mercúrio
MSC	Morte súbita cardíaca
n	Número de indivíduos de uma população ou amostra
NIT-DRC	Núcleo Interdisciplinar de Tratamento da Doença Renal Crônica
O2	Oxigênio
OR	<i>Odds ratio</i>
PA	Pressão arterial

PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PAT	<i>Peripheral arterial tone</i>
PCR	Proteína C reativa
P Máx	Onda P máxima
PR Máx	Intervalo PR máximo
PP	Pressão de pulso
PSG	Polissonografia
PTH	Hormônio paratiroideano
QB	Questionário de Berlin
QSB	Questionário <i>STOP-BANG</i>
QTc	Intervalo QT corrigido
QT Máx	Intervalo QT máximo
RERAs	<i>Respiratory effort related arousals</i>
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
Sat mín	Saturação mínima de oxigênio
SM	Síndrome metabólica
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SVD	Sobrecarga ventricular direita
SVE	Sobrecarga ventricular esquerda
T90	Tempo de saturação de O ₂ menor que 90%
TCLE	Termo de consentimento livre esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TGO	Transaminase glutâmico oxaloacética
TGP	Transaminase glutâmico pirúvica
TnT-us	Troponina T ultra sensível
TRS	Terapia renal substitutiva
UERJ	Universidade do Estado do Rio de Janeiro
V	Visita
VD	Ventrículo direito
VE	Ventrículo esquerdo
VOP	Velocidade da onda de pulso

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO	16
1	REVISÃO DA LITERATURA	18
1.1	Epidemiologia da Doença Renal Crônica	18
1.1.1	<u>Doença renal crônica e doença cardiovascular</u>	19
1.1.2	<u>Doença renal crônica e hipertensão arterial sistêmica</u>	23
1.1.3	<u>Filtração glomerular, proteinúria e complicações da doença renal crônica</u>	26
1.1.4	<u>Doença renal crônica e alterações eletrocardiográficas</u>	28
1.2	Apneia obstrutiva do sono	30
1.2.1	<u>Apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular</u>	33
1.2.2	<u>Apneia obstrutiva do sono e doença renal crônica</u>	36
2	JUSTIFICATIVA	39
3	OBJETIVOS	40
3.1	Objetivo geral.....	40
3.2	Objetivos específicos.....	40
4	MÉTODOS	41
4.1	Casuística	41
4.2	Critérios de inclusão	41
4.3	Critérios de exclusão	41
4.4	Desenho do estudo	42
4.5	Avaliações	44
4.5.1	<u>Avaliação laboratorial</u>	44
4.5.2	<u>Avaliação da função renal e proteinúria</u>	45
4.5.3	<u>Avaliação médica</u>	45
4.5.4	<u>Estudo do sono</u>	45
4.5.5	<u>Avaliação eletrocardiográfica</u>	47
4.5.6	<u>Avaliação da pressão arterial no consultório</u>	49
4.5.7	<u>Avaliação ambulatorial da pressão arterial</u>	49
4.5.8	<u>Estudo da velocidade da onda de pulso</u>	51
4.5.9	<u>Avaliação dos desfechos</u>	52
4.6	Análise estatística	53

5	RESULTADOS	55
5.1	Características da população do estudo	56
5.2	Avaliação da apneia obstrutiva do sono	58
5.3	Características antropométricas	59
5.4	Análise dos métodos de screening da apneia obstrutiva do sono	60
5.5	Análise eletrocardiográfica	62
5.6	Resultados da avaliação da pressão arterial no consultório e na MAPA	64
5.7	Análise da velocidade da onda de pulso	70
5.8	Análise dos desfechos	72
6	DISCUSSÃO	79
6.1	Perfil da população	79
6.2	Diagnóstico da apneia obstrutiva do sono	79
6.3	Prevalência da apneia obstrutiva do sono	81
6.4	Achados eletrocardiográficas	83
6.5	Pressão arterial	87
6.6	Rigidez arterial	89
6.7	Desfechos	90
	CONCLUSÃO	96
	REFERÊNCIAS	97
	APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido	116
	APÊNDICE B – Questionário de Seleção	118
	APÊNDICE C - Ficha de avaliação cardiológica	119
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa	121
	ANEXO B - Questionário de Berlin	122
	ANEXO C - Questionário STOP-BANG	123
	ANEXO D - Escala de Sonolência de Epworth	124

INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é considerada um problema de saúde pública mundialmente. O diabetes mellitus (DM) é a principal causa de DRC no mundo, e a hipertensão arterial sistêmica (HAS) a segunda; as populações mais pobres têm maior risco de desenvolverem DRC.(1) As principais complicações da DRC são doenças cardiovasculares (DCV), evolução para doença renal crônica terminal (DRCT) e mortalidade por causas cardiovasculares.(1)(2)

Apesar da elevada morbi-mortalidade e dos elevados custos da DRC, o diagnóstico ainda é feito tardiamente.(3) Identificar fatores de risco para a DRC e sua progressão limita as complicações tardias.(4)(5) Estudos mostram que após implantação de programas de rastreamento e tratamento da DRC a incidência da DRCT tem sido reduzida.(1)(6) Entretanto, a despeito de diretrizes para reconhecimento precoce e tratamento da DRC estarem disponíveis há mais de uma década, a incidência de eventos cardiovasculares, nessa população, ainda é muito alta.(7)

A prevalência de DCV em pacientes com DRC é muito alta (26,8% a 47,2%, dependendo do estudo avaliado) e ambas compartilham de diversos fatores de risco em comum, como a HAS, o DM e a dislipidemia.(8) A própria filtração glomerular diminuída e a proteinúria aumentada representam fatores de risco para o desenvolvimento de DCV.(9) Da mesma forma, pacientes com DCV têm risco elevado de desenvolverem DRC.(10)(11)(12) Apesar dessa associação ser bem conhecida, as medidas de controle dos fatores de risco não têm sido eficazes para reduzir as complicações cardiovasculares, possivelmente devido aos fatores de risco não tradicionais.(13)(14)

A apneia obstrutiva do sono (AOS) tem sido considerada um fator de risco para DCV, e sua frequência é alta, em portadores de DRC.(15) A associação da apneia do sono (AS) com doença renal foi descrita em 1985, em pacientes com DRCT, em hemodiálise.(16) Desde então, esta associação vem sendo estudada e diversos mecanismos fisiopatológicos têm sido implicados.(17)(18) Mais recentemente, a associação entre AOS, DRC e HAS também foi documentada.(19)

Apesar do interesse crescente da comunidade científica na AOS, em diversas áreas de conhecimento, a sua presença em pacientes com DRC na fase pré-diálise e sua influência na doença renal ainda são muito pouco documentadas.

1 REVISÃO DA LITERATURA

1.1 Epidemiologia da Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada pela taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$, por três meses ou mais, associada a alterações das funções regulatórias, excretórias e endócrinas dos rins, e de caráter progressivo.(20)(21) A *National Kidney Foundation* (K/DOQI) em 2002, publicou as diretrizes para classificação, estratificação e abordagem terapêutica da DRC. Essa proposta foi aceita globalmente, e os estágios da DRC definidos universalmente. Posteriormente, essa classificação foi atualizada estabelecendo-se seis estágios, baseados na TFG, e o risco de progressão, na dependência da albuminúria.(22)(23)

Estima-se que a prevalência global da DRC varie entre 8% e 16%.(1) Essa diferença, apontada nos estudos, decorre de diversos fatores, tais como: as distintas características das populações estudadas (idade, sexo, etnia, raça), a não confirmação de cronicidade após o achado de uma TFG estimada (TFGe) diminuída; e o uso isolado da TFGe, sem a avaliação concomitante da albuminúria.(24) Também é apontada a não utilização de um padrão ouro, ocasionando variabilidade da TFGe secundária às variações decorrentes de diferentes métodos de dosagem da creatinina sérica.(25)

Nos Estados Unidos da América (EUA) estima-se que aproximadamente 4% da população adulta apresente TFG inferior a $60 \text{ ml/min/1,73m}^2$. A prevalência de DRC nos estágios 1 a 5, entre 2011 e 2014, foi de 14,8%, sendo a maioria no estágio 3.(26)

No Reino Unido, calcula-se que 25% a 30%, dos pacientes com DM tipo 2, apresentem DRC nos estágios 3 a 5. Apesar de um aumento na prevalência do DM e da obesidade, houve uma tendência de queda na prevalência da DRC, possivelmente devido a um melhor controle da HAS nessa população, desde os estágios iniciais da DRC.(27)

Estima-se que 80% de todos os casos de DRC no mundo, concentrem-se em países menos desenvolvidos.(28) No Brasil a prevalência dos estágios iniciais da DRC não é conhecida. Dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia sugerem que

aproximadamente 10 milhões de brasileiros apresentem algum grau de disfunção renal.(29)

Nos países desenvolvidos, as doenças não comunicáveis são as principais causas de DRC.(24) O DM é a principal causa de DRC e, por conseguinte a principal causa de DRC terminal (DRCT) e da necessidade de terapia renal substitutiva (TRS), seguida da HAS.(27)(30) Outras causas de DRC são as glomerulonefrites e a doença renal policística. Em países menos desenvolvidos, doenças infecciosas, condições ambientais e contaminantes alimentares (como toxinas e pesticidas) também são causas de DRC.(31)

Independente do nível de desenvolvimento socioeconômico, o envelhecimento da população, o aumento do número de indivíduos sedentários e obesos e a falta de estratégias eficazes de controle da HAS e do DM contribuem para aumentar a prevalência da DRC. Esta por sua vez, se torna um grave problema de saúde pública mundial, tendo em vista sua elevada mortalidade e o alto custo para os sistemas de saúde. Agrava esta condição o fato da DRC ser frequentemente assintomática, subdiagnosticada e, desta forma apenas tardiamente referida para tratamento especializado com nefrologistas.(32) (33)

1.1.1 Doença renal crônica e doença cardiovascular

A DRC se associa fortemente à DCV especialmente porque essas patologias compartilham vários fatores de risco.(34) Além disso, a DRC é considerada um fator de risco independente para DCV.(35)

Estima-se que o risco de morte por DCV seja 8 a 10 vezes maior na DRC em relação à população geral.(36) Infarto agudo do miocárdio (IAM) e acidente vascular cerebral (AVC) são duas de suas principais complicações, com frequências que tendem a aumentar paralelamente à diminuição da função renal.(37)(38) Além disso, a prevalência de doença aterosclerótica coronariana (DAC), hipertrofia ventricular esquerda (HVE), insuficiência cardíaca (IC), arritmias cardíacas e calcificações valvares e vasculares também está aumentada na DRC.(39)

Em 2004, Weiner et al analisaram os dados de quatro grandes estudos longitudinais avaliando o risco cardiovascular em diferentes estágios da DRC,

mesmo na ausência de fatores de risco tradicionais ou de eventos cardiovasculares prévios. Mostraram que nos pacientes com TFGe entre 15 e 59 ml/min/1,73m² a DRC foi um fator de risco independente para os desfechos: IAM, mortalidade cardiovascular, AVC e mortalidade por todas as causas. Esses resultados foram ainda mais expressivos para indivíduos da raça negra.(35)

Mais recentemente, o estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) demonstrou que a redução da TFGe e o aumento da relação albumina/creatinina urinária (ACR) estão associados com DCV, independente dos subgrupos demográficos específicos (idade, sexo e raça), mesmo após ajustes para fatores como tabagismo, DM e pressão arterial sistólica (PAS). Os autores sugeriram que a TFGe inferior a 70 ml/min/1,73 m² seria um marcador prognóstico, abaixo do qual haveria um aumento significativo do risco cardiovascular.(40) Adicionalmente, a presença de DM associada à evolução da DRC é um fator que aumenta o risco de eventos cardiovasculares.(41)

Igualmente importante é a avaliação da prevalência de DRC em portadores de DCV. Estima-se que 30% dos pacientes com IAM tenham DRC e que essa prevalência pode ser ainda maior naqueles com IAM sem elevação do segmento ST.(42)(43)(44) Mok et al encontraram grandes discrepâncias, dependendo da apresentação da DCV (IAM ou IC) e do critério usado para definir DRC. Entre os pacientes com doença coronariana, ela variou de 10%, tendo como critério a creatinina sérica ≥ 2 mg/dl, até 72% quando o critério foi o *clearance* de creatinina < 70 ml/min. Na IC variou de 8% para creatinina sérica > 2 mg/dl, a 80% quando o critério foi a TFGe < 60 ml/min/1,73m² ou a ACR $> 27,9$ mg/g.(12)

O risco elevado de morte por DCV na DRCT está bem estabelecido, entretanto esta associação não é bem definida até o momento, em portadores de DRC na pré-diálise.(36)(23). Nessa fase os pacientes apresentam DCV secundária à fatores de risco tradicionais e a presença de fatores de risco não tradicionais, que acompanham a perda progressiva da função renal, entretanto os mecanismos fisiopatológicos desta associação ainda não estão bem compreendidos.(45)(46)

Recentemente, um estudo de revisão apontou sete fatores ou mecanismos fisiopatológicos, que possivelmente contribuem para a ocorrência de desfechos cardiovasculares adversos na DRC, sobretudo IAM e IC: 1) presença de comorbidades associadas, 2) comprometimento multiarterial, 3) inflamação; 4) toxinas urêmicas, predispondo à aterosclerose; 5) sobrecarga volêmica, com

aumento da pressão diastólica final do ventrículo esquerdo (VE); 6) albuminúria, que traduz dano microvascular e disfunção endotelial, condições envolvidas nos processos aterogênicos; e 7) predisposição para distúrbio de coagulação, evento aterotrombótico e calcificação arterial.(12)

Em pacientes dependentes de TRS, a calcificação arterial, especialmente a coronariana, é um forte preditor de eventos cardiovasculares e risco de morte.(46) Na DRC, apesar da sua prevalência aumentada, a calcificação arterial apresenta características distintas na dependência do tamanho e local dos vasos afetados. Nas carótidas e coronárias, a camada arterial íntima é mais acometida, geralmente acompanhando locais comprometidos pela aterosclerose. Na aorta e nas femorais, um depósito mineral difuso na túnica arterial média pode levar ao enrijecimento dos vasos e cursar com aumento da PAS, aumento da pressão de pulso (PP), disfunção diastólica e HVE.(31)

As recomendações do *ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk* (2013) para prevenção primária de doença cardiovascular aterosclerótica priorizaram indivíduos adultos assintomáticos da população geral, sem focar em populações específicas como os portadores de DRC. A adição de novos marcadores para o cálculo do risco, como a TFGe < 60 ml/min/1,73m² e a albuminúria, foi considerada, mas as evidências não foram suficientes para sua recomendação.(47)

O risco cardiovascular foi avaliado na DRC nos participantes do estudo *Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial* (ALLHAT). Comparados dois modelos de predição de risco CV: 1) o que utilizou os fatores de risco tradicionais da equação de Framingham; 2) o que utilizou os fatores de risco tradicionais, os estágios da DRC e a raça (negros ou não negros). A adição dessas informações (raça e função renal) não melhorou a predição do risco.(48)(49)

A I Diretriz Brasileira de Prevenção Cardiovascular (2014) considera a DRC como um dos critérios para alto risco de eventos coronarianos (maior que 20% para homens, e 10% para mulheres em 10 anos) bem como a presença de albuminúria como fator agravante.(50)

O *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice* (2016) aponta um risco elevado de DCV na DRC, sobretudo a partir da TFGe abaixo de 75 ml/min/1,73m², sendo três vezes maior para TFGe de 15 ml/min/1,73m². A proteinúria acima de 300 mg/g também foi associada a um risco

elevado de mortalidade cardiovascular, independente da TFG_e. Nessas diretrizes, portadores de DRC estágio 3 são classificados como sendo de “alto risco” para DCV (equivalente a risco de mortalidade CV de 5-10%, em 10 anos) e DRC estágios 4 e 5, como “risco muito alto” (equivalente à predição de mortalidade CV acima de 10% em 10 anos).(12)(51)

Embora existam diversos escores para estimar o risco de evento CV em 10 anos na população geral, na DRC o valor dessas ferramentas é questionável. Mora et al estudaram a habilidade preditora de dois desses escores em 400 pacientes portadores de DRC. Tanto o *Framingham Risk Score* quanto o *Atherosclerotic Cardiovascular Disease (ASCVD) risk algorithm* foram hábeis em identificar a maioria dos pacientes como sendo de alto risco, nos quais ocorreram a maioria dos eventos ateroscleróticos e uma redução da sobrevida cardiovascular em um período médio de *follow-up* de 40,3 meses. Essa capacidade preditora se deu independentemente da TFG_e, da proteinúria e de eventos cardiovasculares prévios.(52) O 6º *Joint Europeu para Prevenção de DCV* destaca que a contribuição e a acurácia de marcadores da DRC utilizados para estratificação de risco CV permanecem desconhecidas.(51)

Reconhecendo as diferentes possibilidades de desfechos adversos na DRC, o estudo *Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study* avaliou as características e fatores de risco presentes em pacientes com TFG_e < 30 ml/min/1,73 m², observando a influência na sua evolução. Em um período médio de 5,5 anos, a evolução para DRCT foi o principal evento adverso, seguido das complicações cardiovasculares e morte. O melhor prognóstico foi observado entre pacientes com melhor controle da pressão arterial (PA) e menor proteinúria, demonstrando a importância dos cuidados integrados no tratamento da DRC.(53)

Na DRC e DRCT, a inflamação e o estresse oxidativo estão implicados no desenvolvimento de disfunção endotelial.(45) A disfunção endotelial se caracteriza pela redução da biodisponibilidade do óxido nítrico, elevação da expressão de fatores pró inflamatórios e protrombóticos e redução da vasodilatação dependente do endotélio.(54) Segundo Sharma et al, os portadores de DRC apresentam piora da função endotelial paralelamente à progressão da doença renal, e melhora desses parâmetros, após o transplante renal. Assim, acredita-se que a presença de disfunção endotelial seja um preditor de eventos cardiovasculares na DRC.(55)

Na população geral, o papel da proteína C reativa (PCR) como marcador de risco CV e sua associação com o processo aterosclerótico é reconhecido há anos, mas devido a uma grande variabilidade intraindividual sua utilização na prática clínica diária é limitada, estando em geral restrita à estratificação cardiovascular de indivíduos com risco intermediário.(56)

Na DRC, evidências sugerem a existência de um estado inflamatório crônico de baixo grau, onde o declínio da função renal está associado entre outros, a um aumento da PCR e das interleucinas 6 e 10 (IL-6 e IL-10).(57)(58) Em uma avaliação prospectiva, foi demonstrado que a proteinúria e os marcadores inflamatórios: PCR ultra sensível (PCR-us), IL-6 e fibrinogênio se correlacionaram com aumento da rigidez arterial na DRC, na avaliação transversal do *baseline*, mas não na avaliação longitudinal após 4 anos. Dessa forma, o papel da inflamação crônica sobre a rigidez arterial ainda não está totalmente esclarecido.(59)

Recentemente, Gungor et al demonstraram níveis mais elevados da PCR-us, da IL-33 e do receptor ST2 solúvel, em pacientes com DRC comparados a indivíduos saudáveis. Esses marcadores inflamatórios aumentaram progressivamente com a piora da função renal, bem como com o prejuízo da função endotelial. Os autores sugerem que estes marcadores inflamatórios estariam associados à injúria vascular, eventos cardiovasculares e sobrevida. (60)

1.1.2 Doença renal crônica e hipertensão arterial sistêmica

Estima-se que até 2025 aproximadamente 975 milhões de pessoas no mundo desenvolverão HAS.(32) A relação entre HAS e DRC é ambígua. A HAS pode ser causa ou consequência da DRC, o que a torna muito prevalente em portadores de DRC, especialmente ao longo da evolução da doença.(61) Estudos sugerem que quanto maior o tempo de HAS menor a TFGe e, quanto menor a TFGe maior o estágio da HAS.(32) Nos EUA 15% e 30% dos adultos apresentam DRC e HAS respectivamente.(62) No Brasil, dados sugerem que a HAS pode estar presente em 75% dos pacientes portadores de DRC de qualquer idade.(20)

Hipertrofia ventricular esquerda é uma complicação comum da HAS e é muito frequente na DRC, desde os seus estágios mais precoces. Sua prevalência tende a

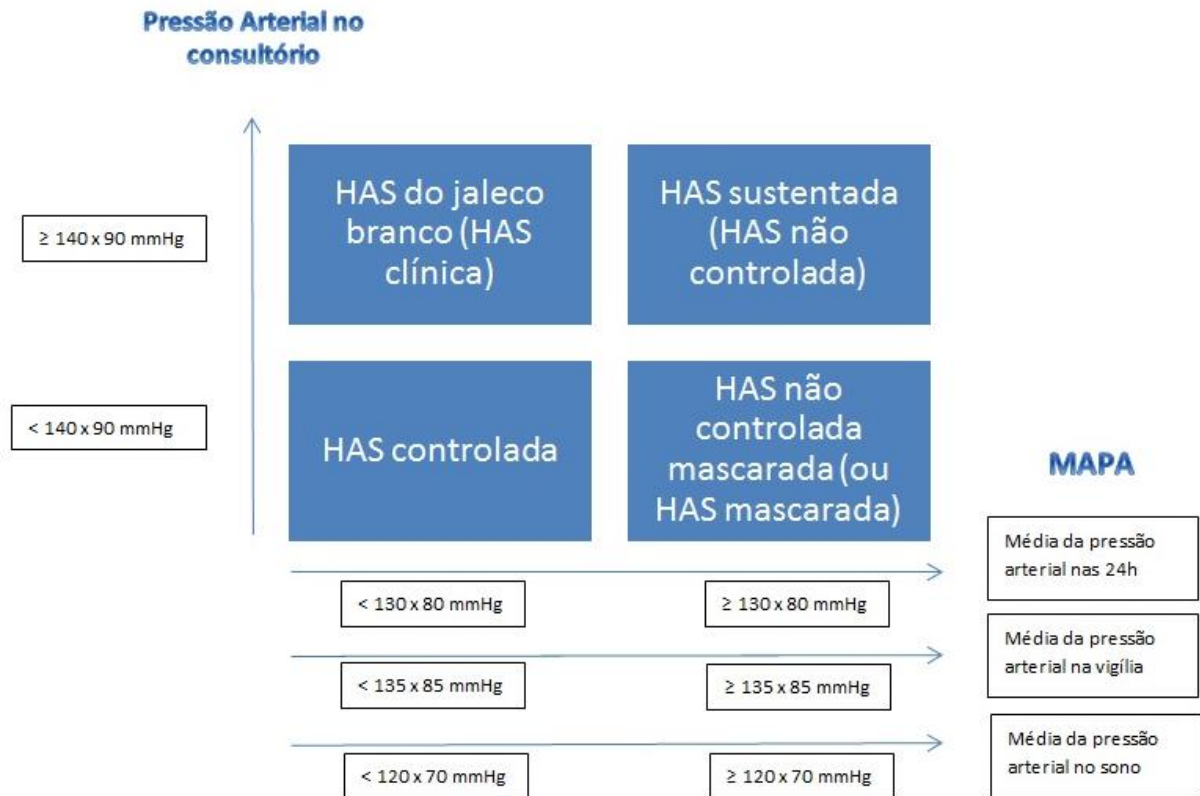
aumentar com a idade, presença de anemia e com a diminuição progressiva da função renal. Em estágios mais avançados da DRC, pode haver aumento mais exuberante da massa do VE com declínio concomitante da sua função diastólica.(63)

Especula-se que a sobrecarga de volume e pressão, atuando durante anos, seja responsável pelo desenvolvimento das alterações morfológicas cardíacas, observadas nos estágios tardios da DRC e na DRCT. A ecocardiografia demonstra que essas alterações estruturais cardíacas podem levar ao desenvolvimento e à progressão da disfunção sistólica e diastólica do VE, à dilatação das cavidades e, mais recentemente, à disfunção do ventrículo direito (VD) que embora menos comum, responde por elevada mortalidade.(64)(65)

O tratamento rigoroso da HAS em pacientes com DRC é de fundamental importância. Estudos sugerem que em alguns pacientes, o remodelamento cardíaco pode ser revertido com controle ótimo dos níveis tensionais, mas os valores pressóricos ideais para evitar as complicações cardiovasculares na DRC, ainda são controversos.(63)(66) O estudo SPRINT avaliou 9361 pacientes, dos quais 2648 com DRC, e não observou maiores benefícios na redução da PA abaixo de 140 / 90 mmHg, mantendo a mesma tendência do estudo *African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK)*, apenas recomendando níveis tensionais abaixo de 130 / 80 mmHg na presença de proteinúria ≥ 300 mg/g ou de outras doenças associadas, como o DM, DCV ou DAC.(63)(66) O estudo de Weiss et al, com 21015 pacientes com idade acima de 65 anos portadores de DRC, mostrou que a redução da PAS para valores ≤ 120 mmHg se associou com maior mortalidade em todas as faixas etárias. Apenas a categoria 65-70 anos apresentou maior mortalidade com a PAS > 140 mmHg, comparada às demais.(67)

Sabidamente a aferição da PA no consultório (ou PA casual) é uma medida de relevância na prática clínica. Contudo, outras condições como a HAS mascarada (HM), a PA no sono e o descenso pressórico noturno (DPN) têm sido alvo de estudos na DRC, e o uso da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA) vem ganhando importância. A figura 1 demonstra as possibilidades de classificação da HAS, de acordo com medidas casuais da PA ou medidas obtidas pela MAPA.

Figura 1 - Classificação da hipertensão arterial sistêmica de acordo com medidas pressóricas no consultório ou na MAPA



Legenda: HAS: hipertensão arterial sistêmica, MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial.
 Fonte: Adaptado de: 7ª Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. Arq Bras Cardiol, Volume 107, Nº 3, Suplemento 3, Setembro 2016.

Uma revisão sistemática de rastreamento de HAS para o *U.S. Preventive Services Task Force*, com indivíduos adultos (não gestantes) da população geral, mostrou através de 11 estudos, que a MAPA é capaz de prever AVC e outros eventos cardiovasculares fatais e não fatais independente da aferição da PA no consultório. Por outro lado, nos indivíduos com PA elevada no consultório mas controlada na MAPA (chamada de “HAS clínica”, no estudo), a taxa de ocorrência de desfechos cardiovasculares assemelhou-se a de indivíduos normotensos ou com HAS controlada.(68)

Hipertensão mascarada é caracterizada por valores normais da PA no consultório, porém elevados em medidas residenciais ou na MAPA. Sua prevalência média em estudos populacionais é de 13%.(69) Peacock et al mostraram que 15% a 30% dos adultos que apresentam a PA controlada no consultório têm HM e, que

esses pacientes têm um risco de morbidade e mortalidade cardiovascular semelhante ao de indivíduos com HAS sustentada (PA elevada no consultório e na MAPA).(70)

Em indivíduos com a função renal preservada, a PA elevada no sono está associada com aumento da velocidade da onda de pulso (VOP) e HVE.(71) Para Souza et al, a ausência do DPN da PAS é um parâmetro preditor de eventos cardiovasculares e a modificação desse padrão com tratamento adequado, reduz a ocorrência desses eventos.(72) Em pacientes hipertensos com ausência de DPN, Yin et al observaram que a variabilidade da PA está fortemente relacionada a marcadores precoces de lesão renal.(73)

Na DRC a prevalência da HM não é bem conhecida. Gorosditi et al avaliaram 5693 pacientes do *Spanish ABPM (ambulatory blood pressure monitoring Registry)*, com DRC nos estágios 1 a 5. Encontraram HM em 7% da população total e em 32,1% quando considerados apenas os pacientes que apresentavam a PA casual controlada (< 140/90 mmHg) na avaliação inicial.(74)

No estudo CRIC foi avaliada a associação entre HM, função renal e marcadores de lesão de órgão alvo cardiovascular, em 1492 pacientes portadores de DRC, através da MAPA. Apenas 49,3% dos indivíduos apresentavam a HAS controlada. A HM estava presente em 27,8% e se associou de forma independente com menor TFGe, maior proteinúria, maior índice de massa do ventrículo esquerdo (IMVE) e maior VOP. A elevação da PA no sono se associou com a DRC leve a moderada, em um modelo não ajustado, e com a TFGe < 30 ml/min/1,73 m², após ajustes para fatores de confusão. Além da TFGe, fatores que se associaram com a elevação da PA no sono foram: proteinúria, idade, raça negra, DM e a diminuição sérica da *high-density lipoprotein-cholesterol* (lipoproteína de alta densidade; HDL-col). Nesse mesmo estudo, a ausência de DPN estava presente em 54,8% dos pacientes.(75)

1.1.3 Filtração glomerular, proteinúria e complicações da doença renal crônica

Evidências apontam para uma estreita associação entre redução da filtração glomerular e proteinúria, e DCV e mortalidade por todas as causas, independente dos fatores de risco tradicionais habitualmente presentes na DRC.(49)

Hemmelgarn et al estudaram a associação entre TFGe reduzida, proteinúria e desfechos clínicos adversos, em uma coorte com 1526437 participantes. Após ajustes, a mortalidade foi maior para indivíduos com maior proteinúria e TFGe ≥ 60 ml/min/1,73m², comparada com indivíduos com proteinúria normal e menor TFGe (45 a 59,9 ml/min/1,73m²). Os resultados foram semelhantes para proteinúria estimada pelo EAS ou pela ACR. Quanto maior a proteinúria, mais frequentes foram as internações por IAM, a evolução para DRCT e a duplicação da creatinina, durante um período médio de 35 meses de acompanhamento.(76)

Matsushita et al avaliaram 21 estudos de coorte, com 1234182 participantes e tempo médio de acompanhamento de 7,9 anos. Mostraram que a redução da TFGe (< 60 ml/min/1,73m²) e maior albuminúria (ACR ≥ 10 mg/g) foram preditores independentes de risco de mortalidade na população geral. O risco de mortalidade foi exponencialmente maior quanto menor a TFGe, tornando-se significativo com a TFGe inferior a 60 ml/min/1,73m² e duas vezes maior com a TFGe entre 30 e 45 ml/min/1,73m². A relação entre mortalidade e proteinúria foi linear, sendo duas vezes maior para ACR de 100 mg/g, comparada a ACR de 5 mg/g, sugerindo que a albuminúria confere informações prognósticas adicionais, independente da TFGe.(77)

Estudos com populações asiáticas também encontraram associação entre proteinúria e mortalidade CV. Em 2008, Wen et al demonstraram risco aumentado de mortalidade total e CV, associado com albuminúria muito baixa (≥ 5 mg/g), em população adulta com TFGe ≥ 60 ml/min.(78) Wang et al avaliaram a função renal de 47204 pacientes adultos, divididos em grupos conforme a TFGe e a ACR. Tanto a menor TFGe (< 60 ml/min/1,73m²), quanto a maior proteinúria (≥ 300 mg/g) se associaram com maior taxa de mortalidade total e CV, mas apenas o grupo com maior proteinúria manteve um elevado *hazard ratio* (HR) para ambos os desfechos, após ajustes para fatores confundidores.(79)

Enquanto fortes evidências sustentam que a albuminúria é preditora independente para eventos adversos, incluindo mortalidade cardiovascular e por todas as causas, injúria renal aguda, progressão para DRCT e hospitalização por IC, o método ideal para sua detecção, o valor de corte e a periodicidade dessa medida ainda não estão bem estabelecidos. Para prevenção primária desses eventos, em pacientes com DRC nos estágios 1 a 3 e categoria A1 de albuminúria, a estimativa anual da relação albumina/creatinina em uma amostra matinal de urina tem sido

recomendada. Para outros estágios da DRC, mais estudos ainda são necessários.(80)

1.1.4 Doença renal crônica e alterações eletrocardiográficas

Mais de 50% dos pacientes com DRC morrem por doença cardiovascular ou cerebrovascular e, a participação de complicações específicas da doença renal, contribuindo para a ocorrência desses eventos, aumenta com a progressão da DRC.(81)(82) Distúrbios eletrolíticos e hiperatividade simpática podem levar à ocorrência de arritmias cardíacas, distúrbios de condução e morte súbita cardíaca (MSC), uma condição caracterizada pela parada cardíaca súbita, na primeira hora após o início dos sintomas, em indivíduo assintomático nas 24 horas anteriores, havendo ou não cardiopatia estrutural conhecida e, frequentemente, atribuída à arritmia cardíaca ventricular.(83) A figura 2 resume as condições que predispoem à ocorrência de MSC, na DRC.

Figura 2 - Condições predisponentes para morte súbita cardíaca na doença renal crônica



Estima-se que um terço de todas as mortes, em indivíduos dependentes de TRS seja por MSC. Na DRC esse número não é conhecido. Embora o risco de MSC seja considerado elevado na disfunção renal moderada, o papel da DRC como fator de risco independente para MSC ainda não está bem estabelecido.(83) Outros fatores como DCV, DM ou a apneia obstrutiva do sono (AOS), reconhecidamente aumentam o risco de MSC e frequentemente estão presentes em portadores de DRC.(84)

Dados eletrocardiográficos também têm sido associados à mortalidade total e cardíaca na DRC e DRCT. Uma das variáveis eletrocardiográficas que tem sido apontada como possível marcador de risco é o aumento do intervalo QT ou do intervalo QTc, que corresponde à medida do intervalo QT, corrigida pela frequência cardíaca (FC). A duração do intervalo QT é bastante variável e reflete sobretudo alterações da repolarização ventricular. Acidose, drogas, tônus autonômico e presença de HVE são alguns dos fatores que podem influenciar esta medida.(85) Evidências sugerem que o aumento da massa do VE, que se desenvolve desde os estágios mais precoces da DRC, está associado a um aumento do intervalo QT e da sua dispersão, estabelecendo um substrato para a ocorrência de MSC.(83)

Sherif et al observaram que quanto menor a TFGe maior a duração do intervalo QTc, e mais frequente a presença do intervalo QTc acentuadamente aumentado (> 500 ms). O mesmo não ocorreu, em relação à dispersão do intervalo QT. Nesse estudo, a creatinina sérica foi um fator preditor independente do aumento do intervalo QTc.(86)

A prevalência de fibrilação atrial (FA) é duas a três vezes maior na DRC, comparada à população geral. O risco de FA aumenta inversamente com a TFGe e diretamente com a proteinúria.(87)(88) Em pacientes com FA, a identificação de outras comorbidades associadas, como a IC e os distúrbios respiratórios do sono (DRS), é relevante. A prevalência de AOS em pacientes com FA é alta, podendo variar de 21% a 80%. Os mecanismos fisiopatológicos que promovem essa associação ainda não são muito claros. Especula-se que a AOS promova um remodelamento mecânico e elétrico em ambos os átrios e no VE, proporcionando um substrato para o desenvolvimento da FA.(89)

1.2 Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela redução do fluxo aéreo respiratório durante o sono, devido a colapsos recorrentes da faringe. Estes, por sua vez, ocorrem como consequência de um desequilíbrio entre a atividade dos músculos dilatadores da faringe e a pressão intraluminal negativa durante a inspiração. A fisiopatologia da AOS é complexa e envolve fatores anatômicos e funcionais das vias aéreas superiores, além de fatores pulmonares e centrais.(90)

A hipóxia gerada pela redução do fluxo aéreo associada aos despertares noturnos, pode levar à disfunção endotelial, ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), disfunção do metabolismo lipídico e aumento do estresse oxidativo.(91) Também pode provocar danos em áreas regulatórias centrais, simpáticas e parassimpáticas, comprometendo a liberação de hormônios reguladores da glicemia e o controle hipotalâmico simpático, levando ao aumento do tônus simpático e à disfunção autonômica.(92)

Como resposta à hipóxia, mecanismos adaptativos (mecano e quimiosensoriais, cardio-respiratórios e nos neurotransmissores) são ativados durante o sono, porém, com a persistência da apneia, esses mecanismos, inicialmente compensatórios, tornam-se deletérios, aumentando a morbidade da AOS.(93)

O diagnóstico da AOS é feito através da polissonografia (PSG) e de outras formas de monitorização do sono que estabelecem o índice apneia-hipopneia (IAH) ou seja, o número de eventos de apneia ou hipopneia por hora de sono. A AOS está presente quando o IAH é ≥ 5 eventos/h e sua gravidade pode ser classificada como: leve, $5 \text{ eventos/h} \leq \text{IAH} < 15 \text{ eventos/h}$; moderada, $15 \text{ eventos/h} \leq \text{IAH} \leq 30 \text{ eventos/h}$; ou grave, $\text{IAH} > 30 \text{ eventos/h}$.(94)

A associação da AOS com sintomas caracteriza a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Por definição, a SAOS está presente quando o IAH for $> 5 \text{ eventos/h}$, acompanhada de pelo menos ronco e/ou apneia testemunhada, ou quando o IAH for $> 15 \text{ eventos/h}$, a despeito da presença de sintomas.(95)

Acredita-se que a SAOS tenha um caráter progressivo, que se inicia com o ronco primário, evolui para síndrome da resistência das vias aéreas superiores e AOS e, finalmente ocorre a SAOS em seus diferentes graus.(96) Na fase inicial da

AOS, em geral os indivíduos são assintomáticos. Com a evolução podem desenvolver sonolência excessiva diurna, insônia, noctúria e cefaleias matinais.(90) O risco cardiovascular aumenta progressiva e significativamente a partir do IAH > 5 eventos/h.(90)(96)

Calcula-se que a prevalência da AOS varie de 3% e 7% na população geral.(17) Nos países ocidentais, estima-se que afete 2% das mulheres e 4% dos homens, variando de acordo com as características da população estudada.(97) Franklin e Lindberg avaliaram 11 estudos populacionais realizados entre 1993 e 2013, e encontraram prevalência média de 22%, para homens e 17%, para mulheres. Para a SAOS, as prevalências em homens e mulheres foram, respectivamente de 6% e 4%. Os autores atribuíram esses valores mais altos aos diferentes métodos e definições utilizados no diagnóstico da AOS.(98)

Entre homens e mulheres, com idades entre 30 e 60 anos, de acordo com o *Wisconsin Sleep Cohort Study*, a prevalência da AOS é de 24% e 9%, respectivamente.(99) Esses mesmos resultados quando ajustados para a presença de sobrepeso e obesidade, aumentam significativamente para 34% e 17,4%. Na forma grave, associada com sonolência diurna excessiva, a prevalência varia de 3 a 7%, nos homens e 2 a 5%, nas mulheres. Números mais recentes mostram que nos EUA, 50 a 70 milhões de adultos sofrem de algum distúrbio do sono ou vigília e, desses 29 milhões têm AOS moderada a grave.(100) Acredita-se que as prevalências estimadas não variem de forma significativa mundialmente.

A investigação inicial da AOS pode ser feita através do questionário de Berlim (QB) e da escala de sonolência de *Epworth* (ESE). Mais recentemente, novos métodos de estratificação da presença de AOS têm sido empregados, como o questionário *STOP-BANG* (QSB) e a medida da circunferência ajustada do pescoço (CAP).(101)

O QB, consiste numa avaliação em 3 categorias a respeito da presença de ronco ou apneia noturna (categoria 1), de sintomas diurnos, como fadiga ou sonolência (categoria 2) e, da presença de HAS ou índice de massa corporal (IMC) elevado (categoria 3). Respostas positivas, com sintomas frequentes e persistentes, em pelo menos duas das três categorias, representam risco elevado de AOS.(101)

A ESE avalia o nível de sonolência diurna. O paciente atribui graus de 0 a 3, para a possibilidade de adormecerem em 8 diferentes situações. O score total varia de 0 a 24 pontos, sendo que acima de 10 é considerado positivo (alto risco) para

sonolência diurna excessiva.(102)(103) Cowan et al mostraram que 2/3 dos pacientes submetidos à PSG referiram sonolência diurna excessiva, porém a proporção foi a mesma em indivíduos com e sem DRS. Esses achados sugerem que o método não foi útil em prever a presença de AOS na população estudada.(103)

O QSB consiste em questões simples (tipo sim ou não), sobre ronco, cansaço, apneia e PA elevada. Pontos adicionais são atribuídos para IMC > 35 kg/m², idade > 50 anos, circunferência do pescoço > 40 cm e sexo masculino. Um escore ≥ 3 em um total de 8 pontos, representa alto risco para AOS.(101)

A CAP é calculada utilizando-se a medida da circunferência do pescoço (cm) à qual adiciona-se 4 cm se houver história de HAS, 3 cm para ronco habitual e 3 cm para engasgos noturnos. Se o somatório final for < 43 cm: baixo risco (ou baixa probabilidade) de apneia do sono; 43 – 48 cm: alto risco (probabilidade intermediária); e > 48 cm: risco muito alto (alta probabilidade) de AOS (20 vezes mais provável).(101)

A PSG permanece como o principal método diagnóstico para pacientes suspeitos de apresentarem distúrbios respiratórios complexos do sono, aliados a outras comorbidades ou condições médicas instáveis.(104)

Existem dispositivos portáteis que permitem a investigação de DRS fora do ambiente hospitalar, recomendados para pacientes adultos sem condições médicas instáveis. São usados em domicílio e aceitos para diagnóstico de AOS pela *American Academy of Sleep Medicine*, desde 2007.(105) Como limitação, por não terem sido efetivamente validados através de ensaios clínicos, esses dispositivos portáteis não devem ser indicados para uso em pacientes portadores de doenças pulmonares crônicas, IC e portadores de obesidade grau 3 (IMC > 40 Kg/m²).(106)

As vantagens da monitorização domiciliar do sono incluem a redução do custo e o estudo do sono nas condições habituais do paciente. As desvantagens são o maior número de falhas técnicas e, o número limitado de informações, na dependência do número de canais de monitorização do dispositivo.(103)

Uma meta-análise de El Shayeb et al mostrou que os dispositivos portáteis com 4 canais (fluxo aéreo nasal, movimentos tóraco-abdominais, saturação de oxigênio e posição corporal), usados em domicílio, apresentaram adequada sensibilidade e especificidade comparados à monitorização pela polissonografia. Houve uma tendência de diminuição da sensibilidade e aumento da especificidade, à medida que a AOS era mais grave. Concluíram que, para pacientes adultos com alta

probabilidade de AOS, avaliada no pré-teste (estimada através da avaliação clínica e da aplicação de questionários de rastreamento), sem condições médicas instáveis, esses dispositivos portáteis são úteis e seguros no diagnóstico da AOS.(104)

1.2.1 Apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular

A AOS está associada à presença de fatores de risco tais como envelhecimento, sexo masculino, tabagismo, consumo de álcool e distúrbios metabólicos crônicos como a obesidade.(104) Também existem evidências relacionando a AOS às DCV, sobretudo HAS, DAC, doenças cerebrovasculares e arritmias cardíacas.(107)(108) Com tantos fatores em comum, a AOS vem sendo considerada, por alguns autores, uma nova doença cardiovascular.(109)

Drager et al compararam indivíduos com e sem AOS e encontraram diferenças significativas na VOP, um marcador de rigidez arterial, e na espessura íntima-média carotídea, um marcador de risco cardiovascular.(110)(111) Nos portadores de AOS grave tratados com pressão positiva contínua nas vias aéreas (*continuous positive airway pressure*; CPAP) houve redução da VOP e da espessura íntima-media carotídea. Os autores concluíram que o tratamento para AOS pode resultar em regressão dos sinais de aterosclerose, e que a AOS deve ser um marcador independente de aterosclerose, correlacionando-se positivamente com a gravidade da AOS.(110)(111)(112)

A aterosclerose é apontada por vários autores como o elo de ligação entre a AOS e as DCV.(111)(113)(114) Dados sugerem que a AOS pode ocasionar anormalidades nas enzimas hepáticas que metabolizam os lipídeos, além de interferência na regulação de mediadores pró-inflamatórios e pró-trombóticos.(115) Adicionalmente, sugere-se um efeito pró-aterogênico direto, com aumento da expressão das moléculas de adesão, atração e ativação de monócito e linfócito, diferenciação de monócitos em células espumosas, inflamação na camada de células musculares lisas vasculares e, conseqüentemente, disfunção endotelial.(116)(117)

Provavelmente, esses mesmos mecanismos (alteração do controle autonômico cardiovascular, alterações na mecânica respiratória, inflamação,

disfunção endotelial e, principalmente, a ativação do SRAA) são responsáveis pela interação entre a SAOS e a HAS. A AOS está fortemente ligada à HAS e à hipertensão arterial resistente, independente de diversos fatores confundidores.(118) Deleanu et al avaliaram a presença de HAS, controlada ou não, bem como as características e a resposta ao tratamento, de pacientes diagnosticados com SAOS. Aqueles com HAS mal controlada eram mais velhos, relatavam mais sintomas, como cefaleia e fadiga matinal, apresentavam maior IAH e tinham mais pontos na ESE, indicando maior presença de sonolência diurna excessiva. Os autores observaram que a ausência de sintomas no grupo com HAS controlada pode tornar o diagnóstico da SAOS mais difícil. Entretanto após o tratamento com CPAP, esse foi o grupo que apresentou melhor redução do IAH e do índice de dessaturação do oxigênio (IDO), demonstrando a importância da investigação, diagnóstico e tratamento da SAOS, em pacientes com HAS.(119)

Através da exacerbação de condições como HAS, DM tipo 2, obesidade e aterosclerose, a AOS pode levar ao desenvolvimento de IC. Esta por sua vez, pode causar instabilidade no controle do sistema respiratório, resultando em AOS ou apneia central do sono (ACS).(120) Isso demonstra uma relação bidirecional entre a AOS e IC, que também já foi observada com o AVC e com arritmias cardíacas.(118)(120) Estima-se que nos pacientes com fração de ejeção inferior a 45%, a prevalência da AOS varie de 26% a 53%. Se considerada também a ACS, a prevalência pode chegar a 75%.(107) Apesar da alta prevalência, os DRS ainda permanecem subdiagnosticados, nessa população.(120)

Os pacientes com AOS moderada a grave tendem a ter comprometimento do VE, que pode se manifestar por sinais de disfunção diastólica ou mesmo por disfunção sistólica segmentar, ainda que apresentem, ao menos inicialmente, a fração de ejeção preservada.(121) Evolutivamente, a AOS contribui para o desenvolvimento adicional de disfunção miocárdica e mortalidade precoce, em pacientes com IC.(122)

Mais recentemente, estudos relatam comprometimento do VD, na AOS. Uma meta-análise mostrou que pacientes com AOS apresentam dilatação, remodelamento e disfunção do VD, e espessamento das suas paredes.(123)

O *Wisconsin Sleep Study* acompanhou por 24 anos, 1131 indivíduos adultos livres de DAC ou IC na avaliação inicial, objetivando determinar a associação entre DRS e o desenvolvimento dessas condições. O tempo médio para a ocorrência

desses desfechos foi de 11,2 anos, sendo 50% maior a chance de ocorrência, para os indivíduos com DRS leve ($IAH > 0 \leq 5$ eventos/h), chegando a 1,6 maior, nos indivíduos com DRS grave ($IAH \geq 30$ eventos/h), em relação aos indivíduos sem DRS ($IAH = 0$ eventos/h). Os resultados demonstraram risco muito alto de desenvolvimento de doença coronariana ou IC, em pacientes com DRS grave não tratados com CPAP.(124)

Apesar da relação entre a AOS e DCV estar bem estabelecida, a ocorrência de complicações CV pode ser diferente na dependência de alguns fatores como, por exemplo, o sexo. Roca et al avaliaram 1645 pacientes sem DCV prévia, oriundos dos estudos ARIC e do *Sleep Heart Health Studies*. Em um acompanhamento médio de 13,6 anos, a AOS se associou de forma independente com os níveis de troponina T ultra sensível (TnT-us), apenas em mulheres. Da mesma forma, a AOS se associou com IC e morte apenas em mulheres, mas essa associação perdeu a significância após ajuste para a TnT-us. Entre os participantes que não apresentaram complicações cardiovasculares, a AOS se associou com o aumento do índice de massa do VE apenas em mulheres. Esses resultados sugerem diferentes possibilidades de desfechos cardiovasculares na AOS, de acordo com o sexo, sugerindo que em homens as comorbidades associadas devem exercer maior influência.(125)

Uma meta-análise de Yu et al avaliou o efeito do tratamento com pressão positiva sobre eventos cardiovasculares e morte na apneia do sono (AS). Selecionaram 10 estudos, sendo 9 com CPAP e 1 com pressão positiva intermitente - *adaptive servo-ventilation* (ASV), que envolveram 7266 pacientes. O tratamento com pressão positiva não diminuiu a ocorrência de eventos cardiovasculares adversos maiores (síndrome coronariana aguda, AVC, IC ou morte cardiovascular). A análise de regressão também não mostrou associação entre o tratamento com pressão positiva e os desfechos adversos, para diferentes níveis de gravidade da AS, tempo de *follow-up* ou tempo de adesão ao uso da pressão positiva. Os autores concluíram que o uso de pressão positiva para tratamento da AS não reduz a ocorrência de eventos cardiovasculares e morte (mesmo comparado ao não tratamento da AS) e portanto não pode ser recomendado como meta para a prevenção desses desfechos.(126) Analisando dados da meta-análise de Yu et al, Gottlieb identificou heterogeneidade entre os estudos selecionados, o que pode ter influenciado nos resultados. Para o autor, apesar do risco relativo não ter sido

estatisticamente significativa ele pode ter grande importância clínica e, portanto, novos ensaios clínicos randomizados ainda são necessários para definir o efeito da pressão positiva sobre desfechos cardiovasculares na AOS.(127)

1.2.2 Apneia obstrutiva do sono e doença renal crônica

A prevalência da AOS em pacientes com DRC é imprecisa. Estima-se que varie de 30% em pacientes não dependentes de TRS, a 50%, na DRCT.(17) Isso representa um aumento de aproximadamente dez vezes a prevalência da população geral. A presença de toxinas urêmicas, a sobrecarga de volume e a presença de HAS seriam os responsáveis por esse aumento.(128)(129)

Um estudo com pacientes em tratamento dialítico mostrou que a sobrecarga volêmica noturna, atuando sobre as vias aéreas superiores, se associa à patogênese e à gravidade da AOS.(130) Outros estudos apontam para a elevação dos níveis tensionais como causa da AOS, possivelmente através de uma redução da atividade do músculo genioglossso, que levaria à diminuição do tônus das vias aéreas superiores.(131)(132)

Estudando a prevalência de AS e hipóxia noturna, em pacientes com DRC, Nicholl et al encontraram um aumento linear conforme a diminuição da filtração glomerular: 27% e 16%, para TFG_e ≥ 60 ml/min/1,73m²; 41% e 47%, para TFG_e < 60 ml/min/1,73m²; e 57% e 48%, para pacientes em TRS.(133) Fleischmann et al encontraram resultados semelhantes, em indivíduos com TFG_e entre 30 e 59 ml/min/1,73m², comparados a indivíduos com TFG_e mais elevada.(134)

Adams et al avaliaram indivíduos masculinos do estudo *Men Androgen Inflammation Lifestyle Environment and Stress* (MAILES), com idades acima de 40 anos. Encontraram prevalência de DRC de 10,5%, dos quais 93% encontravam-se nos estágios 1-3 e 7% nos estágios 4-5. Após ajustes para diversos fatores, houve associação significativa entre a DRC e a presença da AOS, AOS grave e despertares noturnos, mas não com medidas de hipoxemia. Não houve associação entre a DRC e a sonolência diurna excessiva, bem como a presença de sintomas não foi diferente entre os pacientes com ou sem AOS.(135)

Uma avaliação da presença de sintomas relacionados ao sono (ronco, apneia testemunhada, sono intranquilo, cefaleia matinal, déficit de memória e sonolência diurna) foi realizada comparando-se pacientes portadores de AOS, com e sem DRC. Paralelamente, foram avaliados os mesmos sintomas em portadores de DRC, com e sem AOS. A sonolência diurna excessiva foi mais frequente no grupo DRC com AOS (39%) comparado ao grupo DRC sem AOS (19%), mas não foram encontradas outras diferenças significativas. Da mesma forma, não houve diferença na prevalência de sintomas, entre os pacientes portadores de AOS, com ou sem DRC. Esses achados sugerem não ser possível diagnosticar a AOS, em portadores de DRC, apenas por critérios clínicos, sendo necessária a monitorização cardiopulmonar durante o sono.(136)

Os efeitos da AOS sobre a função renal têm sido subdivididos em diretos e indiretos. Os diretos seriam aqueles resultantes da hipóxia intermitente noturna: inflamação, disfunção endotelial, aterogênese, rigidez arterial, aumento do tônus simpático e ativação do SRAA, que poderiam ocasionar ausência ou atenuação do DPN, comum em portadores de DRC e, segundo alguns autores, associar-se à progressão da doença.(137) Os efeitos indiretos seriam os decorrentes da exacerbação de outros fatores de risco, sobretudo HAS, distúrbios do metabolismo glicídico e obesidade.(138)(139)

Lee et al avaliaram pacientes com AOS leve, moderada e grave e encontraram o diagnóstico de síndrome metabólica (SM) em 29,2% deles. Na presença de SM, a prevalência de DRC aumentou progressivamente conforme a gravidade da AOS. Para cada aumento de 10 pontos do IAH, a prevalência da DRC aumentou 1,15 vezes, após ajustes para todos os componentes da SM. Não houve associação entre o IAH e a prevalência de DRC, na ausência da SM. Mais estudos são necessários para avaliar a contribuição da AOS no desenvolvimento de DRC, na presença ou ausência de SM.(140)

Um marcador de lesão renal que tem sido associado à AOS é a albuminúria. A associação entre proteinúria e obesidade é bem estabelecida, porém a relação de AOS com a proteinúria, independente da obesidade, ainda precisa ser confirmada. Faulx et al estudaram 496 pacientes com AOS leve a grave, pareados por sexo, idade, tabagismo e IMC. Encontraram associação entre AOS grave (IAH > 30 eventos/h) e proteinúria independente da TFGe e de outros fatores de risco.(141)

Dados avaliando os efeitos da AOS sobre a hemodinâmica renal ainda não são muito consistentes. Um estudo avaliou 27 pacientes portadores de SAOS moderada a grave, tratados com CPAP, que apresentaram melhora dos índices da AOS à polissonografia. Houve diminuição da fração de filtração em 21 desses pacientes. Os autores sugeriram que essa alteração da hemodinâmica renal poderia prevenir a doença renal em portadores de SAOS.(142)

Koga et al avaliaram os efeitos do uso do CPAP nos níveis de creatinina sérica e na TFG_e, em indivíduos portadores de SAOS. Após três meses de tratamento observaram redução significativa da creatinina sérica, com aumento da TFG_e ($72,9 \pm 12,0$ para $79,3 \pm 17,9$ ml/min/1,73m²). Esses efeitos foram mais evidentes em pacientes mais idosos e com maior tempo de SAOS. Concluíram que a SAOS se associa à redução da TFG_e e, que o tratamento com CPAP poderia reverter este quadro. Como limitações, este estudo apresenta uma amostra pequena, não randomizada, composta somente por homens, e com filtração glomerular acima de 60 ml/min/1,73m².(143)

Apesar das evidências demonstrando que a AOS está associada a um comprometimento da função renal, não está estabelecido se o tratamento da AOS diminui a ocorrência de desfechos renais. A influência do uso do CPAP sobre a função renal, foi avaliada em uma subanálise do estudo *Sleep Apnea Cardiovascular Endpoints* (SAVE), que randomizou pacientes portadores de AOS moderada a grave e doença coronariana ou cerebrovascular, para tratamento convencional ou tratamento convencional e uso de CPAP. Após um período médio de 4,4 anos, não houve diferença significativa entre os grupos, na TFG_e ou na proteinúria (ACR) mostrando que o uso do CPAP não foi superior na redução de desfechos renais.(144)

2 JUSTIFICATIVA

O retardo da progressão para DRC é a meta do tratamento da DRC na pré diálise. Paralelamente, a mortalidade cardiovascular é a complicação mais importante, na DRC. Durante alguns anos, após a adoção da classificação da DRC por estágios, os dados obtidos mostraram maior chance de morte por DCV no estágio 4, do que a progressão para DRCT. Após alguns anos de abordagem da DRC baseada nas diretrizes, essa realidade parece ter se alterado. Os resultados do estudo CRIC, avaliando 3006 indivíduos portadores de DRC, mostram como desfechos principais, em primeiro lugar a progressão para DRCT, em segundo, a mortalidade por todas as causas e, por último, a ocorrência de eventos cardiovasculares.(145) Dessa forma, a DCV se destaca como uma importante causa de mortalidade na DRC, embora não pareça ser mais frequente do que a progressão da doença.

Não obstante, medidas de controle do DM e da HAS, principais causas da DRC, em países desenvolvidos, e importantes fatores de risco para DCV, não diminuíram significativamente o risco cardiovascular, nesta população. Novos fatores de risco têm sido identificados e suas possíveis ligações com as DCV têm sido alvo de estudos.

Nesse contexto, encontra-se a AOS, cuja etiopatogenia tem muito em comum com a DRC e guarda estreita relação, direta ou indireta, com o desenvolvimento das DCV. Considerando-se os aspectos fisiopatológicos da AOS, a forte associação entre DRC e DCV e a lacuna de estudos avaliando concomitantemente essas patologias, torna-se relevante investigar a presença de AOS em portadores de DRC estágios 3b e 4.

3 OBJETIVO

3.1 Objetivo geral

Avaliar a presença da apneia obstrutiva do sono em indivíduos portadores de DRC na pré-diálise e sua associação com desfechos cardiovasculares e renais.

3.2 Objetivos específicos

Avaliar a eficácia dos testes de estratificação do risco de AOS na DRC na pré-diálise.

Avaliar em indivíduos com DRC na pré-diálise a relação da AOS com:

- a) Variáveis eletrocardiográficas;
- b) Pressão arterial no consultório e na MAPA;
- c) Rigidez arterial.

4 MÉTODOS

O presente estudo foi realizado no Núcleo Interdisciplinar de Tratamento da DRC (NIT-DRC), do Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE), Disciplina de Nefrologia, e no laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX), Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ). Foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do HUPE (Registro CAAE: 41891215.3.0000.5259) (Anexo A). Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE, Apêndice A) antes da sua inclusão no estudo.

4.1 Casuística

Participaram do presente estudo 74 indivíduos, sem distinção de etnia ou de gênero, que reuniram as condições de elegibilidade, conforme estabelecido no Questionário de Seleção (Apêndice B).

4.2 Critérios de inclusão

Foram incluídos neste estudo indivíduos adultos, com idades entre 45 e 80 anos, IMC entre 20 e 35 Kg/m², portadores de DRC com TFGe entre 15 e 45 ml/min/1,73m², em tratamento não dialítico e sob acompanhamento há pelo menos seis meses, no NIT-DRC.

4.3 Critérios de exclusão

Foram considerados não elegíveis para este estudo os indivíduos com:

- a) doenças autoimunes ou em uso de drogas imunossupressoras;
- b) doenças neoplásicas malignas;

síndrome da imunodeficiência adquirida;

- c) insuficiência cardíaca, classe funcional III ou IV, da *New York Heart Association* (NYHA);
- d) doença pulmonar ou hepática crônicas;
- e) doenças inflamatórias agudas;
- f) deformidade física que impedisse a aplicação adequada dos sensores dos equipamentos utilizados para avaliação da AOS ou da função endotelial;
- g) marcapasso cardíaco permanente;
- h) drogas bloqueadoras–alfa adrenérgicas.

4.4 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo longitudinal, com duração média de acompanhamento de 24 meses. Cada um dos participantes do presente estudo foi submetido a uma série de avaliações realizadas durante 4 visitas (V0, V1, V2 e V3). A visita de seleção (V0) foi realizada no ambulatório do NIT-DRC. As demais foram realizadas no CLINEX. A descrição dos procedimentos realizados em cada visita encontra-se abaixo e a figura 3 ilustra as etapas do estudo.

Visita de seleção (V0):

Os participantes foram selecionados no ambulatório do NIT-DRC, no período de novembro de 2014 a setembro de 2016.

Após uma triagem inicial, a abordagem consistiu em um convite para participação, com esclarecimentos sobre as principais características do estudo. Os indivíduos elegíveis, que aceitaram participar da pesquisa, assinaram o TCLE e foram agendados para as visitas iniciais de avaliação, no CLINEX, com as seguintes recomendações: comparecer em jejum de oito horas e guardar abstinência de bebida alcoólica por 3 dias.

Visita 1 (V1):

Nesta visita, realizada em até 15 dias após a V0, os participantes foram submetidos às seguintes avaliações e exames:

- coleta de sangue para determinação de: hemograma completo, glicose, hemoglobina glicada, ureia, creatinina, colesterol total, LDL-colesterol, HDL-colesterol, triglicerídeos, sódio, potássio, cálcio, fósforo, ácido úrico, transaminase glutâmico oxaloacética (TGO), transaminase glutâmico pirúvica (TGP), fosfatase alcalina, gama glutamil transferase (GGT), 25 hidroxí vitamina D e hormônio paratiroideano (PTH). Na urina foram dosadas creatinina e proteína.
- estimativa da função renal através da equação *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).
- preenchimento da ficha de avaliação cardiológica (FAC), Apêndice C.
- medida da pressão arterial casual do paciente.
- realização de medidas antropométricas: peso corporal (Kg), altura (cm), IMC e circunferência do pescoço (cm).
- eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações.
- orientação quanto aos preparos para o uso do Watch-PAT200[®], um dispositivo portátil para diagnóstico da AOS, instalado pelo próprio paciente nessa mesma noite.

Visita 2 (V2):

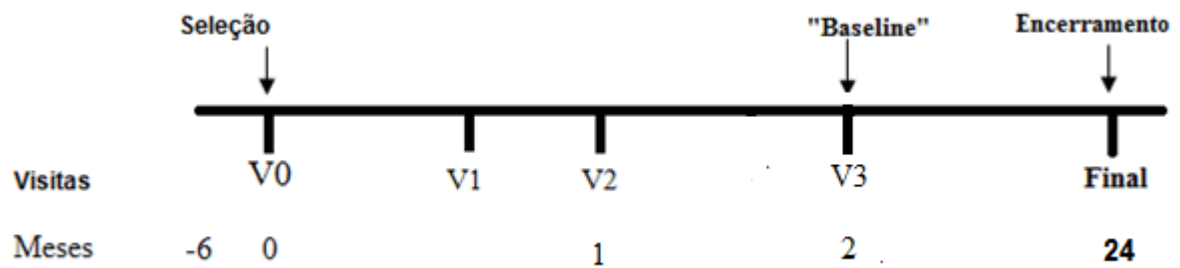
Nesta visita, um dia após a V1, os pacientes retornaram para a devolução do Watch-PAT200[®]. Foram aplicados os questionários de Berlin (QB, Anexo B), *STOP-BANG* (QSB, Anexo C) e a escala de sonolência de *Epworth* (ESE, Anexo D). Os resultados da monitorização do sono foram analisados, e a presença ou ausência de AOS foi estabelecida.

Visita 3 (V3):

Entre uma e três semanas após a V2, foi realizada a MAPA de 24h, com a instalação do aparelho WelchAllyn ABPM 6100[®]. No dia seguinte, após a retirada do aparelho, os pacientes foram submetidos à estimativa da VOP. O término da V3 caracteriza o encerramento das avaliações de base (ou o *baseline*).

Após essa etapa, os pacientes foram acompanhados a cada três meses, através de contato telefônico e/ou atendimento no ambulatório do NIT-DRC, até a visita final, onde foi realizada reavaliação médica e laboratorial. Em caso de suspeita ou detecção de desfecho cardiovascular ou renal os pacientes foram consultados antes da data agendada, para confirmação ou exclusão da hipótese de desfecho.

Figura 3 - Desenho do estudo



Legenda: Etapas: V0: avaliação dos critérios de elegibilidade, convite à participação, assinatura do TCLE. V1: avaliação laboratorial, CKD-EPI, medidas antropométricas e da pressão arterial, avaliação médica, eletrocardiograma, instalação do monitor portátil e domiciliar do sono. V2: questionários de avaliação do risco de AOS, resultado da monitorização domiciliar do sono. V3: realização da monitorização ambulatorial da pressão arterial (MAPA/24h), avaliação médica e laboratorial, realização das medidas da velocidade da onda de pulso (VOP). Visita final: reavaliação médica e laboratorial.

4.5 Avaliações

4.5.1 Avaliação laboratorial

O processamento de sangue foi feito atendendo-se às especificações próprias de cada variável. Alíquotas de plasma e soro foram estocadas a -20°C ou -70°C , conforme apropriado para as determinações laboratoriais.

Hemograma, sódio, potássio e ácido úrico foram avaliados por técnica automatizada. A concentração de ureia foi determinada por método cinético. Os níveis séricos da 25 hidroxí vitamina D e do PTH foram determinados pelo método de imunoensaio por eletroquimioluminescência, utilizando equipamento cobas[®] (Roche-distribuidor).

A glicemia de jejum foi determinada pelo método enzimático hexoquinase. A presença de DM foi considerada quando o nível sérico de glicose de jejum foi ≥ 126 mg/dl ou nos pacientes em uso de insulina ou drogas hipoglicemiantes orais há pelo menos 8 semanas.(146)(147)

O colesterol total, o HDL-colesterol e os triglicerídeos foram determinados pelo método colorimétrico enzimático. O LDL-colesterol foi estimado usando-se a

fórmula de Friedewald.(148) O diagnóstico de dislipidemia seguiu os seguintes critérios: 1) uso regular de drogas hipolipemiantes ou 2) colesterol total \geq 200 mg/dl; LDL-colesterol \geq 100 mg/dl; HDL-colesterol $<$ 40 mg/dl, em homens, ou $<$ 50 mg/dl, em mulheres; e triglicerídeos \geq 150 mg/dl.(149)

4.5.2 Avaliação da função renal e proteinúria

A função renal foi determinada através do cálculo da TFG_e utilizando-se a equação CKD-EPI.(23) A proteinúria foi avaliada em uma amostra de urina através da relação proteína mg/dl / creatinina g/dl (resultado em mg/g).

A dosagem de creatinina sérica e urinária foi determinada pelo método cinético de reação de Jaffé, com o equipamento cobas integra 400 plus[®]. A proteína urinária foi determinada pelo método turbidimétrico, com o equipamento Cobas Integra 400 Plus[®].

4.5.3 Avaliação médica

Foi realizada pelo nefrologista e pelo cardiologista. A avaliação cardiológica seguiu um padrão de acordo com a FAC.

4.5.4 Estudo do sono

O diagnóstico da AOS foi realizado utilizando-se o dispositivo portátil de monitorização do sono, equipamento Watch-PAT200[®] (Itamar-Medical, Caesarea, Israel). Durante a V1, os pacientes conheceram o equipamento e receberam as orientações para colocá-lo apenas na hora de dormir. O paciente recebeu também um manual com fotos indicando a sequência e a posição dos sensores, que são instalados próximo à fúrcula esternal e nos dedos indicador e anelar da mão

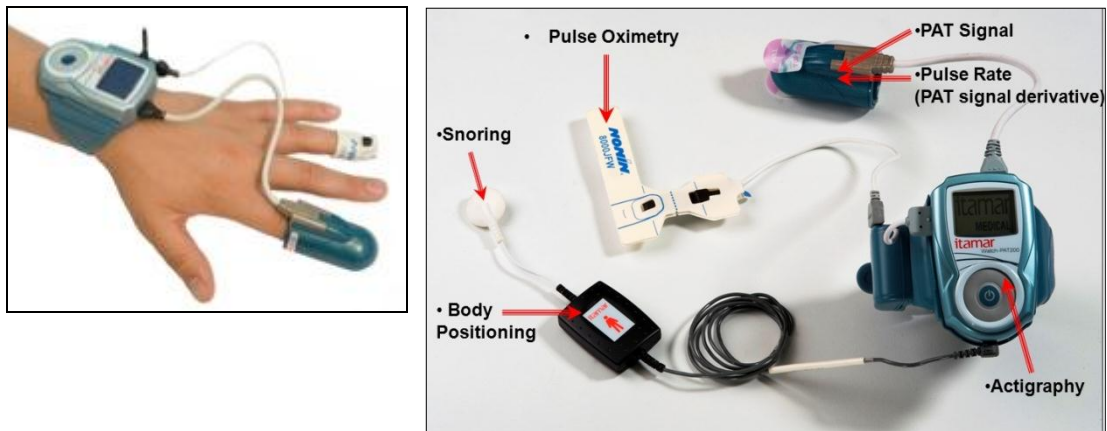
esquerda. Comparado à polissonografia sua instalação é prática, de baixo custo e apresenta a vantagem de ser usado no ambiente onde o indivíduo dorme habitualmente.(150)

O Watch-PAT200[®] possui 6 canais de monitorização: sensor de ronco; FC; posição corporal; oximetria, que avalia a saturação de oxigênio da hemoglobina; PAT (*peripheral arterial tone*), que avalia o tônus arterial periférico; e actigrafia, que monitora o ciclo atividade-reposo, fornecendo dados sobre o período efetivo do sono, a partir da identificação da movimentação do paciente (Figura 4).(151)

O sinal PAT reflete mudanças no sistema nervoso autônomo, causadas por distúrbios respiratórios durante o sono. A atenuação deste sinal pode traduzir eventos de “engasgo” noturno, que são atribuídos à apneias / hipopneias ou episódios de resistência aumentada das vias aéreas. Quando a atenuação do sinal PAT coincide com um aumento da FC, é caracterizado um evento de DRS. Quando ocorre concomitantemente uma queda da saturação de oxigênio, caracteriza-se um evento de apneia / hipopneia, sendo computado um ponto para o IAH. A AOS é diagnosticada quando o IAH é ≥ 5 eventos/h. Todas as informações são processadas por meio de algoritmos, através do zzzPAT[®] software. A interpretação é baseada no tempo verdadeiro de sono, e não no tempo total da gravação, o que aumenta a acurácia do método e torna sua especificidade e sensibilidade comparáveis às da polissonografia.(152)(153)(154)

Os parâmetros avaliados, durante o estudo do sono foram: tempo de sono total (min), tempo de sono válido (min), período de sono REM (%), IDR (eventos/h) – inclui o IAH acrescido do número de microdespertares relacionados ao esforço respiratório ou RERAs (*Respiratory Effort Related Arousals*), IAH (eventos/h), IDO (eventos/h), saturação mínima de O₂ (Sat mín; %), tempo de saturação de O₂ < 90% (T90; min), número de dessaturações O₂ > 4% e FC mínima (bpm).

Figura 4 - Foto ilustrativa do Watch-PAT200® e seus canais de ação



Fonte: Itamar-Medical.

4.5.5 Avaliação eletrocardiográfica

Todos os pacientes foram submetidos à realização de um eletrocardiograma (ECG) convencional de 12 derivações, em repouso, gravado na velocidade de 25 mm/s, com o aparelho *Welch-Allyn PC-Resting Based ECG*®, que possui um software de interpretação (*MEANS ECG interpretation software*®) capaz de fornecer de forma automática as informações a respeito do ritmo, FC, medidas da onda P, QRS e QTc, além de inferir aspectos sugestivos de HVE ou de isquemia / infarto.

Todos os eletrocardiogramas foram revisados por cardiologista e a interpretação seguiu os critérios da III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia (SBC) sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos.(155) Os parâmetros eletrocardiográficos observados foram: o ritmo e a FC, a posição do eixo elétrico e a duração do complexo QRS, a presença e a duração da onda P, a duração do intervalo PR, padrões de bloqueio de ramo (direito, esquerdo e divisional ântero-superior esquerdo), presença de áreas de inatividade elétrica (infarto), critérios de HVE e sinais sugestivos de sobrecarga ventricular esquerda ou direita (SVE ou SVD). A tabela 1 mostra os critérios utilizados para a identificação de ECGs sugestivos de HVE ou de SVD.

Tabela 1 - Critérios eletrocardiográficos de sobrecarga ventricular esquerda e direita

Critérios de Romhilt-Estes (positivo para SVE na soma de 5 pontos ou mais)

3 pontos: aumento da amplitude do QRS (20 mm no plano frontal e 30 mm no plano horizontal); padrão de *strain* na ausência de ação digitálica; e índice de Morris

2 pontos: desvio do eixo elétrico do QRS além de -30° .

1 ponto: aumento da duração do QRS (> 90 ms) em V5 e V6; e padrão *strain* sob ação do digital

Índice de Sokolow Lyon

Soma da amplitude da onda S na derivação V1 com a amplitude da onda R da derivação V5/V6 for > 35 mm

Índice Sokolow-Lyon modificado

Maior onda S + maior onda R > 35 mm

Critérios utilizados para SVD

Eixo elétrico de QRS no plano frontal, localizado à direita de $+110^\circ$ no adulto; presença de onda R de alta voltagem em V1 e V2 e ondas S profundas em V5 e V6; morfologia qR ou qRs em V1, ou V1 e V2, (um dos sinais mais específicos de SVD); padrão trifásico (rsR'), com onda R' proeminente em V1 e V2; padrão *strain* de repolarização nas precordiais direitas; soma de R de V1 + S V5-V6 $> 10,5$ mm

Legenda: HVE: hipertrofia ventricular esquerda, SVE: sobrecarga ventricular esquerda, SVD: sobrecarga ventricular direita.

Nota: Adaptado de: III Diretrizes da SBC sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos.(155). Para índice Sokolow-Lyon modificado, Ref.: (156)

Também foram analisados: o intervalo PR máximo (PR Máx) e a dispersão do intervalo PR (Disp PR), a onda P máxima (P Máx) e a dispersão da onda P (Disp P) e o intervalo QT máximo (QT Máx) e a dispersão do intervalo QT (Disp QT). Para esses parâmetros não existem valores de referência, mas as medidas maiores tendem a representar atrasos na ativação ou na repolarização atrial ou ventricular, dependendo do intervalo envolvido.

As durações de P Máx, PR Máx e QT Máx foram o resultado de ao menos três medidas realizadas em todas as derivações nas quais se apresentaram com boa resolução. As medidas foram efetuadas manualmente com o auxílio da ferramenta digital *caliper* (compasso de calibre). Onda P Máx representa o maior

valor medido da onda P. A medida do PR Máx foi considerada como o maior intervalo obtido entre o início da onda P até o início da onda Q ou R. A medida do intervalo QT compreendeu o maior período entre o início do complexo QRS até o final da onda T. A dispersão do intervalo PR constitui a diferença entre a maior e a menor medida do intervalo PR. Da mesma forma, a Disp PR e a Disp QT representam as diferenças entre as maiores e menores medidas dos intervalos PR e QT, respectivamente.

Os valores normais, as morfologias e os padrões característicos tiveram como referência a “III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre emissão de laudos eletrocardiográficos”.(155)

4.5.6 Avaliação da pressão arterial no consultório

A PA casual foi mensurada por método oscilométrico, semiautomatizado, utilizando-se o aparelho da marca OMRON IntelliSense® modelo HEM-742INT. Os pacientes permaneceram na posição sentada, com as pernas descruzadas, pés apoiados, dorso recostado na cadeira, braço livre de roupas apertadas e apoiado, cotovelo levemente fletido e com a palma da mão voltada para cima, conforme as recomendações da 7ª Diretriz Brasileira de HAS.(69) Após 5 minutos de repouso, com manguito apropriado colocado no braço não dominante, foram realizadas 3 aferições consecutivas. O resultado da média aritmética dessas três medidas foi o valor utilizado como PA casual do paciente.

4.5.7 Avaliação ambulatorial da pressão arterial

A avaliação ambulatorial da PAS, PAD e PP foi realizada nos períodos total, vigília, sono, e matinal (PAS e PAD), por método oscilométrico, automático de medidas indiretas e intermitentes, enquanto o paciente realizava suas atividades rotineiras. A duração da MAPA foi de 24 horas e as medições foram realizadas a cada 20 minutos, no período da vigília, e 30 minutos, no período do sono. Foram

aceitos os exames que obtiveram, ao menos, 16 medidas válidas no período da vigília e 8 durante o sono.(157) Foi utilizado o equipamento automático WelchAllyn ABPM 6100® e a coleta dos dados foi feita através dos gravadores portáteis, que realizam as medidas pressóricas por método oscilométrico, permitindo a análise através de software próprio, que disponibiliza todas as aferições efetuadas, as cargas e médias pressóricas em todos os períodos e o DPN.

As variáveis avaliadas neste estudo foram: PAS nos períodos total (24h PAS), vigília, sono e matinal; PAD nos períodos total (24h PAD), vigília, sono e matinal; PP nos períodos total (24h PP) e da vigília; e o DPN da PAS.

Para análise comparativa, as seguintes definições e valores de referência foram adotados, tomando-se por base o *2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension*(156):

- a) HAS resistente (H Resist): caracterizada pela presença de valores da PA casual acima das metas estabelecidas, a despeito do uso de pelo menos três classes de drogas anti-hipertensivas, sendo uma delas, diurético.
- b) HAS sustentada: valores elevados da PA, tanto nas medidas do consultório quanto na MAPA.
- c) HAS do jaleco branco (HAS clínica isolada ou normotensão mascarada): valores elevados da PA no consultório ($\geq 140/90$ mmHg), porém normais na MAPA ($< 135/80$ mmHg, na vigília, $< 130/80$ mmHg, no período total, ou $< 120/70$ mmHg, no sono).
- d) HAS mascarada: valores normais da PA, em medidas do consultório ($< 140/90$ mmHg), porém elevadas, na MAPA ($\geq 130/80$ mmHg, no período total, $\geq 135/85$ mmHg, na vigília, ou $\geq 120/70$ mmHg, no sono), em indivíduos sem diagnóstico prévio de HAS ou sem uso regular de drogas anti-hipertensivas.
- e) HAS não controlada mascarada: valores normais da PA, em medidas do consultório ($< 140/90$ mmHg), porém elevadas na MAPA ($\geq 130/80$ mmHg, no período total, $\geq 135/85$ mmHg, na vigília, ou $\geq 120/70$ mmHg, no sono), em indivíduos já sabidamente portadores de HAS e/ou que utilizam drogas anti-hipertensivas.

Os conceitos acima utilizados estão em concordância com a 7ª Diretriz Brasileira de HAS e com as Recomendações 2013 para o uso da MAPA, da Sociedade Internacional de Cronobiologia e demais Sociedades afins. Os valores

médios considerados elevados, no consultório e na MAPA, estão representados na Tabela 2.(69)(158)

Tabela 2 – Valores de referência considerados elevados nas medidas casuais e na MAPA

	PAS (mmHg)		PAD (mmHg)
Consultório			
Medida casual	≥ 140	e/ou	≥ 90
MAPA			
Período total	≥ 130	e/ou	≥ 80
Vigília	≥ 135	e/ou	≥ 85
Sono	≥ 120	e/ou	≥ 70

MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica.
Adaptado de: 2013 ESH/ESC *Guidelines for the management of arterial hypertension*(156)

A PA matinal reflete a média das pressões nas primeiras duas horas após o despertar. Não há um valor estabelecido, que a defina como normal ou aumentada.(157)

Para análise do DPN, as seguintes classificações foram adotadas:

- a) DPN presente (*Dipper*): ≥ 10% a < 20% (157)(159)(156)
- b) DPN ausente (*Non-dipper*), leve ou atenuado: ≥ 0 e < 10% (159)(156)(157)
- c) DPN acentuado: ≥ 20% (156)
- d) Aumento noturno da PA (*Dipper-reverso* ou *Riser*): < 0% (média da PA no sono > média da PA na vigília) (157)(159)(156)

4.5.8 Avaliação da velocidade da onda de pulso

A medida da VOP foi realizada em sala climatizada, com o paciente deitado em decúbito dorsal, após 10 minutos de repouso, em abstenção de fumo e cafeína por ao menos três horas. Com a cabeça levemente fletida para a esquerda, foi medida a distância entre o pulso carotídeo direito e o pulso femoral direito,

multiplicando-se o valor por 0,8. A medida obtida foi informada ao *software* do aparelho *Complior Analyse*®.

Os tonômetros mecano-transdutores foram posicionados nos pontos de palpação dos pulsos homolaterais carotídeo e femoral direitos, levemente apoiados sobre a pele. Foi realizado um registro simultâneo dessas ondas de pulso e medido o intervalo de tempo entre o pulso carotídeo e o pulso femoral, originados de uma mesma sístole ventricular. A razão entre a distância percorrida pela onda de pulso e o tempo gasto, correspondeu à VOP carótida-femoral (no presente estudo, VOP). Esse processo foi repetido ao menos duas vezes, sempre procurando-se obter os melhores índices de tolerância (< 5: ótima qualidade da curva; 5-10: boa qualidade da curva; > 10: qualidade ruim da curva), em cada aferição. Quando a diferença entre as medidas da VOP foi maior que 0,5 m/s foi realizada uma terceira medida e excluído o valor discrepante. O valor final da VOP foi a média de duas medidas válidas. Um valor superior a 10m/s foi considerado indicativo de aumento da rigidez arterial.

4.5.9 Avaliação dos desfechos

Foram definidos três desfechos principais de interesse: morte por todas as causas, evento cardiovascular e evento renal. O evento cardiovascular foi definido por: morte cardiovascular, IAM (provável ou definitivo), ataque isquêmico transitório (AIT) ou AVC isquêmico / hemorrágico (provável ou definitivo) e oclusão arterial periférica aguda (resultando em amputação ou procedimento de revascularização). O evento renal foi definido por progressão da DRC, resultando no início da TRS e, conseqüentemente, passagem para a condição de DRCT. Os eventos foram detectados através de contatos presenciais ou telefônicos, realizado a cada três meses, nos quais os participantes foram inquiridos sobre atendimentos de urgência ou emergência, hospitalizações ou intervenções (hemodiálise ou novos tratamentos clínicos ou cirúrgicos). Os critérios aceitos para definição de morte cardiovascular foram os registros médicos (prontuário médico ou declaração de óbito) de MSC, choque cardiogênico, IC ou DAC fatal, emergências hipertensivas e/ou cerebrovasculares. O IAM foi considerado definitivo nos pacientes que apresentaram dor

torácica típica (ou equivalente anginoso) associada a alteração eletrocardiográfica característica e elevação enzimática. Nos pacientes em que um desses três elementos não ficou plenamente estabelecido, o IAM foi considerado provável. Os critérios para evento cérebro-vascular definitivo incluíram as alterações neurológicas agudas (bem evidentes ou descritas), associadas a um registro médico (prontuário ou atestado médico) e/ou um laudo de exame complementar (tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética de crânio). Na ausência de um desses elementos, o evento cérebro-vascular foi considerado provável.

4.6 Análise estatística

No presente estudo foram elegíveis o total de 100 pacientes com DRC atendidos no Núcleo Interdisciplinar de Tratamento da DRC (NIT) do Hospital Universitário Pedro Ernesto. Com base nesse total e na prevalência de 65% de AOS reportada por Sakaguchi et al.(160) no estudo realizado em pacientes com DRC não dependentes de diálise, calculou-se o tamanho amostral. Respeitando um intervalo de confiança de 95% obteve-se um resultado de no mínimo 70 pacientes.

As variáveis contínuas foram avaliadas pelo teste de Shapiro-Wilk para verificar o padrão de normalidade da distribuição. Aquelas com distribuição normal foram expressas como médias aritméticas e seus respectivos desvios padrões, enquanto as que apresentaram distribuição não normal foram expressas como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram apresentadas em número absoluto de casos e a respectiva frequência relativa.

Os pacientes incluídos no estudo foram estratificados em dois grupos de acordo com a presença ou ausência de AOS, sendo diagnosticados com AOS aqueles com valores de IAH ≥ 5 eventos/h, e sem AOS aqueles com valores de IAH < 5 eventos/h.

As análises comparativas entre os dois grupos de pacientes, com e sem AOS, foram realizadas utilizando os testes *t* de *Student* não pareado ou de Mann-Whitney, de acordo com o padrão de normalidade das variáveis contínuas; para as variáveis categóricas o teste Qui-quadrado foi empregado para as comparações das entre os dois grupos. Esses testes também foram empregados nas análises comparativas

entre pacientes agrupados de acordo com características elegíveis como: ausência ou presença de rigidez arterial e ausência ou presença de desfechos cardiovasculares ou renais.

Os testes de correlação de Pearson ou de Spearman, de acordo com o padrão de normalidade das variáveis contínuas foram utilizados para análise de correlações entre variáveis de interesse; análise de correlação parcial controladas para confundidores também foram utilizadas.

A análise dos testes diagnósticos de investigação da presença da AOS (questionários e circunferência ajustada do pescoço) foi realizada a partir dos resultados de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN), acurácia e *odds ratio*, esse último através da análise de regressão logística univariada.

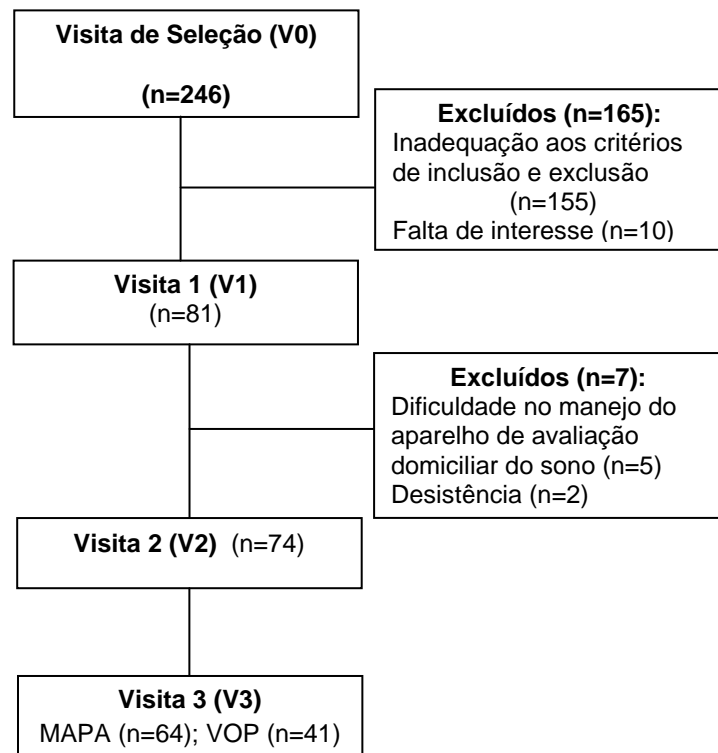
A análise de regressão logística uni e multivariada foi utilizada para identificar a existência de associações: entre presença de AOS e de alterações eletrocardiográficas determinadas pelo IDO; entre presença de AOS e diferentes manifestações da HAS; entre a ocorrência de desfecho cardiovascular e alterações eletrocardiográficas.

As análises estatísticas foram realizadas com a utilização do *software* STATA versão 12.0 (StataCorp, *College Station*, TX, USA) e o nível de significância adotado foi $p < 0,05$.

5 RESULTADOS

Foram avaliados 246 pacientes na visita de seleção, desses 81 atenderam a todos os critérios de inclusão. Os motivos para exclusão dos 165 pacientes foram: TFGe <15 ou > 45 ml/min/1,73 m² (n=36), idade (n=33), IMC (n=6), uso de corticoide ou imunossupressores (n=43), outras doenças crônicas (n=13), doença neoplásica maligna (n=15), síndrome da imunodeficiência adquirida (n=4), dificuldade de locomoção e/ou deambulação (n=4), falta de interesse em participar do estudo (n=10) e uso de marcapasso permanente (n=1). Dos 81 pacientes que aceitaram participar do estudo, 7 foram excluídos por não completarem o estudo do sono (5, por dificuldade de manejar o equipamento portátil de monitorização domiciliar do sono, e 2, por desistência). Na visita 3, 64 pacientes concluíram a MAPA com sucesso e apenas 41 realizaram a aferição da VOP (Figura 5).

Figura 5 - Fluxo da seleção e participação

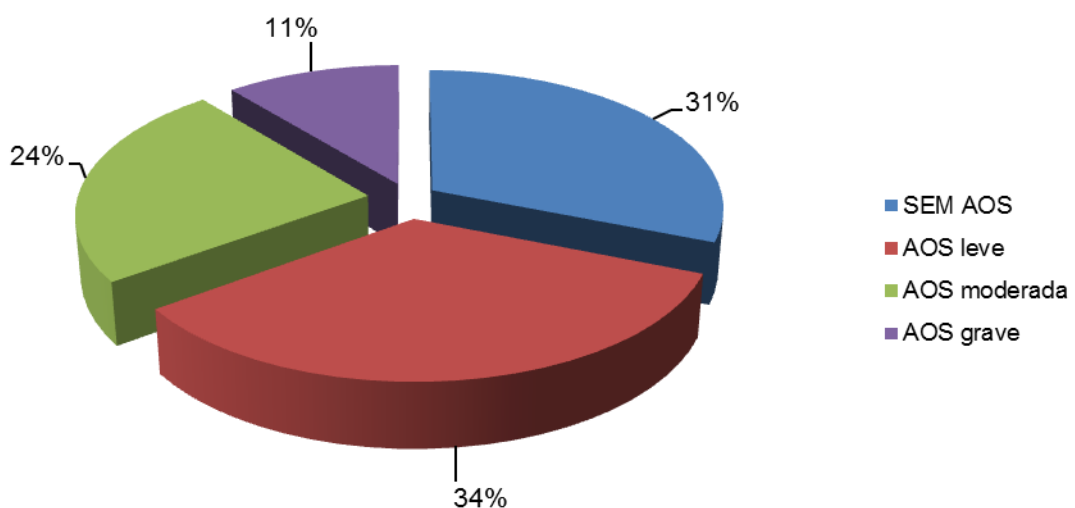


AOS: apneia obstrutiva do sono, MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial, VOP: velocidade da onda de pulso.

5.1 Características da população do estudo

Dos 74 pacientes incluídos, 55% eram do sexo masculino e a média de idade foi de 63 ± 9 anos. Todos estavam em acompanhamento regular no NIT-DRC há pelo menos seis meses e clinicamente estáveis. A HAS foi a principal causa da DRC seguida do DM. A TFGe média foi de 29 ± 8 ml/min/1,73m², estando 64% dos pacientes no estágio 4 da DRC. A AOS estava ausente em 31% da população (grupo SEM, n=23) e presente em 69% (grupo COM, n=51), dos quais 49% na forma leve, 35% na forma moderada e 16% na forma grave (Figura 6).

Figura 6 - Classificação dos participantes do estudo de acordo com o diagnóstico e gravidade da apneia obstrutiva do sono



Legenda: AOS apneia obstrutiva do sono

A Tabela 3 mostra características da população estudada. Não houve diferença entre os grupos SEM e COM, em relação à distribuição dos participantes nos diferentes estágios da DRC. Houve maior prevalência de HAS, DM e dislipidemia, no grupo COM, mas não houve diferenças quanto ao tabagismo. O grupo COM apresentou maior prevalência de indivíduos com DAC, mas não houve diferença quanto à prevalência de AVC.

Tabela 3 - Características demográficas e clínicas dos indivíduos de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono

	Grupo Total (n=74)	Grupo sem AOS (n=23)	Grupo com AOS (n=51)	P
Idade (anos)	63,20 ± 9,25	60,96 ± 9,05	64,22 ± 9,25	0,160
Gênero (n;%)				
Masculino	41 (55%)	12 (52%)	29 (57%)	0,710
Feminino	33 (45%)	11 (48%)	22 (43%)	
Etiologia da DRC (n, %)				
HAS	30 (40%)	6 (26%)	24 (47%)	0,002
Diabetes Mellitus	22 (30%)	3 (13%)	19 (37%)	0,001
Glomerulonefrite crônica	2 (3%)	1 (4,5%)	1 (2%)	0,558
Doença policística	4 (5%)	1 (4,5%)	3 (6%)	0,787
Indeterminada / Outras	16 (22%)	12 (52%)	4 (8%)	0,000
DRC Estágios (n, %)				
3b	27 (36%)	9 (39%)	18 (35%)	0,750
4	47 (64%)	14 (61%)	33 (65%)	
Comorbidades (n;%)				
Diabetes mellitus	28 (38%)	4 (17%)	24 (47%)	0,020
HAS	67 (91%)	17 (74%)	50 (98%)	0,001
Dislipidemia	53 (72%)	12 (52%)	41 (80%)	0,010
Histórico Doença Cardiovascular (n;%)				
DAC	15 (20%)	1 (4%)	14 (28%)	0,030
AVC	9 (12%)	2 (9%)	7 (14%)	0,540
Tabagismo (n;%)				
Ativo ou ex-tabagista	36 (49%)	10 (43%)	26 (51%)	0,550

AOS: apneia obstrutiva do sono, DRC: doença renal crônica, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DAC: doença aterosclerótica coronariana, AVC: acidente vascular cerebral. Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. Variáveis categóricas expressas como valor absoluto e percentual. Valor p = grupo SEM vs grupo COM.

A tabela 4 mostra as variáveis laboratoriais, em relação à ausência ou presença da AOS. Não foram observadas diferenças significantes entre os grupos exceto para o HDL colesterol, que foi maior no grupo SEM, e para a glicose que foi maior no grupo COM. A função renal e a proteinúria foram semelhantes nos grupos SEM E COM (Tabela 4).

Tabela 4 – Variáveis laboratoriais de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono

	Grupo Total (n=74)	Grupo sem AOS (n=23)	Grupo com AOS (n=51)	P
Hemoglobina (g/dl)	12,65 ± 1,59	12,50 ± 1,51	12,72 ± 1,64	0,58
TFGe (ml/min/1,73m²)	27,6 (22,1 - 34,3)	25,1 (18,8 - 34,3)	28,3 (23,4 - 36,3)	0,25

Creatinina (mg/dl)	2,2 (1,8 - 2,6)	2,5 (1,8 - 2,8)	2,1 (1,7 - 2,5)	0,19
Ureia (mg/dl)	73,0 (53,0 - 87,0)	76,0 (53,0 - 86,0)	71,5 (52,0 - 92,0)	0,91
Glicose (mg/dl)	94,0 (87,0-115,2)	91,0 (85,0 – 94,0)	105,0 (91,0 – 120,0)	0,003
Ácido úrico (mg/dl)	7,3 (6,5 - 8,6)	7,0 (5,7 – 7,5)	7,4 (6,6 - 9,3)	0,35
Sódio (mEq/l)	140,22 ± 3,29	139,91 ± 2,79	140,37 ± 3,52	0,59
Potássio (mEq/l)	4,6 (4,2 - 5,1)	4,8 (4,2 - 5,3)	4,6 (4,1 - 5,0)	0,14
Cálcio (mg/dl)	9,6 (9,4 - 9,8)	9,5 (9,3 - 9,9)	9,6 (9,4 - 9,8)	0,65
Fósforo (mg/dl)	3,60 ± 0,71	3,60 ± 0,66	3,60 ± 0,74	0,99
Colesterol total (mg/dl)	179,0 (154,0 - 205,0)	192,0 (154,0 – 226,0)	175,5 (153,0 – 194,0)	0,16
HDL-colesterol (mg/dl)	45,0 (35,0 – 59,0)	59,0 (43,0 – 67,0)	41,5 (34,0 – 53,0)	0,005
LDL-colesterol (mg/dl)	89,0 (84,0 – 120,0)	103,0 (84,0 – 132,0)	97,5 (79,0 – 119,0)	0,54
Triglicerídeos (mg/dl)	141,0 (89,0 – 203,0)	118,0 (87,0 – 159,0)	153,0 (116,0 – 204,0)	0,08
Proteínas totais (g/dl)	7,53 ± 0,56	7,51 ± 0,56	7,54 ± 0,57	0,88
Albumina (g/dl)	4,38 ± 0,40	4,39 ± 0,37	4,38 ± 0,42	0,92
Vitamina D (ng/ml)	35,40 ± 12,33	36,88 ± 13,36	34,64 ± 11,88	0,51
PTH (pg/ml)	95,0 (62,0 – 153,0)	93,5 (73,7 – 185,5)	95,0 (56,0 – 134,0)	0,35
Proteinúria (mg/g)	387,1 (126,1-1122,6)	564,2 (141,7- 1471,6)	296,0 (118,0-911,9)	0,25

AOS: apneia obstrutiva do sono, TFGe: taxa de filtração glomerular estimada, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade, PTH: hormônio paratiroideano.

Nota: Variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Variáveis categóricas expressas como valor absoluto e percentual. Valor p = grupo SEM vs COM.

5.2 Avaliação da apneia obstrutiva do sono

Comparando-se os grupos SEM e COM, não foram observadas diferenças no tempo total de sono, no tempo de sono válido, no percentual de sono REM e na FC mínima registrada. A Sat Mín foi maior no grupo SEM e todos os demais parâmetros (IDR, IAH, IDO, T90 e número de dessaturações > 4%) foram maiores no grupo COM (Tabela 5).

Tabela 5 - Variáveis do relatório do estudo do sono de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono

	Grupo Total (n=74)	Grupo sem AOS (n=23)	Grupo com AOS (n=51)	P
Tempo de sono (min)	335,09 ± 70,50	318,39 ± 72,44	342,63 ± 69,01	0,170
Tempo de sono válido (min)	317,55 ± 82,89	305,39 ± 86,37	323,04 ± 81,54	0,400
Período de sono REM (%)	21,41 ± 9,01	19,82 ± 8,28	22,13 ± 9,31	0,320
IDR (eventos/h)	12,9 (7,7 - 20,7)	5,7 (3,7 - 8,3)	18,1 (12,3 - 26,3)	0,000
IAH (eventos/h)	9,1 (3,3 - 19,4)	2,4 (0,2 - 3,2)	15,6 (8,8 - 22,6)	<0,001
IDO (eventos/h)	4,2 (1,3 - 13,4)	0,7 (0,2 - 1,6)	9,2 (3,9 - 16,0)	<0,001
Saturação mínima O ₂ (%)	87,5 (84,0 - 91,0)	91,0 (89,0 - 93,0)	85,0 (78,0 - 88,0)	0,000
Tempo saturação O ₂ < 90 % (min)	1,0 (0,0 - 6,0)	0,0 (0,0-0,0)	3,0 (0,3 - 13,0)	0,000
Nº dessaturações O ₂ > 4%	20,5 (7,0 - 66,0)	3,0 (1,0 - 8,0)	48,0 (19,0 - 77,0)	0,000
FC mínima (bpm)	46,0 (40,0 - 51,0)	46,0 (40,0 - 54,0)	45,5 (40,5 - 51,0)	0,970

AOS: apneia obstrutiva do sono, REM: *rapid eyes movements* (movimento rápido dos olhos), IDR: índice de distúrbios respiratórios, IAH: índice apneia-hipopneia, IDO: índice de dessaturação de oxigênio, FC: frequência cardíaca, bpm: batimentos por minuto. Nota: variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Valor p = grupo SEM vs COM.

5.3 Características antropométricas

Na avaliação antropométrica o IMC, a circunferência do pescoço e a CAP foram maiores no grupo COM. Na avaliação por sexo, não houve diferença para o IMC entre homens e mulheres, entretanto a circunferência do pescoço e a CAP foram maiores no sexo masculino (Tabela 6).

Tabela 6 - Parâmetros de avaliação antropométrica de acordo com o sexo e a presença de apneia obstrutiva do sono

	Grupo Total (n=74)	Grupo SEM (n=23)	Grupo COM (n=51)	P	P*	P**
IMC (Kg/m²)	27,5 (23,3 - 30,0)	23,0 (20,8 - 26,9)	29,3 (25,0 - 31,3)	0,002		
Feminino		23,0 (21,0 - 27,0)*	28,5 (24,0 - 31,0)**	0,046	1,00	0,755
Masculino		23,0 (20,5 - 28,5)*	30,0 (27,0 - 32,0)**	0,002		
Circunferência do pescoço (cm)	37,5 (34,0 - 41,0)	35,0 (33,0 - 37,6)	39,0 (36,0 - 42,0)	0,011		
Feminino		33,0 (31,0 - 35,0)*	35,1 (34,0 - 37,0)**	0,148	0,003	0,000

Masculino		36,4 (34,6 – 39,8)*	42,0 (39,9 – 44,0)**	0,000		
Circunferência ajustada do pescoço (cm)	43,5 (40,2 – 47,8)	39,0 (37,0 – 42,0)	45,0 (42,4 – 48,3)	0,000		
Feminino		37,0 (35,0 – 41,3)*	42,1 (40,2 – 44,0)**	0,016	0,025	0,000
Masculino		41,2 (38,3 – 46,0)*	48,0 (45,5 – 50,5)**	0,000		

IMC: índice de massa corporal

Nota: Variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Valor p = grupo SEM vs grupo COM; p* feminino vs masculino no grupo SEM; p** feminino vs masculino no grupo COM.

Houve correlação positiva e significativa entre os índices da AOS e os três parâmetros antropométricos avaliados. Após ajuste para idade, gênero e TFG_e, essas associações permaneceram significativas, exceto entre o IDO e a circunferência do pescoço (Tabela 7).

Tabela 7 - Correlações dos parâmetros antropométricos com os índices da apneia obstrutiva do sono (IAH, IDR e IDO)

Parâmetros antropométricos	IAH				IDR				IDO			
	r	P	r*	p*	r	p	r*	p*	r	P	r*	p*
Índice de massa corporal (kg/m²)	0,44	0,000	0,32	0,007	0,37	0,001	0,28	0,018	0,38	0,001	0,25	0,042
Circunferência pescoço (cm)	0,44	0,000	0,33	0,006	0,39	0,001	0,26	0,031	0,34	0,004	0,22	0,064
Circunferência ajustada do pescoço (cm)	0,50	0,000	0,36	0,003	0,42	0,000	0,29	0,015	0,43	0,000	0,28	0,022

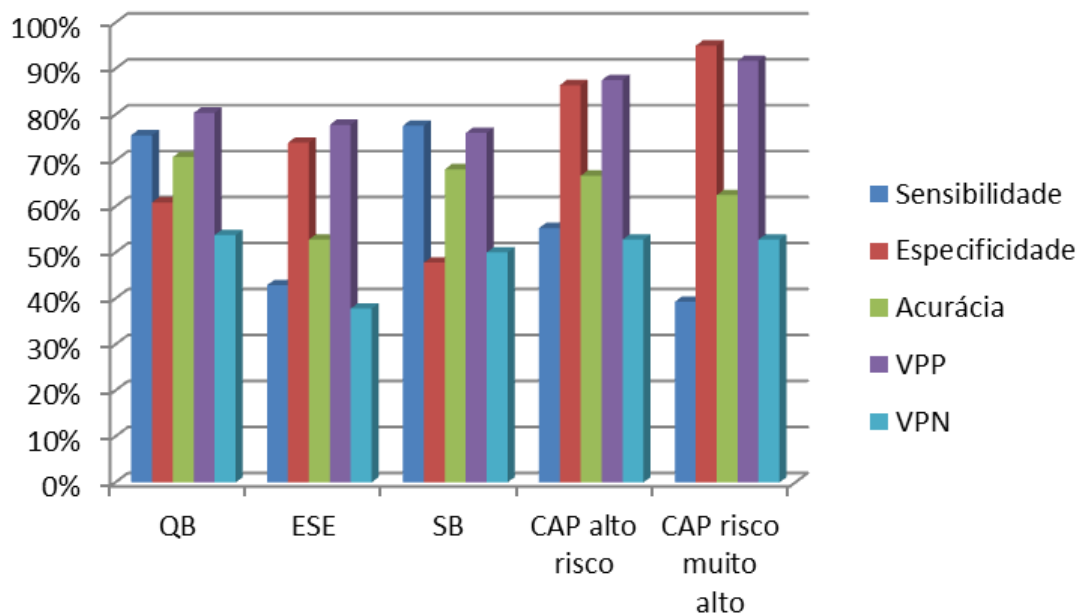
IAH: índice apneia-hipopneia, IDR: índice de distúrbios respiratórios, IDO: índice de dessaturação de oxigênio; *Após ajuste para idade, gênero e TFG_e.

5.4 Análise dos métodos de *screening* da apneia obstrutiva do sono

A avaliação dos testes diagnósticos de investigação da presença da AOS (questionários e CAP) mostrou que o QSB apresentou a maior sensibilidade na detecção da AOS (77,6%), seguido do QB. O QB apresentou a maior acurácia (70,8%), o maior VPN (53,8%), um bom VPP e uma especificidade intermediária. A ESE teve uma boa especificidade e um bom VPP, porém baixa sensibilidade e o menor VPN (37,8%). A CAP foi dividida em duas categorias: CAP alto risco (CAP

AR) e CAP risco muito alto (CAP RMA). A CAP AR apresentou boa especificidade e bom VPP, mas sensibilidade, acurácia e VPN intermediários. A CAP RMA apresentou a melhor especificidade (95,0%) e o maior VPP (91,7%), porém a acurácia e VPN foram intermediários e apresentou a menor sensibilidade (39,3%) (Figura 7).

Figura 7 – Avaliação dos testes diagnósticos de investigação da AOS (questionários e circunferência ajustada do pescoço)



Legenda: QB: questionário de Berlin, ESE: escala de sonolência de *Epworth*, QSB: questionário *STOP-BANG*, CAP: circunferência ajustada do pescoço, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo.

A relação entre os diferentes instrumentos de *screening* da AOS e o risco de AOS foi avaliada pelo OR. A CAP acima de 43 (inclui a CAP AR e a CAP RMA) traduziu um risco significativamente maior, seguida do QB e do QSB. A relação entre a ESE e o risco do indivíduo ter AOS não foi significativa. A tabela 8 mostra o desempenho dos testes diagnósticos, no rastreamento da AOS.

Tabela 8 - Avaliação dos testes diagnósticos de investigação da apneia obstrutiva do sono

	QB	ESE	QSB	CAP alto risco	CAP risco muito alto
Sensibilidade	76%	43%	78%	55%	39%
Especificidade	61%	74%	48%	86%	95%
Acurácia	71%	53%	68%	67%	63%
VPP	80%	78%	76%	88%	92%
VPN	54%	38%	50%	53%	53%
Odds ratio (IC 95%)	4,796 (1,66 – 13,85)	2,125 (0,71 – 6,32)	3,167 (1,10 – 9,12)	8,941 (2,62 – 30,54)	

QB: questionário de Berlin, ESE: escala de sonolência de *Epworth*, QSB: questionário *STOP-BANG*, CAP: circunferência ajustada do pescoço, VPP: valor preditivo positivo, VPN: valor preditivo negativo, IC: intervalo de confiança.

5.5 Análise eletrocardiográfica

Foram realizados 74 ECGs. Destes apenas 29 (39%) foram normais, sendo 12 (41%) no grupo SEM e 17 (59%) no grupo COM ($p = 0,124$). Em 72 ECGs (97,2%) o ritmo cardíaco era sinusal. Um ECG (1,4%) apresentava *flutter* atrial, no grupo SEM, e um ECG (1,4%) apresentava FA, no grupo COM.

Sinais de sobrecarga atrial esquerda (SAE) estavam presentes em 20 ECGs, sendo 3 (15%) no grupo SEM e 17 (85%) no grupo COM ($p = 0,076$). Critérios de HVE foram observados em 23 ECGs (32%), sendo 7 (30%), no grupo SEM e 16 (70%), no grupo COM ($p = 0,936$). Os sinais sugestivos de sobrecarga ventricular direita (SVD) foram encontrados em 14 ECGs, sendo 6 (43%) no grupo SEM e 8 (57%), no grupo COM ($p = 0,290$).

As variáveis PR Máx, Disp PR e P Máx, foram maiores no grupo COM. Não houve diferença entre os grupos SEM e COM, para os parâmetros eletrocardiográficos: QRS, PR, QTc, QT Máx, Disp QT e Disp P. (Tabela 9).

Tabela 9 - Variáveis do eletrocardiograma de acordo com a presença ou ausência de apneia obstrutiva do sono

	Grupo Total (n=74)	Grupo sem AOS (n=23)	Grupo com AOS (n=51)	P
QRS (ms)	93,5 (86,0 - 107,0)	93,0 (87,0 - 107,0)	95,0 (85,0 - 108,0)	0,910
PR (ms)	167,0 (155,0 - 193,0)	160,0 (155,0 - 170,0)	178,5 (153,0 - 193,0)	0,120

QTc (ms)	426,0 (410,0 - 450,0)	428,0 (408,0 - 444,0)	426,0 (410,0 - 451,0)	0,920
PR máximo (ms)	190,0 (176,5 - 215,0)	185,0 (169,0 - 196,0)	200,0 (180,0 - 215,0)	0,040
Dispersão PR (ms)	30,0 (25,0 - 40,0)	26,0 (22,8 - 31,3)	35,0 (25,0 - 45,0)	0,012
QT máximo (ms)	470,0 (445,0 - 510,0)	465,0 (450,0 - 507,0)	472,5 (445,0 - 512,5)	0,800
Dispersão QT (ms)	45,0 (35,0 - 55,0)	40,0 (29,0 - 50,0)	45,0 (35,0 - 60,0)	0,110
P Máxima (ms)	150,0 (140,0 - 168,8)	145,0 (138,8 - 151,3)	157,5 (145,0 - 170,0)	0,008
Dispersão de P (ms)	45,0 (35,0 - 50,0)	35,0 (25,0 - 50,0)	45,0 (35,0 - 50,0)	0,796

AOS: apneia obstrutiva do sono; ms: milissegundos.

Nota: variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Valor p = grupo SEM vs grupo COM.

Os índices IDR, IAH e IDO se associaram de forma positiva com a onda P Máx e com a Disp P, mesmo após ajustes para idade, sexo e TFGe. As demais variáveis eletrocardiográficas não se correlacionaram com esses índices. Da mesma forma, não houve associação entre a Sat Mín e o T90 e nenhuma variável eletrocardiográfica. (Tabela 10).

Tabela 10 – Correlação entre o índice apneia-hipopneia, índice de distúrbios respiratórios e o índice de dessaturação de oxigênio e parâmetros eletrocardiográficos

Variável do ECG	IAH				IDR				IDO			
	R	p	r*	p*	R	P	r*	p*	r	p	r*	p*
P Máx	0,312	0,008	0,333	0,005	0,311	0,008	0,296	0,013	0,233	0,049	0,327	0,006
Disp P	0,118	0,324	0,261	0,030	0,101	0,401	0,249	0,039	0,107	0,373	0,286	0,017

ECG: eletrocardiograma, IAH: índice apneia-hipopneia, IDR: índice de distúrbios respiratórios, IDO: índice de dessaturação de oxigênio, P Máx: onda P máxima, Disp P: dispersão da onda P. Nota: *Valor de r e de p após ajuste para idade, sexo e TFGe.

Na tabela 11 observa-se que nos pacientes com DRC nos estágios 3b e 4 e portadores de AOS, a chance de apresentar o intervalo PR aumentado e sobrecarga atrial esquerda ao ECG se associou com o IDO, independente da idade, sexo, IMC e TFGe.

Tabela 11 – Odds Ratio (95% IC) para chance de alterações eletrocardiográficas de acordo com o índice de dessaturação do oxigênio, nos indivíduos com doença renal crônica e apneia obstrutiva do sono

Alteração Eletrocardiográfica	Nº casos AOS (%)	Odds Ratio (IC 95%)	P	Odds Ratio (IC 95%)*	P*
Intervalo PR aumentado					
Não (n = 62)	42 (84%)	1,00		1,00	

Sim (n = 10)	8 (16%)	1,082 (1,014 – 1,156)	0,018	1,090 (1,005 – 1,182)	0,036
Sobrecarga atrial Esquerda					
Não (n = 52)	33 (66%)	1,00		1,00	
Sim (n = 20)	17 (34%)	1,061 (1,022 – 1,124)	0,044	1,101 (1,007 - 1,2014)	0,034

AOS: apneia obstrutiva do sono, IC: intervalo de confiança.

Nota: variáveis expressas como valor absoluto e percentual ou variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). *Valor de p após ajuste para idade, sexo, IMC e TFGe

Comparando-se os pacientes nos estágios 3b e 4 da DRC, não houve diferença para as variáveis eletrocardiográficas, exceto para intervalo QT máx, que foi maior no estágio 4: 415 (400 – 431) vs 430 (418 – 453) ms, $p=0,025$. Não houve correlação entre os índices da AOS (IDR, IAH e IDO) e a TFGe.

5.6 Resultados da avaliação da pressão arterial no consultório e na MAPA

O estudo da pressão arterial no consultório mostrou que as medidas da PAS e da PP foram maiores no grupo COM, enquanto a PAD foi igual entre os grupos (Tabela 12).

Tabela 12 – Pressão arterial avaliada através da medida casual de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono

PA no consultório	Grupo Total (n=74)	Grupo sem AOS (n=23)	Grupo com AOS (n=51)	P
Medida Casual				
PAS (mmHg)	149,2 ± 22,1	139,6 ± 16,4	153,6 ± 23,1	0,010
PAD (mmHg)	81,6 ± 10,3	79,4 ± 8,6	82,6 ± 10,9	0,220
PP (mmHg)	67,7 ± 19,7	60,3 ± 15,0	71,0 ± 20,7	0,030

PA: pressão arterial, AOS: apneia obstrutiva do sono, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso. Nota: variáveis expressas como média ± desvio padrão.

Houve correlação positiva entre as medidas casuais da PAS e o IAH ($r = 0,253$, $p = 0,030$) e entre a PP e o IAH ($r = 0,260$, $p = 0,025$). Essas correlações permaneceram significantes mesmo após ajustes para idade, sexo e TFGe: PAS e IAH ($r = 0,254$, $p = 0,038$) e PP e IAH ($r = 0,255$, $p = 0,038$). Não houve associação

entre a PAS e a PP com os demais índices da AOS, bem como entre a PAD e os índices da AOS.

Na MAPA, a PAS e a PP foram maiores no grupo COM, em todos os períodos (24h, vigília e sono). A medida da PAS matinal também foi maior no grupo COM. Não houve diferença entre os grupos, para a PAD na MAPA, em nenhum período (Tabela 13)

Tabela 13 – Pressão arterial avaliada através da monitorização ambulatorial da pressão arterial de acordo com a presença de apneia obstrutiva do sono

PA ambulatorial	Grupo Total (n=64)	Grupo sem AOS (n=19)	Grupo com AOS (n=45)	P
MAPA (24h)				
PAS (mmHg)	127,5 (116,5 – 143,5)	123,0 (109,0 – 126,0)	130,0 (119,0 – 156,0)	0,006
PAD (mmHg)	71,0 (65,5 – 79,0)	67,0 (65,0 – 75,0)	73,0 (66,0 – 81,0)	0,240
PP (mmHg)	55,7 (49,0 -68,0)	50,5 (43,0 – 60,0)	57,0 (52,3 – 69,4)	0,020
MAPA (Vigília)				
PAS (mmHg)	129,0 (118,0 – 148,0)	125,0 (109,0 – 129,0)	132,0 (122,0 – 153,0)	0,010
PAD (mmHg)	71,0 (66,0 – 81,0)	69,0 (66,0 – 78,0)	74,0 (67,0 – 82,0)	0,290
PP (mmHg)	56,0 (48,2 – 68,0)	50,8 (45,3 – 60,0)	57,0 (51,6 – 69,6)	0,020
MAPA (Sono)				
PAS (mmHg)	124,5 (111,5 – 146,0)	112,0 (107,0 – 125,0)	132,0 (116,0 – 154,0)	0,004
PAD (mmHg)	66,0 (61,0 – 74,0)	63,0 (60,0 – 67,0)	68,0 (62,0 – 78,0)	0,080
PP (mmHg)	57,0 (49,0 – 69,9)	48,9 (45,0 – 63,0)	59,0 (52,5 – 72,1)	0,005
MAPA (Matinal)				
PAS (mmHg)	131,0 (120,0 – 156,0)	123,0 (111,5 – 141,0)	137,8 (125,0 – 161,0)	0,020
PAD (mmHg)	74,0 (69,0 – 86,0)	72,0 (67,0 – 82,0)	77,0 (70,0 – 86,0)	0,210

PA: pressão arterial, AOS: apneia obstrutiva do sono, MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso.

Nota: variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

Valor p= grupo SEM vs COM

A tabela 14 mostra as correlações entre as medidas pressóricas na MAPA e os índices da AOS. Houve correlação positiva entre a PAS em todos os períodos (24h, vigília e sono) e os índices da AOS, exceto entre o IDO e a PAS no sono. Após ajustes para idade, sexo e TFGe essa correlação permaneceu inalterada. Não houve associação entre a PAD e os índices da AOS, em quaisquer períodos. Entretanto,

após ajustes para idade, sexo e TFG_e, essa associação se tornou positiva. A PP se associou de forma positiva com o IAH em todos os períodos e com o IDR no sono; porém não permaneceu após ajustes para idade, sexo e TFG_e. No período matinal, houve correlação positiva entre a PAS e todos os índices da AOS, mesmo após ajustes para idade, sexo e TFG_e. Para a PAD, apenas após ajustes para idade, sexo e TFG_e essa associação se tornou positiva (Tabela 14).

Tabela 14 - Correlações dos parâmetros de gravidade da apneia obstrutiva do sono (IAH, IDR e IDO) com as variáveis obtidas da monitorização ambulatorial da pressão arterial

Variáveis Pressóricas	IAH				IDR				IDO			
	r	p	r*	p*	r	p	r*	p*	r	p	r*	p*
Período de 24h												
PAS (mmHg)	0,38	0,002	0,34	0,01	0,33	0,007	0,29	0,03	0,30	0,02	0,28	0,03
PAD (mmHg)	0,16	0,20	0,38	0,003	0,16	0,20	0,35	0,006	0,14	0,27	0,40	0,002
PP (mmHg)	0,31	0,01	0,25	0,06	0,24	0,06	0,19	0,14	0,24	0,06	0,16	0,24
Vigília												
PAS (mmHg)	0,37	0,002	0,35	0,007	0,33	0,009	0,29	0,024	0,30	0,02	0,30	0,023
PAD (mmHg)	0,17	0,19	0,37	0,004	0,17	0,19	0,34	0,008	0,15	0,25	0,39	0,002
PP (mmHg)	0,32	0,01	0,26	0,05	0,24	0,06	0,20	0,13	0,25	0,05	0,17	0,20
Sono												
PAS (mmHg)	0,32	0,01	0,29	0,027	0,28	0,03	0,25	0,06	0,24	0,06	0,21	0,12
PAD (mmHg)	0,13	0,30	0,35	0,007	0,14	0,28	0,34	0,01	0,09	0,48	0,32	0,013
PP (mmHg)	0,33	0,01	0,20	0,134	0,27	0,03	0,15	0,26	0,24	0,06	0,10	0,47
Período Matinal												
PAS (mmHg)	0,35	0,01	0,33	0,012	0,29	0,03	0,30	0,025	0,27	0,04	0,27	0,041
PAD (mmHg)	0,15	0,25	0,30	0,026	0,13	0,31	0,29	0,033	0,10	0,45	0,32	0,018

IAH: índice apneia-hipopneia, IDR: índice de distúrbios respiratórios, IDO: índice de dessaturação de oxigênio, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso. Nota: valores de r* e p* após ajuste para idade, sexo e TFG_e.

Com relação as formas de apresentação da HAS comparando-se os grupos SEM e COM, observa-se uma prevalência aumentada de pacientes com HAS sustentada e noturna no grupo COM. Para a HAS não controlada, mascarada e HAS do jaleco branco, não houve diferença entre os grupos. Também não houve diferença entre os grupos com relação à presença ou ausência do DPN (*dipper vs non-dippers*) (Tabela 15).

Tabela 15 – Prevalência das diferentes formas de apresentação da HAS de acordo com a ausência ou presença da apneia obstrutiva do sono

	Grupo Total (n=63)	Grupo sem AOS (n=19)	Grupo com AOS (n=45)	P
HAS mascarada (n; %)				
Não	58 (91%)	19 (100%)	39 (87%)	0,095
Sim	6 (9%)	0 (0%)	6 (13%)	
HAS do jaleco branco (n; %)				
Não	42 (66%)	10 (53%)	32 (71%)	0,155
Sim	22 (34%)	9 (47%)	13 (29%)	
HAS sustentada (n; %)				
Não	44 (69%)	17 (89%)	27 (60%)	0,020
Sim	20 (31%)	2 (11%)	18 (40%)	
HAS noturna (n; %)				
Não	39 (61%)	17 (89%)	22 (49%)	0,002
Sim	25 (39%)	2 (11%)	23 (51%)	

AOS: apneia obstrutiva do sono, HAS: hipertensão arterial sistêmica.

Nota: Variáveis expressas como valor absoluto e percentual. Valor p= grupo SEM vs COM

A tabela 16 expressa, através do OR, a chance de ter alguma das formas de apresentação da HAS de acordo com a ausência ou presença da AOS. Os indivíduos do grupo COM tiveram chance significativamente maior de apresentar HAS sustentada, HAS noturna e H Resist, mesmo após ajuste para idade, sexo e TFG_e.

Tabela 16 – *Odds Ratio* para chance de manifestar alguma das diferentes formas de apresentação da hipertensão arterial sistêmica de acordo com a presença da apneia obstrutiva do sono

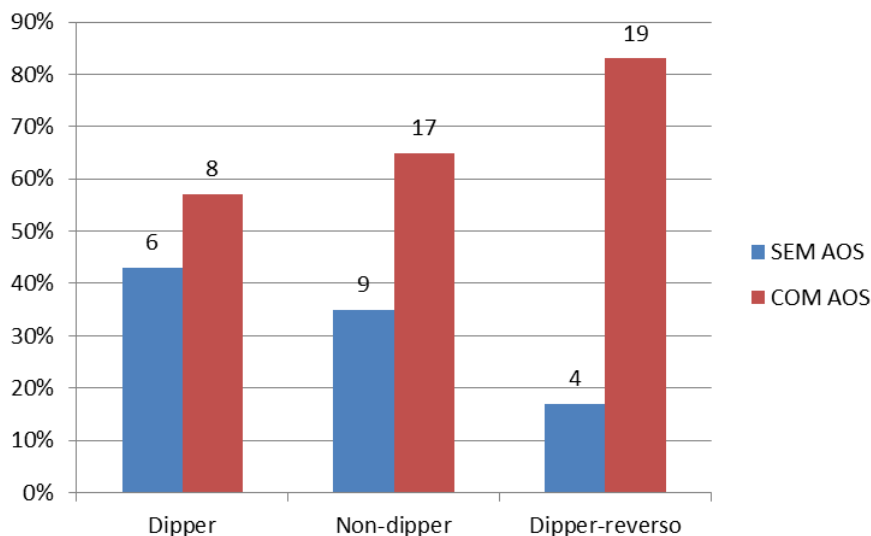
Formas de apresentação da HAS	Grupo sem AOS (n=19)	Grupo com AOS (n=45)
HAS não controlada mascarada		
Nº casos (%)	0 (0%)	6 (13%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00	(0,0 -)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00	(0,0 -)
HAS jaleco branco		
Nº casos (%)	9 (47%)	13 (29%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00	0,451 (0,15 – 1,37)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00	0,424 (0,13 - 1,36)
HAS sustentada		
Nº casos (%)	2 (11%)	18 (40%)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00	5,667 (1,17 – 27,56)
<i>Odds ratio</i> (IC 95%)	1,00	5,276 (1,06 – 26,26)
HAS noturna		

Nº casos (%)	2 (11%)	23 (51%)
Odds ratio (IC 95%)	1,00	8,886 (1,84 – 43,03)
Odds ratio (IC 95%)	1,00	8,634 (1,73 – 43,01)
HAS resistente		
Nº casos (%)	6 (32%)	29 (57%)
Odds ratio (IC 95%)	1,00	3,735 (1,26 – 11,03)
Odds ratio (IC 95%)	1,00	5,347 (1,58 – 18,09)

HAS: hipertensão arterial sistêmica, AOS: apneia obstrutiva do sono, IC: intervalo interquartil
*Após ajuste para idade, sexo e TFGe.

A figura 8 mostra as diferentes categorias do DPN da PAS, distribuídas nos grupos SEM e COM. Embora não tenha havido diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$), observa-se que no grupo COM predominou a condição de *dipper-reverso* e que em ambos os grupos, o número de pacientes *non-dipper* foi maior do que o número de pacientes *dipper*.

Figura 8 – Categorias do descenso pressórico noturno conforme a presença da apneia obstrutiva do sono



AOS: apneia obstrutiva do sono.

Nota: Valor $p > 0,05$ para comparação dos grupos SEM vs COM.

Entre os 74 pacientes avaliados, a H Resist estava presente em 35 (47%). Nesses, a presença da AOS foi significativamente maior que a sua ausência (83% vs 17%; $p = 0,014$). Os indivíduos sem H Resist foram comparados aos indivíduos com. Não houve diferenças quanto à idade, sexo, estágio da DRC e tabagismo. Por outro lado, o IMC foi significativamente maior, assim como a prevalência de AOS e DM, entre os indivíduos com H Resist. (Tabela 17).

Tabela 17 – Características dos pacientes com hipertensão resistente

Características	Grupo sem H Resist (n=39)	Grupo com H Resist (n=35)	P
Gênero (n;%)			
Masculino	25 (64%)	16 (46%)	0,112
Feminino	14 (36%)	19 (54%)	
DRC Estágios (n, %)			
3b	17 (44%)	10 (29%)	0,180
4	22 (56%)	25 (71%)	
Comorbidades (n;%)			
Diabetes mellitus	8 (21%)	20 (57%)	0,001
Dislipidemia	27 (69%)	26 (74%)	0,630
AOS	22 (56%)	29 (83%)	0,014
Tabagismo (n;%)			
Ativo ou ex-tabagista	21 (54%)	15 (43%)	0,345
Gerais, função renal e rigidez arterial			
Idade (anos)	65,4 ± 8,8	65,5 ± 8,8	0,879
IMC (Kg/m ²)	25,0 (23,0 – 29,0)	30,0 (25,1 – 32,0)	0,001
TFGe (ml/min/1,73m ²)	29,5 (25,1 – 40,3)	25,0 (19,7 – 31,0)	0,352
Proteinúria (mg/g)	387,5 (123,5 – 1214,8)	506,0 (210,0 – 1485,0)	0,479
Pressão arterial e rigidez arterial			
PAS (mmHg)	139 ± 17	160 ± 22	0,000
PAD (mmHg)	80 ± 10	83 ± 11	0,219
PP (mmHg)	59 ± 12	77 ± 22	0,000
VOP (m/s)	9,6 (8,7 – 11,1)	9,3 (8,8 – 11,1)	0,595
Apneia Obstrutiva do Sono			
IAH (eventos/h)	7,0 (2,4 – 16,2)	12,5 (6,3 – 28,0)	0,063
IDR (eventos/h)	10,9 (5,9 – 19,5)	14,2 (9,6 – 28,6)	0,352
IDO (eventos/h)	2,6 (0,9 – 10,2)	5,0 (2,3 – 17,2)	0,162

H Resist: hipertensão resistente, DRC: doença renal crônica, IMC: índice de massa corporal, TFGe: taxa de filtração glomerular estimada, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso, VOP: velocidade da onda de pulso, IAH: índice apneia-hipopneia, IDR: índice de dessaturação de oxigênio.

Nota: variáveis expressas como valor absoluto e percentual ou média ± desvio padrão para variáveis com distribuição normal; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil)

Valor p= grupo sem H Resist vs grupo com H Resist.

O número de drogas anti-hipertensivas utilizadas foi menor no grupo SEM: 1,5 (1,0 - 3,0) vs 3,0 (2,0 – 4,0), p=0,000, mas não foi diferente entre nos estágios 3b e 4 da DRC: 2,0 (1,0 – 3,0) vs 3,0 (2,0 – 4,0), p=0,207. Houve correlação positiva entre o número de drogas anti-hipertensivas e os índices da AOS, mesmo após ajustes para idade, sexo, IMC e TFGe (Tabela 18). Não houve correlação entre o número de drogas anti-hipertensivas e a TFGe.

Tabela 18 – Correlação entre o número de drogas anti-hipertensivas e os índices da apneia obstrutivas do sono

	IAH				IDR				IDO			
	R	p	r*	p*	R	p	r*	p*	r	p	r*	p*
N° de drogas	0,400	0,000	0,307	0,010	0,338	0,003	0,270	0,025	0,382	0,001	0,289	0,016

IAH: índice apneia-hipopneia, IDR: índice de distúrbios respiratórios, IDO: índice de dessaturação de oxigênio. *Valores de r e p após ajuste para idade, sexo, IMC e TFGe.

5.7 Análise da velocidade da onda de pulso

A VOP não foi diferente entre os grupos SEM e COM ou entre os estágios da DRC, mas foi maior nos indivíduos com AOS moderada ou grave em comparação aos indivíduos sem AOS ou com AOS leve, além de ter sido maior nos indivíduos com idade > 70 anos, comparado aos indivíduos com idade < 70 anos (Tabela 19).

A VOP se associou com a idade ($r=0,450$, $p=0,003$), mas não com a TFGe, com os índices da AOS ou com as medidas da PA no consultório ou na MAPA. Não houve correlação entre a VOP e os índices da AOS (Tabela 20).

Avaliando-se a população em grupos de acordo com a ausência ($VOP \leq 10$ m/s) ou presença ($VOP > 10$ m/s) de rigidez arterial, não houve diferença na distribuição desses grupos entre os estágios da DRC ou entre os grupos SEM e COM. Contudo, a rigidez arterial foi maior nos indivíduos com AOS moderada e grave, comparados aos indivíduos sem AOS ou com AOS leve ($p = 0,013$).

Não houve diferença entre os grupos sem e com rigidez arterial com relação aos parâmetros eletrocardiográficos.

Quanto às formas de apresentação da HAS, a rigidez arterial foi mais frequente nos indivíduos com HAS do jaleco branco, HAS sustentada e HAS noturna (Tabela 21).

Tabela 19 – Velocidade da onda de pulso em relação à presença e gravidade da apneia obstrutiva do sono, estágio da DRC e idade

Parâmetro / Categoria	Grupo sem AOS (n=12)	Grupo com AOS (n=29)	P
VOP (m/s)	9,6 (9,1 – 10,2)	9,6 (8,7 – 12,5)	0,72
	Grupo SEM ou AOS leve (n=26)	AOS moderada ou grave (n=15)	P
VOP (m/s)	9,2 (8,4 – 10,2)	10,8 (9,0 – 13,2)	0,021
	Estágio 3b (n=14)	Estágio 4 (n=27)	P
VOP (m/s)	9,5 (8,4 – 10,6)	9,6 (8,8 – 12,8)	0,24
	Idade < 70 anos (n=25)	Idade > 70 anos (n=16)	P
VOP (m/s)	9,0 (8,3 – 10,4)	10,6 (9,7 – 13,7)	0,009

AOS: apneia obstrutiva do sono, VOP: velocidade da onda de pulso

Nota: variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil).

Valor p= comparação entre os respectivos grupos.

Tabela 20 – Correlação entre a velocidade da onda de pulso e os índices da apneia obstrutiva do sono

Marcador de rigidez arterial	IAH		IDR		IDO	
	r	P	r	p	R	P
VOP	0,21	0,19	0,15	0,35	0,13	0,40

IAH: índice apneia-hipopneia, IDR: índice de distúrbios respiratórios, IDO: índice de dessaturação do oxigênio, VOP: velocidade da onda de pulso

Tabela 21 – Prevalência das formas de apresentação da HAS conforme a presença de rigidez arterial

	Sem rigidez arterial	Com rigidez arterial	P
HAS não controlada mascarada (n; %)	(n=22)	(n=15)	
Não	22 (100%)	13 (87%)	0,078
Sim	0 (0%)	2 (13%)	
HAS jaleco branco (n;%)	(n=22)	(n=15)	
Não	11 (50%)	13 (87%)	0,022
Sim	11 (50%)	2 (13%)	
HAS sustentada (n; %)	(n=22)	(n=15)	
Não	19 (86%)	7 (47%)	0,009
Sim	3 (14%)	8 (53%)	
HAS noturna (n;%)	(n=22)	(n=15)	
Não	20 (91%)	5 (33%)	0,000
Sim	2 (9%)	10 (67%)	

HAS resistente (n;%)	(n=24)	(n=17)	
Não	12 (50%)	11 (65%)	0,350
Sim	12 (50%)	6 (35%)	

HAS: hipertensão arterial sistêmica

Nota: variáveis expressas como valor absoluto e percentual

5.8 Análise dos desfechos

Dos 74 pacientes que participaram do estudo, um faleceu por acidente de trânsito após a V3. Os 73 pacientes restantes foram acompanhados por um período médio de 24 (18 – 28) meses e foram divididos em três grupos: sem desfechos (n=60), com desfechos cardiovasculares (n=6) e com desfechos renais (n=7).

Os desfechos cardiovasculares foram: IAM (1), angioplastia coronariana (PTCA) com colocação de *stent* farmacológico (1), AVC (3) e AIT (1). Os sete pacientes com desfechos renais iniciaram a TRS durante o período de acompanhamento. Dois pacientes apresentaram um segundo desfecho: o paciente que apresentou AIT evoluiu para DRCT sete meses após o evento CV; e 1 paciente que evoluiu para DRCT apresentou IAM alguns dias após o início da TRS.

Conforme apresentado na Tabela 22, aqueles que apresentaram desfechos CV eram mais idosos e predominou o sexo masculino, o oposto ocorreu com os que apresentaram desfechos renais. Todos os desfechos ocorreram em pacientes no estágio 4. Entretanto, não houve diferença entre os grupos quanto à prevalência de HAS, DM, dislipidemia ou história prévia de DCV. Não houve diferença entre os grupos com desfecho CV e renal em relação ao tabagismo. Todos os que apresentaram desfecho CV eram portadores de AOS moderada a grave. Ao contrário, no grupo com desfecho renal a maioria (57%) não apresentava AOS ou apresentava AOS leve (43%).

Tabela 22 – Característica dos indivíduos conforme desfechos cardiovasculares ou renais

	Sem desfecho (n=60)	Desfecho CV (n=6)	Desfecho renal (n=7)	P	P*	P**	P***
Idade (anos)	63,0 ± 9,0	67,0 ± 9,0	56,0 ± 11,0	0,057	0,065	0,251	0,028
Gênero (n;%)							
Masculino	34 (57%)	5 (83%)	1 (14%)	0,035	0,013	0,143	0,024
Feminino	26 (43%)	1 (17%)	6 (86%)				
DRC Estágios (n, %)							
3b	27 (45%)	0 (0%)	0 (0%)	0,010	-	0,05	0,033
4	33 (55%)	6 (100%)	7 (100%)				
Comorbidades (n;%)							
Diabetes mellitus	21 (35%)	3 (50%)	4 (57%)	0,433	0,797	0,540	0,282
HAS	53 (88%)	6 (100%)	7 (100%)	0,432	-	0,405	0,365
Dislipidemia	45 (75%)	2 (33%)	6 (86%)	0,066	0,053	0,024	0,413
Histórico de DCV (n;%)							
Não	46 (77%)	3 (50%)	2 (29%)	0,017	0,429	0,268	0,012
Sim	14 (23%)	3 (50%)	5 (71%)				
Tabagismo (n;%)							
Ativo ou ex-tabagista	33 (55%)	2 (33%)	0 (0%)	0,017	0,097*	0,455	0,008
AOS							
Sem	18 (30%)	0 (0%)	4 (57%)	0,082	0,026*	0,093	0,101
Com	42 (70%)	6 (100%)	3 (43%)				
Gravidade da AOS							
Ausente ou leve	37 (62%)	3 (50%)	7 (100%)	0,100	0,033*	0,442	0,038
Moderada ou grave	23 (38%)	3 (50%)	0 (0%)				

CV: cardiovascular, DRC: doença renal crônica, HAS: hipertensão arterial sistêmica, DCV: doença cardiovascular, AOS: apneia obstrutiva do sono. Nota: variáveis expressas como valor absoluto e percentual ou variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão. Nota: Valor de p para comparação entre os 3 grupos. *Valor de p para desfecho CV vs renal.

Valor de p para Sem desfecho vs desfecho CV. *Valor de p para Sem desfecho vs desfecho renal.

Com relação às variáveis antropométricas, comparando-se os grupos sem desfecho, com desfecho CV e com desfecho renal, apenas a circunferência do pescoço foi maior no grupo com desfecho CV. Da mesma forma, a circunferência do pescoço foi significativamente maior no grupo com desfecho CV, comparado ao grupo com desfecho renal. Na comparação entre os grupos sem desfechos e com desfecho CV, não houve diferença para as variáveis antropométricas. O mesmo foi observado entre os grupos sem desfechos e com desfechos renais (Tabela 23).

Tabela 23 – Variáveis antropométricas e relação com desfechos

	Sem desfecho (n=60)	Desfecho CV (n=6)	Desfecho renal (n=7)	P	p*	P**	P***
IMC (Kg/m ²)	27,5 (23,8 - 30,0)	31,0 (24,5 - 32,0)	26,0 (21,0 - 30,0)	0,44	0,60	0,55	0,85
Circunferência do pescoço (cm)	37,2 (34,0 - 41,0)	43,3 (37,8 - 44,6)	35,0 (31,0 - 40,0)	0,03	0,02	0,19	0,45
Circunferência ajustada do pescoço (cm)	43,0 (40,5 - 47,3)	47,3 (38,0 - 51,6)	42,0 (37,0 - 47,0)	0,13	0,15	0,11	0,66

CV: cardiovascular, IMC: índice de massa corporal.

Nota: variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Valor de p, para comparação entre os 3 grupos. *Valor de p entre grupo com desfecho cardiovascular vs desfecho renal. **Valor de p para grupo sem desfecho vs desfecho CV. ***Valor de p para grupo sem desfecho vs desfecho renal.

Quanto ao perfil laboratorial (Tabela 24), na comparação entre os grupos (sem desfecho, desfecho CV e desfecho renal), aqueles com desfecho renal apresentaram menor TFGe e valores significativamente mais altos de ureia, fósforo, HDL-col e proteinúria. O grupo com desfecho CV apresentou ácido úrico mais elevado. Comparando-se apenas os grupos com desfecho CV e renal, somente as diferenças entre HDL-col, fósforo e proteinúria foram significantes.

Tabela 24 – Variáveis laboratoriais conforme a ausência ou presença de desfechos

	Sem desfecho (n=60)	Desfecho CV (n=7)	Desfecho renal (n=6)	P	p*
TFGe (ml/min/1,73m ²)	28,6 (23,9 - 37,0)	24,7 (20,7 - 29,6)	19,0 (17,5 - 23,4)	0,007	1,0
Creatinina (mg/dl)	2,0 (1,8 - 2,5)	2,5 (2,0 - 2,9)	2,6 (2,3 - 3,0)	0,160	1,0
Ureia (mg/dl)	65,5 (49,8 - 86,0)	93,0 (84,8 - 106,0)	97,0 (77,0 - 120,0)	0,001	1,0
Hemoglobina (g/dl)	12,7 ± 1,6	13,7 ± 1,9	11,7 ± 1,9	0,082	0,08
Glicose (mg/dl)	93,0 (87,0-114,3)	117,5 (93,8 - 164,8)	107,0 (82,0 - 141,0)	0,325	1,0
Ácido úrico (mg/dl)	7,1 (6,4 - 7,9)	10,0 (7,9 - 10,7)	7,2 (5,5 - 8,9)	0,008	0,069
Sódio (mEq/l)	140,5 ± 3,2	140,2 ± 2,9	139,9 ± 2,5	0,942	1,0
Potássio (mEq/l)	4,0 (4,0 - 5,0)	4,5 (4,0 - 5,0)	5,0 (4,0 - 5,0)	0,595	1,0
Cálcio (mg/dl)	10,0 (9,0 - 10,0)	10,0 (9,0 - 11,0)	10,0 (9,0 - 10,0)	0,376	1,0
Fósforo (mg/dl)	3,5 ± 0,6	3,5 ± 0,5	4,5 ± 0,5	0,001	0,015
Col total (mg/dl)	179,5 (154,3 - 207,3)	181,5 (165,8 - 209,8)	198,0 (176,0 - 248,0)	0,138	1,0
HDL-col (mg/dl)	46,5 (35,0 - 59,8)	37,0 (33,5 - 42,0)	65,0 (41,0 - 98,0)	0,012	0,014

LDL-col (mg/dl)	97,5 (84,3 – 120,0)	108,0 (98,5 – 141,3)	105,0 (84,0 – 135,0)	0,261	1,0
Triglicerídeos (mg/dl)	140,5 (95,7 – 203,0)	156,5 (87,0 – 210,3)	135,0 (77,0 – 254,0)	0,999	1,0
Proteinúria (mg/g)	348,0 (119,5-753,5)	267,5 (168,0- 323,0)	2484,0 (1303,5-3395,5)	0,005	0,013

CV: cardiovascular, TFGe: taxa de filtração glomerular estimada, Col: colesterol, HDL: lipoproteína de alta densidade, LDL: lipoproteína de baixa densidade.

Nota: variáveis com distribuição normal expressas como média ± desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). *Valor de p para desfecho CV vs renal.

No estudo do sono, comparando-se os três grupos (sem desfecho, com desfecho CV e com desfecho renal), o IDR e o IDO foram significativamente maiores no grupo com desfecho CV. Comparando-se apenas os grupos com desfecho CV e com desfecho renal, os índices IDR e IAH foram significativamente maiores no grupo com desfecho CV. Não houve diferença para as variáveis do estudo do sono, entre os grupos sem desfecho e com desfecho CV. Por outro lado, o IDO foi significativamente menor no grupo com desfecho renal, comparado ao grupo sem desfechos (Tabela 25).

Tabela 25 – Comparação dos grupos conforme desfechos e os índices da apneia obstrutiva do sono

	Sem desfecho (n=60)	Desfecho CV (n=6)	Desfecho renal (n=7)	P	p*	P**	P***
T de sono (min)	334,8 ± 67,0	340,2 ± 72,9	356,0 ± 99,8	0,94	1,0	0,83	0,40
T sono válido (min)	318,2 ± 73,8	317,5 ± 113,2	354,4 ± 99,8	0,65	1,0	0,98	0,21
T sono REM (%)	21,9 ± 9,0	24,0 ± 9,2	15,0 ± 8,4	0,37	0,27	0,47	0,05
IDR (eventos/h)	13,4 (7,7 - 22,5)	17,7 (12,0 – 37,6)	9,9 (1,6 - 12,3)	0,04	0,03	0,19	0,12
IAH (eventos/h)	9,1 (3,2 - 21,0)	17,0 (10,9 - 37,0)	4,2 (0,0 - 12,1)	0,14	0,03	0,19	0,45
IDO (eventos/h)	4,6 (1,8 – 14,0)	12,0 (1,0 - 29,2)	2,1 (0,2 - 3,9)	0,03	0,29	0,55	0,03
Sat. mínima O₂ (%)	87,0 (82,3 - 90,8)	86,5 (77,3 - 90,3)	90,0 (85,0 - 95,0)	0,46	0,59	0,70	0,41
T90 (min)	1,0 (0,0 -6,0)	0,0 (0,0-0,0)	3,0 (0,3 - 13,0)	0,39	0,29	0,60	0,50
Nº dessaturação O₂ > 4%	22,0 (7,3 – 66,0)	74,0 (5,5 - 90,3)	12,0 (1,0 - 18,0)	0,13	0,29	0,60	0,14
FC mínima (bpm)	45,0 (40,0 – 51,0)	47,0 (44,5 - 56,0)	47,5 (38,5 - 57,0)	0,33	1,0	0,30	0,73

CV: cardiovascular, T: tempo, REM: rapid eyes movements, IDR: índice de distúrbios respiratórios, IAH: índice apneia-hipopneia, IDO: índice de dessaturação do oxigênio, Sat: saturação, O₂: oxigênio, T90: tempo de saturação O₂ < 90%, Nº: número, FC: frequência cardíaca, bpm: batimentos por minuto.

Nota: variáveis com distribuição normal expressas como média \pm desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). Valor de p, para comparação entre os 3 grupos. *Valor de p entre grupo com desfecho cardiovascular vs desfecho renal. **Valor de p para grupo sem desfecho vs desfecho CV. ***Valor de p para grupo sem desfecho vs desfecho renal.

Na comparação entre os grupos sem vs com desfecho, os parâmetros eletrocardiográficos: intervalo PR, PR Máx, P Máx e Disp P foram maiores no grupo com desfecho CV, enquanto o intervalo QT Máx foi maior no grupo com desfecho renal. Comparando-se os grupos com desfecho CV vs desfecho renal, apenas o intervalo PR foi maior no grupo com desfecho CV. Não houve diferença para as variáveis eletrocardiográficas entre os grupos sem desfecho e com desfecho CV. Por outro lado, o intervalo PR foi significativamente menor no grupo com desfecho renal, comparado ao grupo sem desfechos (Tabela 26).

Tabela 26 – Variáveis eletrocardiográficas conforme a ausência ou presença de desfechos

Variáveis do ECG (em ms)	Sem desfecho (n=60)	Desfecho CV (n=6)	Desfecho renal (n=7)	P	P*	P**	P***
Complexo QRS	91,5 (82,8 - 103,3)	96,5 (93,8 – 108,3)	95,0 (87,3 – 104,0)	0,98	0,59	0,19	0,97
Intervalo PR	169,0 (154,5 - 192,3)	202,5 (181,5 – 268,3)	153,5 (128,5 – 157,0)	0,00	<0,01	0,19	0,04
Intervalo QTc	422,0 (405,8 - 440,0)	435,5 (410,0 – 488,8)	428,0 (417,8 – 464,8)	0,31	1,0	0,75	0,91
PR Máx	190,0 (175,0 – 210,0)	230,0 (206,8 – 289,5)	177,5 (158,8 – 282,8)	0,02	0,08	0,19	0,21
Disp PR	30,0 (22,3 – 41,3)	35,0 (22,8 – 48,8)	30,5 (23,8 – 50,0)	0,85	1,0	0,59	0,75
QT Máx	465,0 (446,0 – 505,5)	447,5 (452,5 – 681,8)	477,5 (378,8 – 537,3)	0,01	1,0	0,56	0,34
Disp QT	40,0 (34,8 – 55,0)	57,5 (42,5 – 97,0)	37,5 (33,5 – 70,0)	0,02	1,0	0,86	0,89
P Máx	150,0 (140,0 – 165,0)	182,5 (150,0 – 191,3)	150,0 (141,3 – 160,0)	0,02	0,24	0,19	0,70
Disp P	42,5 (35,0 – 50,0)	50,0 (35,0 – 65,0)	45,0 (35,0 – 66,3)	0,13	1,0	0,55	0,55

ECG: eletrocardiograma; ms: milissegundo; CV: cardiovascular.

Nota: variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). *Valor de p para desfecho CV vs renal.

A tabela 27 mostra a chance de ocorrer desfecho CV de acordo com a presença de algumas alterações eletrocardiográficas. Indivíduos com intervalo PR aumentado apresentaram chance significativamente maior para desfechos

cardiovasculares, mesmo após ajuste para idade, sexo, TFGe e antecedentes de DAC ou AVC.

Tabela 27 – Odds Ratio de associação entre desfecho cardiovascular e alterações eletrocardiográficas

Alteração Eletrocardiográfica	Desfecho CV n (%)	Odds ratio (IC 95%)	P	Odds ratio (IC 95%)*	P*
Intervalo PR aumentado					
Não (n = 61)	3 (50%)	1,00		1,00	
Sim (n = 10)	3 (50%)	8,29 (1,39 – 49,24)	0,020	34,60 (1,41 – 851,53)	0,030
Complexo QRS aumentado					
Não (n = 68)	6 (100%)	1,00		1,00	
Sim (n = 5)	0 (0%)	0,00 (0,00 –)	0,999	0,00 (0,00 -)	0,999
Intervalo QTc aumentado					
Não (n = 62)	4 (67%)	1,00		1,00	
Sim (n = 11)	2 (33%)	3,22 (0,51 – 20,23)	0,212	4,13 (0,52 - 32,98)	0,181
Critérios de HVE					
Não (n = 51)	3 (50%)	1,00		1,00	
Sim (n = 22)	3 (50%)	2,53 (0,47 – 13,64)	0,281	2,62 (0,42 - 16,32)	0,303

CV: cardiovascular, IC: intervalo de confiança, HVE: hipertrofia ventricular esquerda.

Nota: * após ajuste para idade, sexo, TFGe e antecedentes de doença cardiovascular.

Na avaliação da PA, nota-se que não houve diferença quanto ao número de drogas anti-hipertensivas utilizadas nos grupos sem desfecho e com desfecho CV e renal (3,0 (1,8 – 3,3), 3,0 (2,5 – 4,0) e 3,0 (3,0 – 4,0), respectivamente; $p = 0,233$). Também não houve diferença entre os grupos quanto à medida casual da PA. Na MAPA, a PA diastólica matinal foi maior no grupo com desfecho CV (Tabela 28).

Tabela 28 – Avaliação das medidas da pressão arterial de acordo com a ausência ou ocorrência de desfechos

PA no consultório	Sem desfecho (n=60)	Desfecho CV (n=6)	Desfecho renal (n=7)	P	P*
Medida Casual					
PAS (mmHg)	150,2 ± 22,7	154,1 ± 16,2	137,3 ± 21,6	0,305	0,535
PAD (mmHg)	81,6 ± 10,3	84,8 ± 15,7	78,3 ± 5,6	0,544	0,820
PP (mmHg)	68,5 ± 18,8	69,3 ± 23,4	58,8 ± 25,9	0,467	1,0
PA ambulatorial					
	Sem desfecho (n=60)	Desfecho CV (n=6)	Desfecho renal (n=7)	P	P*
MAPA (24h)					

PAS (mmHg)	128,0 (116,0 – 143,0)	143,0 (116,8 – 176,8)	122,0 (107,0 – 178,0)	0,358	1,0
PAD (mmHg)	72,0 (65,0 – 79,5)	73,5 (65,3 – 88,0)	70,0 (64,0 – 75,0)	0,539	1,0
PP (mmHg)	56,0 (48,5 – 68,0)	54,0 (51,8 – 96,4)	54,0 (43,0 – 80,0)	0,409	1,0
MAPA (Vigília)					
PAS (mmHg)	129,5 (117,5 – 143,0)	142,0 (119,0 – 179,5)	125,0 (109,0 – 178,0)	0,362	1,0
PAD (mmHg)	71,5 (65,8 – 81,3)	74,0 (67,5 – 92,0)	71,0 (66,0 – 78,0)	0,512	0,992
PP (mmHg)	56,0 (48,0 – 68,0)	53,5 (51,8 – 95,5)	54,0 (44,0 – 78,3)	0,400	1,0
MAPA (Sono)					
PAS (mmHg)	124,5 (112,5 – 145,3)	149,0 (114,0 – 166,8)	116,0 (103,0 – 177,0)	0,431	1,0
PAD (mmHg)	66,5 (61,0 – 74,3)	69,0 (60,8 – 85,3)	65,0 (60,0 – 73,0)	0,679	1,0
PP (mmHg)	57,9 (47,5 – 69,5)	58,5 (51,8 – 99,3)	53,0 (42,0 – 86,3)	0,422	1,0
MAPA (Matinal)					
PAS (mmHg)	134,0 (120,0 – 155,5)	157,0 (122,5 – 206,0)	122,0 (112,0 – 149,0)	0,062	0,067
PAD (mmHg)	75,0 (69,5 – 85,5)	89,3 (67,3 – 119,0)	66,0 (64,0 – 73,0)	0,029	0,027

PA: pressão arterial, CV: cardiovascular, MAPA: monitorização ambulatorial da pressão arterial, PAS: pressão arterial sistólica, PAD: pressão arterial diastólica, PP: pressão de pulso.

Nota: variáveis com distribuição normal expressas como média \pm desvio padrão; variáveis com distribuição não normal expressas como mediana (intervalo interquartil). *Valor p para desfecho CV vs renal.

Comparando-se os grupos com desfecho CV e renal, não houve diferença quanto à prevalência das diferentes formas de apresentação da HAS (Tabela 29).

Tabela 29 – Prevalência das diferentes formas de apresentação da HAS de acordo com a ocorrência de desfecho cardiovascular ou renal

	Desfecho CV (n=6)	Desfecho renal (n=7)	P
HAS não controlada mascarada (n; %)			
Não	6 (100%)	5 (29%)	0,155
Sim	0 (0%)	2 (71%)	
HAS jaleco branco (n;%)			
Não	5 (83%)	6 (86%)	0,905
Sim	1 (17%)	1 (14%)	
HAS sustentada (n; %)			
Não	2 (33%)	6 (86%)	0,053
Sim	4 (67%)	1 (14%)	
HAS noturna (n;%)			
Não	3 (50%)	4 (57%)	0,797
Sim	3 (50%)	3 (43%)	
HAS resistente (n;%)			
Não	1 (17%)	2 (29%)	0,612
Sim	5 (83%)	5 (71%)	

CV: cardiovascular, HAS: hipertensão arterial sistêmica. Nota: variáveis expressas como valor absoluto e percentual.

6 DISCUSSÃO

6.1 Perfil da população

O presente estudo avaliou indivíduos com DRC nos estágios 3b e 4. A faixa de TFG_e escolhida (45 a 15 ml/min/1,73m²) se justifica pelo fato de que em amplas faixas de diminuição da função renal, ocorrem distintos graus de comprometimentos secundários à doença. A faixa escolhida apresenta uma população mais uniforme. Nos indivíduos com TFG_e acima de 45 ml/min/1,73m² a ocorrência de desfechos cardiovasculares e renais é menor. Por outro lado, aqueles com TFG_e inferior a 15 ml/min/1,73m² apresentam mais complicações da DRC e suas condições clínicas e desfechos dependem diretamente do tempo de tratamento especializado prévio. (161)(162)

Observamos alta prevalência da AOS na população estudada, entretanto sem diferença significativa entre os grupos SEM e COM quanto à função renal. Todos os pacientes estavam sob tratamento regular com equipe multiprofissional.

6.2 Diagnóstico da apneia obstrutiva do sono

Utilizamos neste estudo, um dispositivo portátil de monitorização domiciliar do sono, para estabelecer o diagnóstico e a gravidade da AOS. Apesar da PSG ser apontada como o “padrão ouro” para o diagnóstico da AOS, os dispositivos portáteis têm se mostrado ferramentas bastante úteis para essa finalidade, tanto na população geral quanto na DRC.(101)(104)

O dispositivo portátil utilizado permitiu a realização de um estudo domiciliar do sono tipo 3, caracterizado pela monitorização de quatro parâmetros, incluindo ventilação, pelo menos dois parâmetros biológicos de movimento respiratório ou movimento respiratório e fluxo aéreo, FC e oximetria de pulso, não sendo necessária a presença de um profissional treinado.(163)

Em 2010 o estudo SAVE, um dos maiores estudos sobre tratamento da AOS com CPAP e risco cardiovascular, consagrou o uso de dispositivos portáteis, em detrimento da PSG, pelo alto custo desta última, além de depender do maior preparo dos profissionais para elaboração do laudo, e a menor acessibilidade ao método. Os dispositivos portáteis se mostraram eficientes para identificar, com alto grau de precisão a AOS moderada a grave, sobretudo em populações com elevada probabilidade pré teste e demonstraram acurácia comparável à da PSG.(164) Os dispositivos portáteis com sensores PAT têm sido largamente utilizados para o diagnóstico da AOS, e foram validados após comparação dos seus resultados com a PSG. Uma meta-análise com 14 estudos e mais de 900 pacientes, encontrou forte correlação entre os índices da AOS obtidos pela monitorização domiciliar com sinal PAT e pela PSG: para IDR [0,879 (95% CI, 0,849-0,904; P < 0,001)]; IAH [0,893 (0,857-0,920; P < 0,001)] e IDO [0,942 (0,894-0,969; P < 0,001)].(152)

Nicholl et al testaram em pacientes com DRC e DRCT um dispositivo portátil de monitorização do sono, também validado por comparação à PSG. Encontraram uma sensibilidade e especificidade de 98% e 88% respectivamente para o IDR \geq 15 eventos/h e, 95% e 93% respectivamente para o IDR \geq 30 eventos/h, demonstrando que esse método tem grande acurácia no diagnóstico da apneia do sono.(101) Nesse mesmo estudo, foram testados para fins de validação, outros métodos de estratificação da AOS em portadores de DRC e DRCT. Avaliaram indivíduos com idade \geq 18 anos sendo 109 com DRC (TFGe < 60 ml/min/1,73 m²) e 63 pacientes com DRCT. Testaram o valor dos instrumentos de *screening* da AOS (QB, QSB, CAP AR e CAP RMA), frente ao IDR \geq 15 eventos/h e \geq 30 eventos/h. Observaram que o QB, o QSB e a CAP apresentaram alta sensibilidade e baixa especificidade, mostrando-se portanto, limitados para identificar pacientes com maior risco de AOS na DRC e DRCT. Ressaltaram entretanto, um elevado VPN, o que permitiria excluir a presença de AOS na população estudada evitando testes adicionais.(101)

Comparada ao presente estudo, a sensibilidade foi maior para o QB, QSB e CAP AR, no estudo de Nicholl et al.(101) A especificidade foi baixa em ambos os estudos para o QB, enquanto a CAP AR e a CAP RMA apresentaram especificidades muito altas, no presente estudo. Também o VPP foi maior para todos os instrumentos no presente estudo, ao contrário do VPN que foi maior no estudo de Nicholl et al.(101) Entretanto a acurácia desses instrumentos (QB, QSB, CAP AR e CAP RMA) foi semelhante em ambos os estudos.

No presente estudo a ESE apresentou um bom VPP (78%) e uma boa especificidade (74%), embora ambos mais baixos que os valores obtidos com as medidas da CAP (AR e RMA). Sua sensibilidade foi baixa (43%), o VPN foi o menor (37,8%), comparado aos demais instrumentos, e seu OR para avaliação de chance de apresentar AOS, na população estudada, não foi significativo.

Chiu et al investigaram a *performance* dos instrumentos de *screening* da AOS na população geral, avaliando 108 estudos que envolveram 47989 participantes. Encontraram os seguintes valores para a sensibilidade, especificidade e diagnostic odds ratio (DOR), do QB, QSB e ESE, respectivamente, conforme a gravidade da AOS:

- a) AOS leve: sensibilidade = 76%, 88% e 54%; especificidade = 59%, 42% e 65%; DOR = 4,30, 5,13 e 2,18.
- b) AOS moderada: sensibilidade = 77%, 90% e 47%; especificidade = 44%, 36% e 62%; DOR = 2,68, 5,05 e 1,45.
- c) AOS grave: sensibilidade = 84%, 93% e 58%; especificidade = 38%, 35% e 60%; DOR = 3,1, 6,5 e 2,1.(165)

Interessante observar que os valores do QB para sensibilidade e especificidade, na AOS leve, no estudo acima, foram muito semelhantes aos do presente estudo, levando a inferir que, na DRC estágios 3b e 4, a capacidade do QB como ferramenta de *screening* para a AOS equipara-se a da AOS leve, na população geral. Outra comparação inevitável: o OR da CAP ≥ 43 , na DRC estágios 3b e 4, no presente estudo, foi muito superior ao OR dos demais instrumentos, na mesma população. Além disso, também foi muito superior ao DOR observado por Chiu et al, para os mesmos instrumentos, na população geral, para qualquer grau de gravidade da AOS.(165)

Assim, os dados do presente estudo, sugerem que em pacientes com DRC (estágios 3b e 4), o QB apresenta boa sensibilidade e acurácia; entretanto a CAP AR e a CAP RMA apresentam ótima especificidade e elevado OR, sugerindo serem instrumentos valiosos na estratificação da AOS.

6.3 Prevalência da apneia obstrutiva do sono

De acordo com Huang et al, nos EUA, a prevalência global da AOS na população geral incluindo homens e mulheres assintomáticos é de 26%.(166)

Entretanto, um estudo de revisão de Franklin K et al mostrou uma tendência de aumento na prevalência da AOS, na população geral, e de mudança no perfil epidemiológico, com maior acometimento de mulheres, nos últimos anos.(98) Entre 1993 e 2013, a prevalência média da AOS na população geral foi de 22% (9 – 37%) em homens e 17% (4 – 50%) em mulheres. Quando avaliados apenas os estudos de 2008 a 2013, a prevalência média da AOS em homens e mulheres foi de 37% e 50%, respectivamente. Os autores sugeriram que esse aumento pode estar relacionado ao aumento da obesidade e ao envelhecimento da população.(98)

Bostanci et al também demonstraram a relação entre a AOS e o envelhecimento da população geral. Comparando indivíduos com idades $<$ ou \geq 65 anos, encontraram maior gravidade dos eventos de hipóxia intermitente noturna nos indivíduos mais idosos, independente do sexo, IMC e da circunferência do pescoço.(167)

No presente estudo, houve predomínio do sexo masculino (57%) no grupo COM, mas não houve diferença para o sexo, entre os grupos SEM e COM ($p > 0,05$). Também houve correlação positiva entre a idade e o IAH ($r = 0,262$, $p = 0,013$), bem como forte associação positiva entre o IMC e o IAH ($r = 0,443$, $p = 0,000$).

Apesar da prevalência da AOS na DRC ser considerada maior do que a da população geral, esse número ainda é impreciso.(17) Em um estudo de revisão, os autores encontraram valores distintos de acordo com a população estudada, a definição do distúrbio respiratório e o método diagnóstico utilizado. Dentre os artigos incluídos, apenas dois avaliaram pacientes com DRC não dependentes de TRS.(17) Nesses, a prevalência de apneia do sono variou de 41% (para TFG_e $<$ 60 ml/min/1,73 m², utilizando a PSG e o IDR \geq 15 eventos/h, para diagnóstico de AS)(133) a 65% (utilizando monitor portátil do sono e considerando a presença da AOS a partir do IAH \geq 5 eventos/h).(160) Neste último, a faixa etária, o IMC e prevalência da AOS foram semelhantes aos do presente estudo, porém a TFG_e dos participantes variou de 4 a 89 ml/min/1,73 m².(160)

Em outro estudo observacional prospectivo com 18 meses de acompanhamento, a prevalência de AOS foi de 28% em pacientes com DRC estágios 2 a 4. Entretanto a população estudada foi de indivíduos com alto risco de AOS no QB, utilizou a PSG e excluiu pacientes com IMC $>$ 27 kg/m².(15) No presente estudo a prevalência da AOS foi de 69% e não houve diferença entre os estágios da DRC.

6.4 Achados eletrocardiográficos

A avaliação das alterações eletrocardiográficas na DRC é frequente; entretanto na maioria das vezes, é realizada em portadores de DRCT, objetivando identificar marcadores eletrocardiográficos de risco para eventos cardiovasculares e morte súbita cardíaca (MSC). Da mesma forma, a análise das alterações eletrocardiográficas causadas pela AOS é frequente. Entretanto não encontramos nenhum estudo que avaliasse aspectos eletrocardiográficos e AOS em portadores de DRC na fase pré-diálise.

A ocorrência de MSC aumenta paralelamente com a diminuição da TFG, atingindo 60% das mortes na população em diálise.(84) Na DRC, arritmias cardíacas, distúrbios de condução e MSC ocorrem e/ou se agravam em decorrência de alterações eletrolíticas, depósito de ferro, hiperatividade simpática e inflamação, sendo que a presença de AOS e a perda da sensibilidade ou efetividade baroreflexa aumenta esse risco.(84) O ECG é eficaz na estratificação de risco de MSC, em pacientes em hemodiálise.(85) Entretanto, sua eficácia na DRC pré-diálise não é bem estabelecida.

No presente estudo, apenas o intervalo QTc foi maior nos pacientes do estágio 4 da DRC. Para as demais variáveis eletrocardiográficas não houve diferença entre os estágios da DRC. Também não houve correlação entre a TFG e as diversas variáveis eletrocardiográficas testadas.

Malik et al avaliaram o risco de mortalidade total e cardiovascular em cerca de 6500 indivíduos, analisando o intervalo QTc e a função renal. Os indivíduos com TFG < 60 ml/min/1,73m² e intervalo QTc aumentado apresentaram risco significativamente maior (1,6 e 2,1 vezes, respectivamente), para mortalidade total e cardiovascular. Os autores concluíram que em pacientes com DRC o ECG pode auxiliar na estratificação de risco.(168)

No presente estudo, apenas 39% dos 74 ECGs eram normais na avaliação inicial, dos quais 41%, nos pacientes do estágio 3b da DRC, e 59%, no estágio 4. De acordo com a presença da AOS, 41% dos ECGs normais ocorreram no grupo SEM, e 59%, no grupo COM. Entretanto, avaliando-se apenas os ECGs alterados, 67% ocorreram no estágio 4, da DRC, e 76% estavam presentes no grupo COM. Adicionalmente, os pacientes com AOS apresentaram maior comprometimento da

condução elétrica intra e inter atrial, traduzido pelo aumento da duração da onda P máxima e pelo aumento da duração e da dispersão do intervalo PR. Houve associação positiva entre todos os índices da AOS e a onda P Máx e a dispersão da onda P. Alterações da onda P (morfologia e/ou duração), têm sido consideradas marcadores de risco para FA e a prevalência de FA é duas a três vezes maior na DRC comparada à população geral.(87)(88)

Existe uma relação bidirecional entre DRC e FA, conforme demonstrado por Watanabe H et al, com mais de 35 mil participantes. O risco de FA aumentou diretamente com o declínio da função renal, enquanto a presença da FA contribuiu para a piora da função renal e desenvolvimento de proteinúria.(169)

A prevalência de FA na população do estudo CRIC (3267 participantes, TFG_e média: 43,6 ml/min/1,73m²) foi de 18%. O ECG, entretanto, identificou apenas 7% dos casos, enquanto os demais foram diagnosticados por relato próprio. Os principais fatores associados foram: idade, TFG_e < 45 ml/min/1,73m², raça negra, maior IMC, DM e história de DCV. Sexo, HAS, ácido úrico e PCR_{us} não se associaram com a FA.(170) No presente estudo, apenas 3% da população apresentou arritmia cardíaca na primeira avaliação (um caso de FA e um de *flutter* atrial). Apesar de uma distribuição semelhante ao estudo CRIC, de idade, gênero e história prévia de DCV, o IMC foi maior assim como a prevalência de DM. Outra característica encontrada no estudo CRIC foi a presença de insuficiência cardíaca congestiva em 10% da população, com maior OR para prevalência aumentada de FA [3,28 (2,47 - 4,36), P<0,001], enquanto a TFG < 45 ml/min/m², na análise multivariada, não se associou à FA. No presente estudo, não foram incluídos indivíduos com IC classes III e IV da *New York Heart Association*, e as alterações eletrocardiográficas também não se correlacionaram com a TFG_e.

Soliman et al avaliaram mais de 15000 indivíduos acompanhados por um tempo médio de 6,97 anos e, observaram maior prevalência de marcadores de risco eletrocardiográficos (duração da onda P máxima e intervalo PR) em indivíduos negros, comparados a brancos. Esses marcadores foram preditores independentes de FA e de AVC isquêmico na população estudada. Os autores destacaram as diferenças étnicas e a importância da pesquisa desses marcadores no ECG convencional.(171) No presente estudo, considerando as características demográficas da população brasileira, não houve distinção dos indivíduos por raça. Em portadores de AOS, busca-se identificar alterações eletrocardiográficas

características e suas relações com mecanismos fisiopatológicos. Através do eletrocardiograma de 24h, foi observada bradicardia progressiva durante os eventos de apneia, seguida por taquicardia abrupta, com o retorno do fluxo aéreo. Esse padrão foi atribuído à hipóxia e a um comprometimento do sistema nervoso autônomo. Posteriormente, verificou-se que o aumento da FC associado aos despertares noturnos, ocorria concomitantemente a aumentos da pré e pós carga cardíaca, ocasionando uma diminuição da oferta de oxigênio ao miocárdio, o que representa substrato para a ocorrência de eventos cardiovasculares, arritmias cardíacas e MSC.(172)

Estudo avaliando ECGs de 190 pacientes, predominantemente masculinos, com idade inferior a 60 anos e portadores de AOS (IAH > 10 eventos/h), mostrou maior prevalência de ondas S profundas nas derivações V5 e V6 (79%) e de hemibloqueio anterior esquerdo (71%).(173) No presente estudo, não houve diferença significativa quanto à presença de HVE, sinais de SAE, BRE de 3º grau, BRD de 3º grau ou hemibloqueio anterior esquerdo, entre os grupos SEM e COM. Por outro lado, a prevalência de sinais eletrocardiográficos sugestivos de SAE foi maior nos pacientes com AOS moderada a grave ($p = 0,025$). Encontramos também, o intervalo PR, a Disp PR e a onda P Máx significativamente maiores no grupo COM. Smith JH et al observaram tendência de prolongamento do intervalo PR e de encurtamento do intervalo QT, na dependência da presença e da gravidade do evento respiratório que precede o despertar. Sua amostra, entretanto, foi constituída por 20 indivíduos em investigação de distúrbio do sono, com média de idade de 42,8 anos, IMC > 35,1 Kg/m² e IDR de 51,8 eventos/h.

Gupta S et al demonstraram aumento na duração do complexo QRS correlacionado de forma positiva com o IAH e com a gravidade da AOS. Após ajustes para idade, sexo e fatores de risco cardiovasculares, essa associação permaneceu apenas para mulheres. Uma das hipóteses levantadas seria um septo interventricular anatomicamente menor nas mulheres, que em resposta ao estresse causado pelo aumento da pressão torácica negativa, tornar-se-ia mais susceptível à hipertrofia de sua parede.(174) No presente estudo, a chance dos indivíduos apresentarem intervalo PR aumentado e SAE, na presença de AOS, estava associada ao IDO, independente da idade, sexo, IMC e TFGGe. Adicionalmente, houve forte associação positiva entre os índices IDR, IAH e IDO e a onda P Máx e a Disp P, mesmo após ajustes para idade, sexo e TFGGe.

Em um estudo com 199 indivíduos portadores de AOS, foram observadas alterações na morfologia do complexo QRS, porém não afetando a sua duração. Os autores sugeriram que o efeito da hipóxia sobre o miocárdio resultou em remodelamento elétrico, com focos de deterioração da despolarização ventricular. Um achado interessante nesse estudo, foi a baixa frequência de HVE (7%), apesar da elevada prevalência de pacientes hipertensos, sobretudo nos portadores de AOS mais grave (84%). Por outro lado a presença de hipertrofia ventricular direita foi muito alta (96%) e houve tendência de desvio do eixo elétrico para a esquerda à medida que aumentava o IAH.(175) No presente estudo 32% dos ECGs apresentaram critérios de HVE, dos quais 70% estavam no grupo com AOS. Dentre os que apresentavam critérios de SVD, 57% estavam no grupo com AOS. Entretanto, o desvio do eixo elétrico para a esquerda e o bloqueio de ramo direito apresentaram baixa frequência. A diferença dos resultados encontrados, em relação ao estudo de Bacharova et al, pode ser consequência da alta prevalência de HAS (91%) e pelo fato de não terem sido incluídos pacientes com doença pulmonar crônica ou cardiopatias graves que pudessem ocasionar hipertensão arterial pulmonar e sobrecarga adicional de volume ou pressão, às cavidades cardíacas direitas.

Maeno et al também demonstraram que a gravidade da AOS pode causar distúrbio da condução atrial. Esse efeito entretanto foi relatado apenas em homens, e utilizando a medida da duração da onda P “filtrada” (*signal-averaged P-wave duration*), não sendo descrito para a duração da onda P, P máxima ou dispersão da onda P. Os autores observaram diminuição significativa da onda P, após um mês de tratamento com CPAP, em indivíduos com AOS moderada a grave.(176) Por sua vez, Rossi et al demonstraram que em indivíduos portadores de AOS, a suspensão do uso do CPAP por duas semanas se associou a um aumento do IAH e do intervalo QTc.(177) Diferentemente, Schlatzer et al compararam os efeitos do CPAP por seis meses, em 250 pacientes portadores de AOS, com IDO > 7,5 eventos/h e idades entre 45 – 75 anos. No eletrocardiograma, avaliaram entre outras: a duração das ondas P e P Máx, a duração dos intervalos QT, QTc e QT Máx, e as dispersões da onda P e do intervalo QT. Não houve diferenças nos parâmetros eletrocardiográficos entre os grupos, tanto no *baseline* quanto após o uso do CPAP, mesmo após ajustes para fatores de confundimento.(178)

Em resumo, no presente estudo foi observado um aumento do intervalo QTc, predominantemente nos pacientes do estágio 4 da DRC, não associado à presença da AOS ou à DCV prévia. Tal achado corrobora com estudos prévios, que associam um risco cardiovascular aumentado aos estágios mais avançados da DRC.(179)(180)(181)(168)

Adicionalmente, os achados mais característicos foram os aumentos do intervalo PR, da onda P máxima e da dispersão do intervalo PR, no grupo COM. A hipóxia intermitente noturna, resultante da AOS, deve ser um dos mecanismos responsáveis. A chance de desenvolver SAE e aumento do intervalo PR, associada ao IDO, no presente estudo, reforça essa impressão. A presença desses marcadores eletrocardiográficos pode significar risco aumentado de arritmias cardíacas e de AVC.

Apesar dos achados mencionados, ainda não estão bem estabelecidos os efeitos da pressão positiva, como abordagem terapêutica da AOS, no remodelamento elétrico cardíaco e redução de eventos relacionados.

6.5 Pressão arterial

Tanto a DRC como a AOS estão relacionadas à HAS, entretanto poucos estudos avaliaram concomitantemente os aspectos relativos à DRC, AOS e HAS. Os estudos disponíveis, têm em sua maioria, como foco principal, a H Resist. Na DRC, o comportamento da PA no consultório e na MAPA tem sido exaustivamente estudado, mas na AOS esses padrões não estão bem estabelecidos.

No presente estudo a PAS e a PP avaliadas no consultório, foram maiores no grupo COM e se associaram de forma positiva com o IAH, independente da idade, sexo e TFG_e. Du et al mostraram aumento da PAS, PAD e pressão arterial média (PAM) em pacientes com SAOS. Nos pacientes com SAOS e sonolência diurna excessiva a PAD e a PAM foram ainda mais elevadas e o risco de HAS foi 23% maior. Os autores concluíram que na SAOS a sonolência diurna excessiva é um fator de risco independente para HAS.(182) Na DRC entretanto, segundo os autores, a sonolência diurna excessiva é uma queixa comum, independentemente da presença de DRS.(136)

A AOS apresenta forte relação com a obesidade e ambas constituem fatores de risco para o desenvolvimento ou agravamento da HAS. Avaliar os efeitos da AOS sobre os níveis tensionais, sem a influência do IMC, é tarefa difícil. Na população chinesa isso tem sido possível devido à alta prevalência de DRS a despeito do IMC normal ou baixo. Isso se deve a características anatômicas crânio-faciais que predisõem à AOS.(183)

Ma et al avaliaram 56 indivíduos chineses com AOS: a HAS estava presente em 68%, dos quais 57% tinham HAS, na vigília, e 73%, no sono. Houve correlação entre o IAH e a PA apenas no sono. A prevalência de *dippers*, *non-dippers* e *dipper-reverso* foi de: 32,1%, 48,2% e 19,6%, respectivamente. O DPN diminuiu com o aumento da gravidade da AOS. Os pacientes *dippers* eram mais jovens, com menor IMC e menor IAH.(183)

No presente estudo, a MAPA revelou PAS e PP maiores no grupo COM, em todos os períodos, e permitiu identificar a associação positiva do IAH com a PAS e PP em todos os períodos. A alteração mais frequente relacionada ao DPN foi o *dipper-reverso*, tanto no grupo COM quanto no estágio 4 da DRC, e a frequência de pacientes *non-dipper* foi maior no grupo COM, mas não foi diferente entre os estágios da DRC.

A MAPA também foi fundamental para identificar uma prevalência aumentada de HAS sustentada e HAS noturna, no grupo COM. As prevalências da HAS do jaleco branco, HAS não controlada mascarada e HAS sustentada foram, respectivamente, de 34%, 9%, 31% e não foram diferentes entre os estágios da DRC. No estudo CRIC, com 1492 participantes as prevalências para HAS do jaleco branco, mascarada e sustentada foram: 4,1%, 27,8% e 18,8%, respectivamente.(75) Embora a média de idade, a prevalência de HAS e o número de drogas anti-hipertensivas ($2,6 \pm 1,5$) tenha sido semelhante, a média da TFGe (46,1 ml/min/1,73 m²) e o IMC (31,5 Kg/m²) foram maiores do que os observados no presente estudo.

A AOS é uma importante causa secundária de H Resist e sua prevalência nessa população varia de 64% a 83%.(184) A gravidade da hipoxemia no período noturno, é um estímulo para a ativação do SRAA, ocasionando vasoconstrição e pior controle da PA.(19) Embora DRC, AOS e H Resist sejam condições independentes, seus mecanismos fisiopatológicos estão interligados, e portanto esta tríade pode coexistir, porém numa frequência ainda não conhecida.(19) No presente

estudo, a prevalência de H Resist foi de 47%, dos quais 83% apresentavam AOS, porém sem diferenças entre os estágios 3b e 4 da DRC.

Verdalles et al avaliaram 618 pacientes com HAS e DRC, nos estágios 1 a 4, encontrando H Resist em 13,3%. A prevalência da H Resist aumentou com a idade, o estágio da DRC e a albuminúria.(185) No estudo CRIC, a avaliação de pacientes hipertensos, com idade entre 21 – 74 anos e TFGe entre 20 – 70 ml/min/1,73 m², mostrou H Resist em 40,4%, dos quais 22,3%, 39,4% e 54,2%, respectivamente, conforme a TFGe (> 60, entre 30 – 60 e < 30 ml/min/1,73 m². A prevalência da H Resist se associou positivamente com IMC e PAS maiores.(186) No presente estudo o IMC, a PAS e a PP também foram significativamente maiores nos indivíduos com H Resist.

No presente estudo houve correlação entre o número de drogas anti-hipertensivas utilizadas e todos os parâmetros da AOS. Essa associação foi positiva para IDR, IAH, IDO e T90 e negativa para a Sat Mín. Estes dados sugerem que quanto mais frequentes os eventos de apneia-hipopneia e mais grave a hipóxia noturna, maior o número de drogas anti-hipertensivas necessárias para o controle da PA.

6.6 Rigidez arterial

A VOP é, potencialmente, um biomarcador precoce da aterosclerose, sinalizando comprometimento (rigidez) da parede dos vasos, antes da fase tardia, quando ocorre estreitamento da luz e as lesões se tornam angiograficamente visíveis. O aumento da resistência vascular periférica, associado a um aumento da rigidez de artérias elásticas centrais, representa uma característica do envelhecimento. Na prática clínica, isso tende a se traduzir pelo aumento da PAS (braquial e central) e da PP, bem como pelo aumento da VOP. O valor da VOP ≥ 10 m/s é considerado um limiar de risco CV.(187)

Estudo multicêntrico europeu, envolvendo mais de 16 mil indivíduos, estabeleceu valores de referência para a VOP em indivíduos saudáveis. Para indivíduos com idade ≥ 70 anos, o valor estabelecido foi de 10,6 m/s (8,0 – 14,6; no percentil 10 - 90).(188) No presente estudo, a VOP foi significativamente maior nos

indivíduos com idade ≥ 70 anos, cuja mediana foi de 10,6 m/s (8,3 – 18,0; no percentil 10 – 90).

Sugere-se que a rigidez arterial é uma complicação esperada em portadores de DRC, especialmente nos estágios mais avançados. A HVE, a HA sistólica isolada e o aumento da PP também são apontados como consequências da rigidez arterial.(189) No presente estudo, não houve correlação da VOP com a TFGe ou com a PA (inclusive a PP), tanto nas medidas do consultório quanto na MAPA. Também não houve relação entre a presença de rigidez arterial e critérios eletrocardiográficos de HVE ou SAE. Entretanto, a prevalência de pacientes com HAS do jaleco branco, HAS sustentada e HAS noturna foi maior nos indivíduos com rigidez arterial.

Lal et al avaliaram 30 pacientes não diabéticos, com DRC estágios 4 e 5 pré-diálise e encontraram valores significativamente maiores da VOP, comparados ao grupo controle, de indivíduos saudáveis [8,55 m/s (7,40 – 11,22) vs 7,21 m/s (6,37 – 8,52)].(190) A média de idade (37 ± 13 anos) e o valor da VOP no grupo com DRC foram inferiores aos valores encontrados no presente estudo: 9,5 (8,4 – 10,6) no estágio 3b e, 9,6 m/s (8,8 – 12,8) no estágio 4.

A rigidez arterial também tem sido demonstrada, em pacientes com AOS, mas ainda não está claro se isso ocorre independente da HAS. Jenner et al avaliaram 52 indivíduos hipertensos, com AOS, e encontraram um valor médio da VOP de $12,9 \pm 2,3$ m/s.(191) Entretanto são dados que não podem ser comparados com os achados do presente estudo uma vez que os pacientes eram mais novos, não eram portadores de DRC (TFGe = 81 ± 21 ml/min/1,73m²) e, o IAH era mais alto (34 ± 17 eventos/h). No presente estudo, apesar da VOP não ter sido diferente entre os grupos SEM e COM, e de não ter havido correlação entre a VOP e os índices da AOS, ainda assim ela foi maior em indivíduos com IAH ≥ 15 eventos/h, reforçando a ideia de que na AOS mais grave a rigidez arterial pode estar associada.

6.7 Desfechos

Durante o período de follow-up deste estudo, não ocorreram mortes por todas as causas ou cardiovasculares. A evolução para DRCT foi o desfecho mais

frequente, seguido dos eventos cardiovasculares adversos, 9,6% e 8,2% respectivamente.

Em 2004, pouco tempo após a padronização dos estágios da DRC, Keith DS et al acompanharam cerca de 28 mil indivíduos nos estágios 2, 3 e 4 da DRC por 5 anos. A mortalidade foi maior que a evolução para DRCT, em todos os estágios, correspondendo a: 19,5%, 24,3% e 45,7% vs 1,1%, 1,3%, 19,9%.(192)

Dez anos depois, Minutolo et al avaliaram a evolução de aproximadamente 30 mil indivíduos nos estágios 1 – 5 da DRC, não dependentes de TRS e sem acompanhamento por especialistas (apenas de médicos generalistas). Em sete anos, a mortalidade por todas as causas foi de 22% e evolução para DRCT foi de 1%. Comparado aos estágios 1 e 2, o risco de morte foi elevado nos estágios 3b-5 (0,66, 1,75 e 1,54 vezes maior), mas não no estágio 3a. Por sua vez, comparado aos estágios 1 e 2, o risco de evolução para DRCT foi muito alto nos estágios 3b-5 (HR: 11,0, 91,2 e 122,8), mas não no estágio 3a (1,44).(161) No presente estudo, 100% dos desfechos ocorreram em pacientes no estágio 4 da DRC. O HR para desfecho CV e renal, de acordo com a presença ou gravidade da AOS, estágio da DRC, presença de HAS resistente ou ausência de DPN não foi significante, possivelmente em função de um reduzido número de desfechos.

No estudo EPIRAN (*community-based study*), dados de 514 indivíduos com DRC nos estágios 3-5, coletados por mais de 3 anos, mostraram mortalidade de 37,5%, enquanto 11,3% evoluíram para DRCT. A principal causa de morte foi CV (30%), seguida de câncer (29%). Apenas 17% dos pacientes que morreram haviam sido encaminhados para o nefrologista após o estabelecimento da DRC. Os preditores de mortalidade foram: idade maior, história prévia de DCV e de neoplasias, mas não a TFGe. Os preditores de evolução para DRCT foram a idade menor, DM e menor TFGe.(7)

No presente estudo, não foram incluídos pacientes com neoplasias malignas. A idade e a prevalência de HAS, DM e dislipidemia foi igual entre os grupos sem desfecho e com desfecho CV ou renal. A história prévia de DCV (DAC ou AVC) e o tabagismo não foram diferentes entre os grupos com desfecho CV e renal, mas o sexo masculino foi predominante no grupo com desfecho CV, enquanto o sexo feminino foi predominante no grupo com desfecho renal. Todos os pacientes com desfecho CV tinham AOS, diferente do grupo com desfecho renal, onde 43% tinham AOS. Da mesma forma, houve diferença quanto à presença de AOS moderada a

grave, nos grupos com desfecho CV e renal (50% e 0% respectivamente). Idade, prevalência de HAS, DM, e história prévia de DM ou DCV (DAC ou AVC) não foram preditores de risco para desfechos CV ou renal, no presente estudo. E o fato de todos os pacientes estarem em acompanhamento com equipe multidisciplinar especializada, sugere ter contribuído para a reduzida ocorrência de desfechos CV ou renal, durante o período de acompanhamento.

O estudo ESADA avaliou 7700 indivíduos, com idades entre 18-80 anos, suspeitos de terem AOS. A média de idade foi de 52 ± 12 anos e 71% eram homens. A AOS grave (IAH ≥ 30 eventos/h) estava presente em 34% e a DRC em 6,1%, da população total. Os autores observaram as características dos grupos sem e com DRC e identificaram os seguintes fatores como preditores independentes da presença de DRC: idade avançada, sexo feminino, maior IMC, HAS, IC crônica e menor saturação mínima noturna de O₂. A saturação mínima de O₂ foi significativamente menor no grupo com DRC ($76,4\% \pm 11,2$ vs $81,3\% \pm 10,1$) e os autores concluíram que a hipóxia noturna grave pode desempenhar um papel importante como fator de risco para o desenvolvimento da DRC.(193)

No presente estudo, a saturação mínima no grupo total foi maior do que no estudo ESADA [87,5% (84,0 - 91,0)], mas significativamente menor no grupo COM [85,0% (78,8 – 88,0) vs 91,0% (89,0 – 93,0)]. O IDR e o IDO foram maiores no grupo com desfecho CV, comparado aos grupos sem desfecho e com desfecho renal. Comparando-se apenas os grupos com desfecho CV e renal, o IDR e o IAH foram maiores naqueles com desfecho CV. Esses dados sugerem que, na população estudada, a frequência de eventos de apneia/hipopneia e os eventos de hipóxia noturna estão mais relacionados com eventos cardiovasculares e não com a progressão da DRC.

O estudo SHARP propôs um novo modelo para o cálculo do risco CV e de progressão renal, desenvolvido a partir do acompanhamento de aproximadamente 10 mil indivíduos com DRC estágios 3b-5, DRCT e transplantados renais, por 5 anos. Observou que, comparado a indivíduos sem DCV prévia, indivíduos com evento CV não fatal prévio apresentavam risco três vezes maior de morte CV no 1º ano após o evento, 2,6 vezes maior, no 2º ano, e 1,5 vezes maior a partir do terceiro ano. Para novo evento ou morte CV, nos mesmos períodos, risco 4,3, 3,5 e 2,3 vezes maior. Adicionalmente, quanto mais avançada a DRC maior o risco CV. Comparado aos indivíduos no estágio 3b, após ajuste para covariáveis, o risco de

morte CV foi aproximadamente duas vezes maior, nos estágios 4 e 5, não dependentes de TRS, e 3 a 4 vezes, nos dependentes de TRS. Para desfechos renais, o maior preditor de risco de progressão da DRC foi o próprio estágio anterior da DRC. Comparado aos indivíduos no estágios 3b, os indivíduos do estágio 4 apresentaram risco 11 vezes maior de evoluírem para o estágio 5, além de risco 2,6 vezes maior de evoluírem para TRS no ano seguinte, ao invés de permanecerem no estágio 4.(162) Como limitações do modelo simulado de taxas de desfechos, os autores apontaram que o risco muda anualmente, devendo ser recalculado a partir da mudança da idade ou do status CV e renal. Além disso, a equação de risco foi desenvolvida a partir de indivíduos livres de DCV prévia e os resultados obtidos não devem ser extrapolados para uma parcela grande da população com DRC moderada a avançada, onde a DCV prévia é uma realidade. O presente estudo permitiu a inclusão de pacientes com DCV prévias, desde que estáveis. A ocorrência de desfecho CV ou renal não foi influenciada pela presença de DCV prévia, no presente estudo, durante o período de acompanhamento.

Avaliação de desfechos, no estudo CRIC, foi realizada em 1798 participantes com TFG_e < 30 ml/min/1,73m², por 5 anos. Os desfechos eram: 1º evento CV após atingir TFG_e < 30 ml/min/1,73m², evolução para DRCT e morte. O perfil inicial mostrou média da idade de 60 anos, sendo 45,8% mulheres, 46,2% negros, 16,7% hispânicos e 90% estavam sob cuidado de nefrologistas. A HAS estava presente em 95% e DM em 61%. Os indivíduos que evoluíram para DRCT (37,7%) eram mais jovens, maioria do sexo masculino, apresentavam menor TFG_e, menos DCV prévia e valores mais elevados de proteinúria e PA. As características dos indivíduos que tiveram como 1º desfecho um evento CV (25,3%) foram: mais idade, maior IMC, uso de maior número de anti-hipertensivos e maior prevalência de DM e DCV. Os que evoluíram para morte (9 %) tinham a maior média de idade, maior frequência de tabagismo e predominavam a raça negra e a etnia hispânica. Entre as características dos indivíduos que não apresentaram nenhum desfecho, estavam a menor média de PAS (120 mmHg) e menor proteinúria (0,2 g/dia). O tempo médio de acompanhamento foi de 5,5 (3,2 – 7,3) anos e o tempo médio até o 1º evento foi de 2,6 (1,1 – 4,7) anos. Após 1,8 anos a DRCT ultrapassou o evento CV como desfecho mais comum. Após o 1º evento (CV ou renal), a incidência do evento subsequente foi maior. Apesar da maioria evoluir para DRCT, as características iniciais diferiram, e pacientes mais velhos apresentaram maior chance de evento CV

antes da DRCT; os mais jovens apresentavam tendência de declínio mais rápido da função renal. Após análise multivariada, não houve diferenças para mortalidade, relacionadas com raça ou IMC. Os autores concluíram que na população estudada, a evolução para DRCT foi o 1º evento mais comum, mas que os riscos de evento CV e morte estavam inter-relacionados. Cada evento adverso aumentou o risco para um evento subsequente. Os resultados sugerem que uma abordagem integrada para prevenir DCV, DRCT e morte nesta população deve priorizar o controle da PA, redução da proteinúria e abolir o tabagismo.(53)

Assim como no estudo CRIC, acima citado, a evolução para DRCT foi o evento mais frequente seguido do evento CV, porém não houve mortes no período estudado. E em um período médio de 24 meses, dois pacientes tiveram um segundo desfecho, menos de 1 ano após o primeiro evento. Todos os desfechos ocorreram nos pacientes no estágio 4 da DRC. O sexo foi um fator diferencial significativo, predominando o sexo masculino entre os indivíduos que tiveram os desfechos cardiovasculares e o sexo feminino para os indivíduos que evoluíram para DRCT. Outro fator diferencial foi a presença da AOS. Todos os indivíduos com desfecho CV tinham AOS, enquanto a maioria (57%) dos indivíduos com desfecho renal não tinham AOS. Por outro lado, o IMC não foi diferente entre os grupos sem e com desfecho, e não foi preditor de risco para desfecho CV ou renal.

Poucos estudos avaliaram apropriadamente o papel do ECG como estratificação de risco na DRC. Deo et al avaliaram o papel do ECG de repouso como ferramenta de *screening* de risco de morte. Entre os 3939 participantes com TFGe < 70 ml/min/1,73m², e tempo médio de acompanhamento de 7,5 anos, ocorreram 6,5% mortes por causa CV e 6,1% mortes não cardiovasculares. As variáveis eletrocardiográficas que foram marcadores independentes de risco para morte CV: intervalo PR ≥ 200 ms (HR = 1,62), intervalo QTc ≥ 450 ms, em homens e ≥ 460 ms, em mulheres (HR = 1,72), intervalo QRS entre 100-119 ms (HR = 1,64) e ≥ 120 ms (HR = 1,75) e FC ≥ 90 bpm (HR = 2,35). Os autores concluíram que o ECG de repouso é útil para predizer eventos fatais em portadores de DRC. Após análise multivariada, tanto no modelo categórico quanto linear, o intervalo PR foi um marcador de risco independente para morte CV. A HVE estabelecida por critérios eletrocardiográficos, não se associou com nenhum desfecho.(194) No presente estudo, o intervalo PR, o PR Máx, a onda P Máx e a Disp QT foram maiores no grupo com desfecho CV. Quando comparados os grupos com desfecho CV e renal,

apenas o intervalo PR foi maior no grupo com desfecho CV. Na avaliação do risco de evento CV, o intervalo PR aumentado foi o marcador eletrocardiográfico independente para desfecho CV, após ajuste para idade, sexo, TFGe e DCV prévia. Os indivíduos com as variáveis: QRS aumentado, QTc aumentado e critérios de HVE não apresentaram risco aumentado para desfecho CV ou renal.

A principal contribuição do presente estudo é o olhar cuidadoso para a fase avançada da DRC, quando ocorrem os desfechos cardiovasculares e renal. Identificar marcadores de risco pode ser um passo para reduzir as complicações da DRC. A originalidade dos dados vem da utilização concomitante da investigação da AOS, do eletrocardiograma, da MAPA, da VOP e, sobretudo do acompanhamento rigoroso e avaliação dos desfechos. O estudo demonstrou que a mortalidade nesta população, em 24 meses, não foi o desfecho principal e sugere que a AOS pode ser um fator de risco a ser modificado, em portadores de DRC.

Como limitações, o número de pacientes estudado pode ser considerado relativamente pequeno. Contudo, tratando-se de uma população específica, com acesso a tratamento especializado para DRC, a elevada prevalência da AOS encontrada torna os resultados relevantes. Infelizmente, não foi possível avaliar a função endotelial e os marcadores inflamatórios, durante o período de acompanhamento. Tal avaliação poderia contribuir para estimar a gravidade e prognóstico dos pacientes que apresentaram desfechos. Por fim, o tempo de acompanhamento necessário para estudar a mortalidade por todas as causas e cardiovascular, nesta população, pode ser maior do que o empregado, neste estudo.

CONCLUSÃO

Os resultados do presente estudo, em pacientes com doença renal crônica nos estágios 3b e 4, sob tratamento multidisciplinar, mostraram que:

- a) A prevalência da AOS em portadores de DRC estágios 3b e 4 é alta;
- b) A circunferência ajustada do pescoço tem a maior especificidade e valor preditivo positivo, como instrumento de *screening* da AOS;
- c) Na presença da AOS, a duração do intervalo PR e da onda P está aumentada;
- d) A pressão arterial sistólica e a pressão de pulso se associam com a gravidade da AOS;
- e) A presença da AOS confere elevado risco para HAS resistente, sustentada e noturna;
- f) Os portadores de AOS moderada e grave apresentaram maior rigidez arterial;
- g) Não houve mortalidade cardiovascular ou por todas as causas, nessa população. Os desfechos renais e cardiovasculares não fatais foram os eventos mais frequentes;
- h) Todos os pacientes com desfechos cardiovasculares apresentaram AOS, diferentemente daqueles com desfecho renal.

REFERÊNCIAS

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, Li Z, Naicker S, Plattner B, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet* [Internet]. 2013 Jul 20 [cited 2014 Aug 1];382(9888):260–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23727169>
2. Xie Y, Bowe B, Xian H, Balasubramanian S, Al-Aly Z. Estimated GFR Trajectories of People Entering CKD Stage 4 and Subsequent Kidney Disease Outcomes and Mortality. *Am J Kidney Dis. United States*; 2016 Aug;68(2):219–28.
3. Mahmood U, Healy HG, Kark A, Cameron A, Wang Z, Abeysekera R, et al. Spectrum (characteristics) of patients with chronic kidney disease (CKD) with increasing age in a major metropolitan renal service. *BMC Nephrol. England*; 2017 Dec;18(1):372.
4. Tsai W-C, Wu H-Y, Peng Y-S, Ko M-J, Wu M-S, Hung K-Y, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2016;95(11):e3013. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=0005792-201603150-00021>
5. Marks A, Fluck N, Prescott GJ, Robertson LM, Simpson WG, Smith WCS, et al. Definitions of progression in chronic kidney disease--predictors and relationship to renal replacement therapy in a population cohort with a 6 year follow-up. *Nephrol Dial Transplant. England*; 2014 Feb;29(2):333–41.
6. Khalil A, Abdalrahim M. Knowledge, attitudes, and practices towards prevention and early detection of chronic kidney disease. *Int Nurs Rev. England*; 2014 Jun;61(2):237–45.
7. Ayav C, Beuscart J-B, Briancon S, Duhamel A, Frimat L, Kessler M. Competing risk of death and end-stage renal disease in incident chronic kidney disease (stages 3 to 5): the EPIRAN community-based study. *BMC Nephrol. England*; 2016 Nov;17(1):174.
8. Yuan J, Zou X-R, Han S-P, Cheng H, Wang L, Wang J-W, et al. Prevalence and risk factors for cardiovascular disease among chronic kidney disease patients: results from the Chinese cohort study of chronic kidney disease (C-STRIDE). *BMC Nephrol* [Internet]. *BMC Nephrology*; 2017;18(1):23. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0441-9>
9. Iimori S, Noda Y, Okado T, Naito S, Toda T, Chida Y, et al. Baseline characteristics and prevalence of cardiovascular disease in newly visiting or referred chronic kidney disease patients to nephrology centers in Japan: A prospective cohort study. *BMC Nephrol* [Internet]. *BMC Nephrology*; 2013;14(1):1. Available from: *BMC Nephrology*
10. Zamora E, Lupon J, Vila J, Urrutia A, de Antonio M, Sanz H, et al. Estimated glomerular filtration rate and prognosis in heart failure: value of the Modification

- of Diet in Renal Disease Study-4, chronic kidney disease epidemiology collaboration, and cockroft-gault formulas. *J Am Coll Cardiol. United States*; 2012 May;59(19):1709–15.
11. Ballo P, Chechi T, Spaziani G, Fibbi V, Conti D, Ferro G, et al. Prognostic comparison between creatinine-based glomerular filtration rate formulas for the prediction of 10-year outcome in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome treated by percutaneous coronary intervention. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care. England*; 2017 Mar;2048872617697452.
 12. Mok Y, Ballew SH, Matsushita K. Prognostic value of chronic kidney disease measures in patients with cardiac disease. *Circ J.* 2017;81(8):1075–84.
 13. Alexander N, Matsushita K, Sang Y, Ballew S, Mahmoodi BK, Astor BC, et al. Kidney Measures with Diabetes and Hypertension on Cardiovascular Disease: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Am J Nephrol [Internet]*. 2015 Jun 30 [cited 2015 Oct 8];41(4–5):409–17. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26139323>
 14. Weir MR. Recognizing the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Manag Care [Internet]*. 2011;17 Suppl 1(november):S396-402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22214474>
 15. Shanmugam G V, Abraham G, Mathew M, Ilangovan V, Mohapatra M, Singh T. Obstructive sleep apnea in non-dialysis chronic kidney disease patients. *Ren Fail [Internet]*. 2015;37(November):214–8. Available from: http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&CSC=Y&NEWS=N&PAGE=fulltext&D=emed13&AN=2015765800%5Cnhttp://sfx.ucl.ac.uk/sfx_local?sid=OVID:embase&id=pmid:&id=doi:10.3109/0886022X.2014.979730&issn=0886-022X&isbn=&volume=37&issue=2&spage=214&pages=214-218&date=20
 16. Millman RP, Kimmel PL, Shore ET, Wasserstein AG. Sleep apnea in hemodialysis patients: the lack of testosterone effect on its pathogenesis. *Nephron. Switzerland*; 1985;40(4):407–10.
 17. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship? *J Clin Sleep Med [Internet]*. 2015;(October). Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25845900>
 18. Cheungpasitporn W, Thongprayoon C, Gonzalez-Suarez ML, Srivali N, Ungprasert P, Kittanamongkolchai W, et al. The effects of short sleep duration on proteinuria and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant. England*; 2017 Jun;32(6):991–6.
 19. Aziz F, Chaudhary K. The triad of sleep apnea, hypertension, and chronic kidney disease: A spectrum of common pathology. *CardioRenal Med.* 2016;7(1):74–82.
 20. Gomes Bastos M, Bregman R, Mastroianni Kirsztajn G. doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. *Rev Assoc Med Bras.* 2010;56(2):248–53.

21. Anderson J, Glynn LG. Definition of chronic kidney disease and measurement of kidney function in original research papers: a review of the literature. *Nephrol Dial Transpl*. 2011;26:2793–8.
22. Qaseem A, Hopkins RH, Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Dec 17 [cited 2015 Oct 8];159(12):835–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24145991>
23. Stevens PE. Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2012 Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med* [Internet]. 2013 Jun 4 [cited 2015 Oct 9];158(11):825. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23732715>
24. Delanaye P, Glasscock RJ, Broe ME De. Epidemiology of chronic kidney disease : think (at least) twice ! 2017;10(3):370–4.
25. Glasscock RJ, Warnock DG, Delanaye P. The global burden of chronic kidney disease : estimates , variability and pitfalls. *Nat Publ Gr* [Internet]. Nature Publishing Group; 2016;13(2):104–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2016.163>
26. Saran R, Robinson B, Abbott KC, Agodoa LYC, Ayanian J, Bragg-Gresham J, et al. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. *Am J Kidney Dis* [Internet]. National Kidney Foundation, Inc.; 2017;69(3):A7–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.12.004>
27. Quiroga B, Arroyo D, de Arriba G. Present and Future in the Treatment of Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Res* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Jun 22];2015:801348. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4405221&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
28. Temgoua MN, Danwang C, Agbor VN, Noubiap JJ. Prevalence , incidence and associated mortality of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease in low- and middle-income countries : a protocol for a systematic review and meta-analysis. 2017;
29. de Oliveira RB, Lopes AA, Sesso R, de Campos LG, Mariani L, Lugon JR, et al. The chronic kidney disease outcomes and practice patterns study Brazil (CKDopps-Brazil): design, data and methodology. *J Bras Nefrol 'orgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Oct 9];36(1):96–101. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24676621>
30. Haynes R, Staplin N, Emberson J, Herrington WG, Tomson C, Agodoa L, et al. Evaluating the contribution of the cause of kidney disease to prognosis in CKD: results from the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2014 Jul [cited 2015 Oct 8];64(1):40–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4068325&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>

31. Rajapakse S, Shivanthan MC, Selvarajah M. Chronic kidney disease of unknown etiology in Sri Lanka. *Int J Occup Environ Health*. England; 2016 Jul;22(3):259–64.
32. Temimovic R, Rasic S, Muslimovic A. High Prevalence of Early Chronic Kidney Disease in High Risk Outpatients. *Mater Sociomed*. 2015;(April):79–82.
33. Johnson DW, Atai E, Chan M, Phoon RK, Scott C, Toussaint ND, et al. KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management. *Nephrology*. 2013;18:340–50.
34. Weir MR. Recognizing the link between chronic kidney disease and cardiovascular disease. *Am J Manag Care* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Oct 8];17 Suppl 1:S396-402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22214474>
35. Weiner DE, Tighiouart H, Amin MG, Stark PC, MacLeod B, Griffith JL, et al. Chronic kidney disease as a risk factor for cardiovascular disease and all-cause mortality: a pooled analysis of community-based studies. *J Am Soc Nephrol* [Internet]. 2004 May [cited 2015 Oct 8];15(5):1307–15. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15100371>
36. Jha V, Wang AY-M, Wang H. The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2012 Oct [cited 2015 Sep 9];27 Suppl 3:iii32-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23115140>
37. Alani H, Tamimi A, Tamimi N. Cardiovascular co-morbidity in chronic kidney disease: Current knowledge and future research needs. 2014; Available from: <http://www.wjgnet.com/2220-6124/full/v3/i4/156.htm>
38. Ninomiya T. Risk of stroke in kidney disease. *Contrib Nephrol* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Oct 8];179:58–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23652449>
39. Iwanaga Y. Renocardiovascular Biomarkers : from the Perspective of Managing Chronic Kidney Disease and Cardiovascular Disease. 2017;4(March).
40. Hui X, Matsushita K, Sang Y, Ballew SH, Fulop T, Coresh J. CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: interactions with age, sex, and race. *Am J Kidney Dis*. United States; 2013 Oct;62(4):691–702.
41. Narres M, Claessen H, Droste S, Kvitkina T, Koch M, Kuss O, et al. The incidence of end-stage renal disease in the diabetic (compared to the non-diabetic) population: A systematic review. *PLoS One*. 2016;11(1):1–28.
42. Collins AJ, Li S, Gilbertson DT, Liu J, Chen S-C, Herzog CA. Chronic kidney disease and cardiovascular disease in the Medicare population. *Kidney Int Suppl* [Internet]. 2003 Nov [cited 2015 Oct 8];(87):S24-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14531770>
43. Hanna EB, Chen AY, Roe MT, Wiviott SD, Fox CS, Saucedo JF.

- Characteristics and in-hospital outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and chronic kidney disease undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2011 Sep [cited 2015 Oct 8];4(9):1002–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21939940>
44. McNamara RL, Chung SC, Jernberg T, Holmes D, Roe M, Timmis A, et al. International comparisons of the management of patients with non-ST segment elevation acute myocardial infarction in the United Kingdom, Sweden, and the United States: The MINAP/NICOR, SWEDEHEART/RIKS-HIA, and ACTION Registry-GWTG/NCDR registries. *Int J Cardiol* [Internet]. 2014 Aug 1 [cited 2015 Sep 21];175(2):240–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4112832&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 45. Afsar B, Turkmen K, Covic A, Kanbay M. An update on coronary artery disease and chronic kidney disease. *Int J Nephrol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Oct 9];2014:767424. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3964836&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 46. Bashir A, Moody WE, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, Steeds RP. Coronary Artery Calcium Assessment in CKD: Utility in Cardiovascular Disease Risk Assessment and Treatment? *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2015 Jun [cited 2015 Oct 9];65(6):937–48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25754074>
 47. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Assessment of Cardiovascular Risk: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(July):2935–59.
 48. Drawz PE, Baraniuk S, Davis BR, Brown CD, Colon PJ, Cujjet AB, et al. Cardiovascular risk assessment: Addition of CKD and race to the Framingham equation. *Am Heart J*. 2012;164(6).
 49. Chen J, Budoff MJ, Reilly MP, Yang W, Rosas SE, Rahman M, Zhang X, Roy JA, Lustigova E, Nessel L, Ford V, Raj D, Porter AC, Soliman EZ, Wright JT, Wolf M, He J for the CI. Coronary Artery Calcification and Risk of Cardiovascular Disease and Death Among Patients With Chronic Kidney Disease. doi: *JAMA Cardiol*. 2017;2(6):635–643.
 50. Simão AF, Prêcoma DB, Andrade JP de, Correa Filho H, Saraiva JFK, Oliveira GMM de. I Cardiovascular Prevention Guideline of the Brazilian Society of Cardiology - Executive Summary. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2014;102(5):420–31. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0066-782X2014000500002&lng=en&nrm=iso&tlng=pt
 51. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37(29):2315–81.

52. Cedeño Mora S, Goicoechea M, Torres E, Verdalles Ú, Pérez de José A, Verde E, et al. Cardiovascular risk prediction in chronic kidney disease patients. *Nefrologia* [Internet]. 2017;7(3):293–300. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0211699516301540%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28495396>
53. Grams ME, Yang W, Rebholz CM, Wang X, Porter AC, Inker LA, et al. Risks of Adverse Events in Advanced CKD: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis*. 2016;1–10.
54. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human diseases. *Int J Biol Sci* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 May 13];9(10):1057–69. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3831119&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
55. Sharma J, Kapoor A, Muthu R, Prasad N, Sinha A, Khanna R, et al. Assessment of endothelial dysfunction in Asian Indian patients with chronic kidney disease and changes following renal transplantation. *Clin Transplant* [Internet]. 2014 Aug 8 [cited 2015 Oct 9];28(8):889–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24930933>
56. Silva D, Pais De Lacerda A. Proteína C reativa de alta sensibilidade como biomarcador de risco na doença coronária. *Rev Port Cardiol*. 2012;31(11):733–45.
57. Carrero JJ, Stenvinkel P. Persistent inflammation as a catalyst for other risk factors in chronic kidney disease: A hypothesis proposal. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(SUPPL. 1):49–55.
58. Yilmaz MI, Solak Y, Saglam M, Cayci T, Acikel C, Unal HU, et al. The relationship between IL-10 levels and cardiovascular events in patients with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(7):1207–16.
59. Peyster E, Chen J, Feldman HI, Go AS, Gupta J, Mitra N, et al. Inflammation and Arterial Stiffness in Chronic Kidney Disease: Findings From the CRIC Study. *Am J Hypertens*. United States; 2017 Apr;30(4):400–8.
60. Gungor O, Unal HU, Guclu A, Gezer M, Eyiletlen T, Guzel FB, et al. IL-33 and ST2 levels in chronic kidney disease: Associations with inflammation, vascular abnormalities, cardiovascular events, and survival. *PLoS One*. 2017;12(6):1–14.
61. Judd E, Calhoun DA. Management of Hypertension in CKD: Beyond the Guidelines. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Oct 8];22(2):116–22. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4445132&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
62. Horowitz B, Miskulin D, Zager P. Epidemiology of Hypertension in CKD. *Adv Chronic Kidney Dis* [Internet]. 2015 Mar [cited 2015 Oct 8];22(2):88–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25704344>

63. Franco Palacios CR, Goyal P, Thompson AM, Deschaine B. Systolic blood pressure values might further risk-stratify the adverse outcomes of LVH in older patients with chronic kidney disease. *Clin Hypertens* [Internet]. *Clinical Hypertension*; 2016;22(1):21. Available from: <http://clinicalhypertension.biomedcentral.com/articles/10.1186/s40885-016-0056-7>
64. Matsushita K, Ballew SH CJ. Influence of chronic kidney disease on cardiac structure and function. *Curr Hypertens Rep*. 2015;17(9):581.
65. McCullough PA, Roberts WC. Influence of Chronic Renal Failure on Cardiac Structure. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(10):1183–5.
66. SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood- Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16.
67. Weiss JW, Peters D, Yang X, Petrik A, Smith DH, Johnson ES, et al. Systolic bp and mortality in older adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(9):1553–9.
68. Piper MA, Evans C V, Burda BU, Margolis KL, O'Connor E, Smith N, et al. Screening for High Blood Pressure in Adults: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville (MD); 2014.
69. Malachias M, Souza W, Plavnik F, Rodrigues C, Brandão A, Neves M, et al. Capítulo 3 - Avaliação Clínica e Complementar. *Arq Bras Cardiol* [Internet]. 2016;107(3):14–7. Available from: <http://www.gnresearch.org/doi/10.5935/abc.20160153>
70. Peacock J, Diaz KM, Viera AJ, Schwartz JE, Shimbo D. Unmasking masked hypertension: prevalence, clinical implications, diagnosis, correlates and future directions. *J Hum Hypertens*. England; 2014 Sep;28(9):521–8.
71. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Article Masked Hypertension and Elevated Nighttime Blood Pressure in CKD : Prevalence and Association with Target Organ Damage. 2016;11.
72. Sousa F, Neves J, Ferreira R, Polonia J, Bastos JM. 1B.05: IN HYPERTENSION THE CHANGE FROM A NON-DIPPER TO A DIPPER PATTERN IS ASSOCIATED WITH A BETTER CARDIOVASCULAR PROGNOSIS THAN THE PERSISTENCE WITHIN THE NON-DIPPER PATTERN. *J Hypertens*. England; 2015 Jun;33 Suppl 1:e6.
73. Yin L, Yan W, Guo Z, Zhou F, Zhang H. Relation between blood pressure variability and early renal damage in hypertensive patients. 2017;(January 2016):2226–31.
74. Gorostidi M, Sarafidis PA, de la Sierra A, Segura J, de la Cruz JJ, Banegas JR, et al. Differences between office and 24-hour blood pressure control in hypertensive patients with CKD: A 5,693-patient cross-sectional analysis from Spain. *Am J Kidney Dis*. United States; 2013 Aug;62(2):285–94.
75. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, Brecklin CS, Charleston J, Chen J, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD:

- Prevalence and association with target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2016;11(4):642–52.
76. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, James MT, Klarenbach S, Quinn RR, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA*. United States; 2010 Feb;303(5):423–9.
 77. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality: a collaborative meta-analysis of general population cohorts. *Lancet*. 2014;375(9731):2073–81.
 78. Wen CP, Cheng TYD, Tsai MK, Chang YC, Chan HT, Tsai SP, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet (London, England)*. England; 2008 Jun;371(9631):2173–82.
 79. Wang J, Wang F, Liu S, Zhou M, Zhang L. Reduced Kidney Function , Albuminuria , and Risks for All-cause and Cardiovascular Mortality in China : A Population-based Cohort Study. *BMC Nephrology*; 2017;1–9.
 80. Fraser SD, Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care. *Pragmatic Obs Res [Internet]*. 2016;7:21–32. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27822135><http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC5087766>
 81. Dong K, Huang X, Zhang Q, Yu Z, Ding J, Song H. A lower baseline glomerular filtration rate predicts high mortality and newly cerebrovascular accidents in acute ischemic stroke patients. *Medicine (Baltimore)*. United States; 2017 Feb;96(5):e5868.
 82. Di Lullo L, House A, Gorini A, Santoboni A, Russo D, Ronco C. Chronic kidney disease and cardiovascular complications. *Heart Fail Rev [Internet]*. 2015 May [cited 2015 Aug 31];20(3):259–72. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25344016>
 83. Mozos I. Laboratory Markers of Ventricular Arrhythmia Risk in. 2014;2014.
 84. Shamseddin MK PP. Sudden cardiac death in chronic kidney disease: epidemiology and prevention. *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(3):145–54.
 85. Waks JW, Tereshchenko LG, Parekh RS. Electrocardiographic predictors of mortality and sudden cardiac death in patients with end stage renal disease on hemodialysis. *J Electrocardiol*. United States; 2016 Nov;49(6):848–54.
 86. Sherif KA, Abo-Salem E, Panikkath R, Nusrat M, Tuncel M. Cardiac repolarization abnormalities among patients with various stages of chronic kidney disease. *Clin Cardiol*. United States; 2014 Jul;37(7):417–21.
 87. Khouri Y, Stephens T, Ayuba G, Al-ameri H, Juratli N, Mccullough A. Understanding and Managing Atrial Fibrillation in Patients with Kidney Disease. 2015;7(6).

88. Alonso A, Lopez FL, Matsushita K, Loehr LR, Agarwal SK, Chen LY, et al. Chronic kidney disease is associated with the incidence of atrial fibrillation: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*. United States; 2011 Jun;123(25):2946–53.
89. Lavergne F, Morin L, Armitstead J, Benjafeld A, Richards G, Woehrle H. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. 2015;7(9):575–84.
90. Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, Nakasato A, Duarte BB, Soares CFP, et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: diagnosis. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Oct 9];80(1 Suppl 1):S1-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24838760>
91. Zhang W, Si L. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Oct 9];117(4):370–82. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3497224&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
92. Harper RM, Kumar R, Macey PM, Ogren JA, Richardson HL. Functional Neuroanatomy and Sleep-Disordered Breathing: Implications for Autonomic Regulation. *Anat Rec Adv Integr Anat Evol Biol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2015 Oct 9];295(9):1385–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22851218>
93. Ramirez J-M, Garcia AJ, Anderson TM, Koschnitzky JE, Peng Y-J, Kumar GK, et al. Central and peripheral factors contributing to obstructive sleep apneas. *Respir Physiol Neurobiol* [Internet]. 2013 Nov 1 [cited 2015 Oct 9];189(2):344–53. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3901437&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>
94. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Recommendations for the management of patients with obstructive sleep apnoea and hypertension. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 Mar [cited 2015 Sep 18];41(3):523–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23397300>
95. Racineux J-L. [Epidemiological definition of obstructive sleep apnea syndrome]. *Rev Neurol (Paris)* [Internet]. 2003 Nov [cited 2015 Oct 10];159(11 Suppl):6S88-90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14646806>
96. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnosis and treatment of sleep apnea-hypopnea syndrome. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery. *Arch Bronconeumol* [Internet]. 2011 Mar [cited 2015 Mar 7];47(3):143–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21398016>
97. Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Oct 9];13(1):10. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3585751&tool=pmc.ncbi&rendertype=abstract>

ntrez&rendertype=abstract

98. Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis. China*; 2015 Aug;7(8):1311–22.
99. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* [Internet]. 1993 Apr 29 [cited 2015 May 11];328(17):1230–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8464434>
100. Shokouejad M, Fernandez C, Carroll E, Wang F, Levin J, Rusk S, et al. Sleep apnea: a review of diagnostic sensors, algorithms, and therapies. *Physiol Meas. England*; 2017 Aug;38(9):R204–52.
101. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, et al. Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2013 Jan 15 [cited 2015 Oct 9];9(1):31–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3525985&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
102. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* [Internet]. 1991 Dec [cited 2014 Oct 30];14(6):540–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888>
103. Cowan DC, Allardice G, Macfarlane D, Ramsay D, Ambler H, Banham S, et al. Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA. *BMJ Open* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Aug 9];4(4):e004519. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4010842&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
104. El Shayeb M, Topfer L-A, Stafinski T, Pawluk L, Menon D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 2014 Jan 7 [cited 2015 Oct 9];186(1):E25-51. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3883848&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
105. 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. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. United States*; 2007 Dec;3(7):737–47.
106. Kundel V, Shah N. Impact of Portable Sleep Testing. *Sleep Med Clin. United States*; 2017 Mar;12(1):137–47.
107. Lévy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013 Sep 1 [cited 2015 Oct 9];22(129):333–52. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23997061>
108. Lurie A. Obstructive Sleep Apnea in Adults [Internet]. *Advances in cardiology*.

- Basel: KARGER; 2011 [cited 2015 Oct 9]. 197-266 p. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22005193>
109. Devulapally K, Pongonis R, Khayat R. OSA: the new cardiovascular disease. *Heart Fail Rev* [Internet]. 2008 Aug 29 [cited 2015 Oct 9];14(3):155–64. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2698954&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 110. Nadeem R, Harvey M, Singh M, Khan AA, Albustani M, Baessler A, et al. Patients with Obstructive Sleep Apnea Display Increased Carotid Intima Media: A Meta-Analysis. *Int J Vasc Med* [Internet]. 2013 Jan [cited 2015 Oct 9];2013:1–8. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3771445&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 111. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2005 Sep 1 [cited 2015 Oct 9];172(5):613–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15901608>
 112. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2007 Oct 1 [cited 2015 Oct 9];176(7):706–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17556718>
 113. Lévy P, Pépin J-L, Arnaud C, Baguet J-P, Dematteis M, Mach F. Obstructive Sleep Apnea and Atherosclerosis. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2009 Mar [cited 2015 Oct 9];51(5):400–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249446>
 114. Pack AI, Gislason T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a perspective and future directions. *Prog Cardiovasc Dis* [Internet]. 2009 Jan [cited 2015 Oct 9];51(5):434–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19249449>
 115. Monahan K, Redline S. Role of obstructive sleep apnea in cardiovascular disease. *Curr Opin Cardiol* [Internet]. 2011 Nov [cited 2015 Sep 28];26(6):541–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3268043&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 116. Drager LF. Obstructive Sleep Apnea. *CHEST J* [Internet]. 2011 Aug 1 [cited 2015 Oct 9];140(2):534. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3198492&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 117. Lui MM, Lam DC IM. Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder. *Respirology* [Internet]. 2013 Jan 26 [cited 2015 Oct 9];18(1):39–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22712467>
 118. Lombardi C, Tobaldini E, Montano N, Losurdo A, Parati G. Obstructive Sleep

- Apnea Syndrome (OSAS) and Cardiovascular System. *Med Lav. Italy*; 2017 Aug;108(4):276–82.
119. Deleanu O-C, Malaut AE, Nebunoiu AM, Micheu MM, Mihaltan FD. Obstructive sleep apnea syndrome and arterial hypertension--a complicated relationship? The role of controlling blood pressure values in patients with OSAS. *Pneumologia. Romania*; 2014;63(1):36–43.
 120. Dharia SM, Brown LK. Epidemiology of Sleep-Disordered Breathing and Heart Failure: What Drives What. *Curr Heart Fail Rep. United States*; 2017 Aug;
 121. Wang D, Ma GS, Wang XY, Lu QQ, Wang Y, Liu NF. Left ventricular subclinical dysfunction associated with myocardial deformation changes in obstructive sleep apnea patients estimated by real-time 3D speckle-tracking echocardiography. *Sleep Breath. Germany*; 2016 Mar;20(1):135–44.
 122. Pietrock C, Haehling S Von. Sleep - disordered breathing in heart failure : facts and numbers. 2017;198–202.
 123. Maripov A, Mamazhakypov A, Sartmyrzaeva M, Akunov A, Muratali K, Duishobaev M, et al. Right Ventricular Remodeling and Dysfunction in Obstructive Sleep Apnea : A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Hindawi*; 2017;2017.
 124. Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, et al. Coronary Heart Disease Incidence in Sleep Disordered Breathing : The Wisconsin Sleep Cohort Study. 2015;38(5).
 125. Roca GQ, Redline S, Claggett B, Bello N, Ballantyne CM, Solomon SD, et al. Sex-Specific Association of Sleep Apnea Severity With Subclinical Myocardial Injury, Ventricular Hypertrophy, and Heart Failure Risk in a Community-Dwelling Cohort: The Atherosclerosis Risk in Communities-Sleep Heart Health Study. *Circulation. United States*; 2015 Oct;132(14):1329–37.
 126. Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, et al. Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA. United States*; 2017 Jul;318(2):156–66.
 127. Gottlieb DJ. Does Obstructive Sleep Apnea Treatment Reduce Cardiovascular Risk?: It Is Far Too Soon to Say. *JAMA. United States*; 2017. p. 128–30.
 128. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med [Internet]*. 1989 Mar [cited 2015 Oct 9];86(3):308–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2919612>
 129. Jhamb M, Unruh ML. Volume overload as a mechanism for obstructive sleep apnea in CKD? *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2012 Apr [cited 2015 Oct 9];27(4):1291–3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22467747>
 130. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant [Internet]*. 2012 Apr [cited 2015 Aug 26];27(4):1569–

73. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22058175>
131. Garpestad E, Basner RC, Ringler J, Lilly J, Schwartzstein R, Weinberger SE, et al. Phenylephrine-induced hypertension acutely decreases genioglossus EMG activity in awake humans. *J Appl Physiol* [Internet]. 1992 Jan [cited 2015 Oct 9];72(1):110–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1537703>
132. Grote L, Wutkewicz K, Knaack L, Ploch T, Hedner J, Peter JH. Association between blood pressure reduction with antihypertensive treatment and sleep apnea activity. *Am J Hypertens* [Internet]. 2000 Dec [cited 2015 Oct 9];13(12):1280–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11130772>
133. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, et al. Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Oct 9];141(6):1422–30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22222188>
134. Fleischmann G, Fillafer G, Matterer H, Skrabal F, Kotanko P. Prevalence of chronic kidney disease in patients with suspected sleep apnoea. *Nephrol Dial Transplant* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Oct 9];25(1):181–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19675059>
135. Adams RJ, Appleton SL, Vakulin A, Hanly PJ, McDonald SP, Martin SA, et al. Chronic Kidney Disease and Sleep Apnea Association of Kidney Disease With Obstructive Sleep Apnea in a Population Study of Men. *Sleep*. United States; 2017 Jan;40(1).
136. Nicholl DDM, Ahmed SB, Loewen AHS, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, et al. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2012 Jan [cited 2015 Oct 9];8(4):381–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3407256&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
137. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis* [Internet]. 2012 Nov [cited 2015 Oct 9];60(5):823–33. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3461247&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
138. Faselis C, Doumas M, Papademetriou V. Common secondary causes of resistant hypertension and rationale for treatment. *Int J Hypertens* [Internet]. 2011 Jan [cited 2015 Sep 5];2011:236239. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3057025&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
139. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Oct 5];63(1):3–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24084492>

140. Lee Y-J, Jang HR, Huh W, Kim Y-G, Kim DJ, Oh HY, et al. Independent Contributions of Obstructive Sleep Apnea and the Metabolic Syndrome to the Risk of Chronic Kidney Disease. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med. United States*; 2017 Jul;
141. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive sleep apnea is associated with increased urinary albumin excretion. *Sleep [Internet]*. 2007 Jul [cited 2015 Oct 9];30(7):923–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1978377&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
142. KINEBUCHI S, KAZAMA JJ, SATOH M, SAKAI K, NAKAYAMA H, YOSHIZAWA H, et al. Short-term use of continuous positive airway pressure ameliorates glomerular hyperfiltration in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Sci [Internet]*. 2004 Sep 1 [cited 2015 Oct 9];107(3):317–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15191364>
143. Koga S, Ikeda S, Yasunaga T, Nakata T, Maemura K. Effects of nasal continuous positive airway pressure on the glomerular filtration rate in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med [Internet]*. 2013 Jan [cited 2015 Oct 9];52(3):345–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23370742>
144. Loffler KA, Heeley E, Freed R, Anderson CS, Brockway B, Corbett A, et al. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Renal Function in Patients with Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med. United States*; 2017 Jul;
145. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kidney Dis. United States*; 2015 Mar;65(3):412–24.
146. ADA ADA. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care. United States*; 2017 Jan;40(Suppl 1):S11–24.
147. ADA ADA. ADA - American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care. United States*; 2018 Jan;41(Suppl 1):S13–27.
148. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge. *Clin Chem. United States*; 1972 Jun;18(6):499–502.
149. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, Bloomgarden ZT, Fonseca VA, Garber AJ, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY GUIDELINES FOR MANAGEMENT OF DYSLIPIDEMIA AND PREVENTION OF CARDIOVASCULAR DISEASE. *Endocr Pract. United States*; 2017 Apr;23(Suppl 2):1–87.
150. Safadi A, Etzioni T, Fliss D, Pillar G, Shapira C. The Effect of the Transition to

- Home Monitoring for the Diagnosis of OSAS on Test Availability, Waiting Time, Patients' Satisfaction, and Outcome in a Large Health Provider System. *Sleep Disord* [Internet]. 2014 Jan [cited 2015 Oct 12];2014:418246. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4020217&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
151. Hedner J, White DP, Malhotra A, Herscovici S, Pittman SD, Zou D, et al. Sleep Staging Based on Autonomic Signals: A Multi-Center Validation Study. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2011 Jun 15 [cited 2015 Oct 12];7(3):301–6. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3113970&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 152. Yalamanchali S, Farajian V, Hamilton C, Pott TR, Samuelson CG, Friedman M. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea by Peripheral Arterial Tonometry. *JAMA Otolaryngol Neck Surg* [Internet]. 2013 Dec 1 [cited 2015 Oct 12];139(12):1343. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24158564>
 153. Onder NS, Akpınar ME, Yigit O, Gor AP. Watch peripheral arterial tonometry in the diagnosis of obstructive sleep apnea: influence of aging. *Laryngoscope* [Internet]. 2012 Jun [cited 2015 Oct 12];122(6):1409–14. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22522750>
 154. Pinto JA, de Godoy LBM, Ribeiro RC, Mizoguchi EI, Hirsch LAM, Gomes LM. Accuracy of peripheral arterial tonometry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Braz J Otorhinolaryngol* [Internet]. 2015 Jan [cited 2015 Oct 12];81(5):473–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26277832>
 155. Pastore C, Pinho JA, Pinho C, Samesima N, Gomes Pereira Filho H, Kruse JCL, et al. III Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre análise e emissão de laudos eletrocardiográficos. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 2016.
 156. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34(28):2159–219.
 157. Sociedade Brasileira de Cardiologia. V Diretrizes Brasileiras de Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA V) e III Diretrizes Brasileiras de Monitorização Residencial da Pressão Arterial (MRPA III). Sociedades Brasileiras de Cardiologia, Hipertensão e Nefrologia. *Rev Bras Hipertens* [Internet]. 2011;18(1):7–17. Available from: <http://dx.doi.org/10.1590%5Cn01012800>
 158. Hermida RC, Smolensky MH, Ayala DE, Portaluppi F, Crespo JJ, Fabbian F, et al. Recomendaciones 2013 para el uso de la monitorización ambulatoria de la presión arterial para el diagnóstico de hipertensión en adultos, valoración de riesgo cardiovascular y obtención de objetivos terapéuticos (resumen). *Clínica*

- e Investig en Arterioscler [Internet]. 2013;25(2):74–82. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021491681300020X>
159. Eguchi K, Pickering TG, Hoshida S, Ishikawa J, Ishikawa S, Schwartz JE, et al. Ambulatory Blood Pressure Is a Better Marker Than Clinic Blood Pressure in Predicting Cardiovascular Events in Patients With/Without Type 2 Diabetes. *Am J Hypertens* [Internet]. 2008;21(4):443–50. Available from: <https://academic.oup.com/ajh/article-lookup/doi/10.1038/ajh.2008.4>
 160. Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol*. United States; 2011 May;6(5):995–1000.
 161. Minutolo R, Lapi F, Chiodini P, Simonetti M, Bianchini E, Pecchioli S, et al. Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study. *Clin J Am Soc Nephrol*. United States; 2014 Sep;9(9):1586–93.
 162. Schlackow I, Kent S, Herrington W, Emberson J, Haynes R, Reith C, et al. A policy model of cardiovascular disease in moderate- to-advanced chronic kidney disease. 2017;(Cvd):1–11.
 163. Polese JF, Santos-Silva R, Kobayashi RF, Pinto IN de P, Tufik S, Bittencourt LRA. Monitorização portátil no diagnóstico da apneia obstrutiva do sono: situação atual, vantagens e limitações. *J Bras Pneumol*. 2010;36(4):498–505.
 164. McEvoy RD, Anderson CS, Antic NA, Chen B, He Q, Heeley E, et al. The sleep apnea cardiovascular endpoints (SAVE) trial: Rationale and start-up phase. *J Thorac Dis*. 2010;2(3):138–43.
 165. Chiu H-Y, Chen P-Y, Chuang L-P, Chen N-H, Tu Y-K, Hsieh Y-J, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. England; 2017 Dec;36:57–70.
 166. Huang H-C, Walters G, Talaulikar G, Figurski D, Carroll A, Hurwitz M, et al. Sleep apnea prevalence in chronic kidney disease - association with total body water and symptoms. *BMC Nephrol* [Internet]. *BMC Nephrology*; 2017;18(1):125. Available from: <http://bmcnephrol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12882-017-0544-3>
 167. Bostanci A, Bozkurt S, Turhan M. Impact of age on intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea: a propensity-matched analysis. *Sleep Breath*. Germany; 2017 Aug;
 168. Malik R, Waheed S, Parashara D, Perez J, Waheed S. Association of QT interval with mortality by kidney function: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Open Hear*. England; 2017;4(2):e000683.
 169. Watanabe H, Watanabe T, Sasaki S, Nagai K, Roden DM, Aizawa Y. Close bidirectional relationship between chronic kidney disease and atrial fibrillation:

- the Niigata preventive medicine study. *Am Heart J. United States*; 2009 Oct;158(4):629–36.
170. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, Xie D, Lash JP, Rahman M, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J [Internet]*. 2010 Jun [cited 2015 Oct 9];159(6):1102–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2891979&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 171. Soliman EZ, Prineas RJ, Case LD, Zhang Z, Goff DC. Ethnic Distribution of ECG Predictors of Atrial Fibrillation and Its Impact on Understanding the Ethnic Distribution of Ischemic Stroke in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. 2009;
 172. Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K TA. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet*. 1984;1(8369):126–31.
 173. Khalil MM, Rifaie A. Electrocardiographic apnoea syndrome changes in obstructive sleep. 1998;25–7.
 174. Gupta S, Cepeda-Valery B, Romero-Corral A, Shamsuzzaman A, Somers VK, Pressman GS. Association between QRS duration and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med [Internet]*. 2012;8(6):649–54. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3501661&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 175. Bacharova L, Triantafyllou E, Vazaios C, Tisko R, Paranicova I, Tkacova R. QRS Complex Patterns in Patients with Obstructive Sleep Apnea International Laser Center , Bratislava , Slovakia Institute of Pathological Physiology , Medical Faculty , Comenius University , Dept . Respiratory Medicine , Faculty of Medicine , P . J . Saf. 2014;195–8.
 176. Maeno K, Kasagi S, Ueda A, Kawana F. Effects of Obstructive Sleep Apnea and its Treatment on Signal-Averaged P-Wave Duration in Men. 2013;
 177. Rossi VA, Stoewhas A, Camen G, Steffel J, Bloch KE, Stradling JR, et al. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization : data from a randomized controlled trial †. 2012;2206–13.
 178. Schlatzer C, Bratton DJ, Craig SE, Kohler M, Stradling JR. ECG risk markers for atrial fi brillation and sudden cardiac death in minimally symptomatic obstructive sleep apnoea : the MOSAIC randomised trial. 2016;1–6.
 179. Genovesi S, Rossi E, Nava M, Riva H, De Franceschi S, Fabbrini P, et al. A case series of chronic haemodialysis patients: Mortality, sudden death, and QT interval. *Europace*. 2013;15(7):1025–33.
 180. Franczyk-Skóra B, Gluba-Brzózka A, Wrancicz JK, Banach M, Olszewski R, Rysz J. Sudden cardiac death in CKD patients. *Int Urol Nephrol. Springer Netherlands*; 2015;47(6):971–82.
 181. Deo R, Shou H, Soliman EZ, Yang W, Arkin JM, Zhang X, et al.

- Electrocardiographic Measures and Prediction of Cardiovascular and Noncardiovascular Death in CKD. 2016;559–69.
182. Du LN, Ren R, Tan L, Li TM, Lei F, Tang XD, et al. [Association between daytime sleepiness and hypertension among patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. China; 2016 Nov;96(42):3370–4.
 183. Ma Y, Sun S, Peng C-K, Fang Y, Thomas RJ. Ambulatory Blood Pressure Monitoring in Chinese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin sleep Med JCSM Off Publ Am Acad Sleep Med*. United States; 2017 Mar;13(3):433–9.
 184. Min HJ, Cho Y, Kim C, Kim DH, Kim HY, Choi JI, et al. Clinical Features of Obstructive Sleep Apnea That Determine Its High Prevalence in Resistant Hypertension. 2015;56(5):1258–65.
 185. Verdalles Ú, Goicoechea M, Garcia de Vinuesa S, Quiroga B, Galan I, Verde E, et al. Prevalence and characteristics of patients with resistant hypertension and chronic kidney disease. *Nefrol (English Ed)*. 2016;36(5):523–9.
 186. Thomas G, Xie D, Chen H-Y, Anderson AH, Appel LJ, Bodana S, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. *Hypertens (Dallas, Tex 1979)*. United States; 2016 Feb;67(2):387–96.
 187. Wentland AL, Grist TM, Wieben O. Review of MRI-based measurements of pulse wave velocity: a biomarker of arterial stiffness. *Cardiovasc Diagn Ther* [Internet]. 2014;4(2):193–206. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3996237&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
 188. Mattace-Raso F, Hofman A, Verwoert GC et al. Determinants of pulse wave velocity in healthy people and in the presence of cardiovascular risk factors: “establishing normal and reference values”. *Eur Heart J*. England; 2010 Oct;31(19):2338–50.
 189. Ecobici M, Stoicescu C. Arterial Stiffness and Hypertension - Which Comes First? *Maedica (Buchar)*. Romania; 2017 Sep;12(3):184–90.
 190. Lal C, Kaur M, Jaryal AK, Deepak KK, Bhowmik D, Agarwal SK. Reduced Baroreflex Sensitivity, Decreased Heart Rate Variability with Increased Arterial Stiffness in Predialysis. *Indian J Nephrol*. India; 2017;27(6):446–51.
 191. Jenner R, Fatureto-Borges F, Costa-Hong V, Lopes HF, Teixeira SH, Marum E, et al. Association of obstructive sleep apnea with arterial stiffness and nondipping blood pressure in patients with hypertension. *J Clin Hypertens* [Internet]. 2017;(January):3–5. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/jch.13008>
 192. Keith DS, Nichols GA, Gullion CM, Brown JB, Smith DH. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med*. United States; 2004

- Mar;164(6):659–63.
193. Marrone O, Battaglia S, Steiropoulos P, Basoglu OK, Kvamme JA, Ryan S, et al. Chronic kidney disease in European patients with obstructive sleep apnea: the ESADA cohort study. *J Sleep Res.* 2016;25(6):739–45.
 194. Deo R, Shou H, Soliman EZ, Yang W, Arkin JM, Zhang X, et al. Electrocardiographic Measures and Prediction of Cardiovascular and Noncardiovascular Death in CKD. *J Am Soc Nephrol. United States;* 2016 Feb;27(2):559–69.

APÊNDICE A – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do Estudo: Avaliação da presença de apneia obstrutiva do sono, em pacientes com doença renal crônica, não dependentes de diálise.

Instituição: Universidade do Estado do Rio de Janeiro

Local: Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental – CLINEX

Endereço: Av. 28 de Setembro, 87 – 3º andar - sala 361; 363 e 363. Vila Isabel. CEP 20.551-030

Tel (21) 2334-2063 / (21) 2868-8657

Tel CEP / HUPE – Comitê de Ética em Pesquisa (21) 2868-8253

Pesquisadores:

Julia Freitas Rodrigues Fernandes, Orientadora: Márcia Regina Simas T. Klein

Cláudio Pinheiro Loivos, Orientadora: Rachel Bregman

Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa científica no Laboratório da Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental (CLINEX), na Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Este trabalho tem como objetivo fazer o diagnóstico de distúrbios do sono, e conhecer sua relação com a pressão arterial e função dos vasos sanguíneos, em pacientes com doença renal crônica. Os exames realizados serão os seguintes: avaliação do estado nutricional, pressão arterial, coleta de sangue, coleta de amostra de urina, avaliação não invasiva da função dos seus vasos e dos distúrbios do sono (da apneia obstrutiva do sono). A Avaliação da apneia obstrutiva do sono consiste na utilização de um equipamento denominado Watch-PAT200®, que você levará para casa e utilizará durante o sono e posteriormente (no dia seguinte) você devolverá ao pesquisador responsável pelo estudo. A avaliação da pressão arterial consistirá na utilização de um equipamento denominado MAPA (Monitorização Ambulatorial da Pressão Arterial), que você levará para casa e utilizará durante 24 horas e, no dia seguinte, você devolverá para o pesquisador responsável pelo estudo. Para participar deste estudo você não precisará ficar internado (a). Os exames que serão realizados não apresentam risco a você, sendo que a coleta do sangue será realizada com material descartável e acompanhada pelo pesquisador responsável. O benefício do estudo será identificar a presença de distúrbios do sono e os fatores associados em pacientes com doença renal crônica. A sua participação é voluntária, sendo livre para interrompê-la a qualquer momento, sem que isso afete seu tratamento. Todos os esclarecimentos necessários sobre este estudo antes e durante a pesquisa serão fornecidos a você. Caso suas visitas ao Hospital ocorram com frequência maior do que suas consultas habituais, seu transporte para ir e vir do Hospital poderá ser pago pelos responsáveis da pesquisa. O sigilo e a confidencialidade das informações coletadas serão preservados, assim como sua identidade não será revelada. Cada amostra de material biológico fará parte de um banco de dados identificados por códigos específicos. As informações a partir dos resultados de todos os exames

realizados serão utilizadas com fins científicos, podendo ser publicados em revistas científicas, e permanecerão os registros disponíveis para uso da pesquisa.

Declaro que li e entendi o que me foi explicado.

_____	_____	__/__/____
Nome do paciente	Assinatura	Data

_____	_____	__/__/____
Nome do pesquisador	Assinatura	Data

APÊNDICE B – Questionário de seleção



Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Faculdade de Ciências Médicas
Disciplina de Fisiopatologia Clínica e Experimental

Avaliação da Presença da Apneia Obstrutiva do Sono na Doença Renal Crônica em Pacientes na Fase Pré-Diálise

FICHA DE SELEÇÃO DO PACIENTE

Nome: _____

Data: ___/___/___

Data de Nascimento: ___/___/___ Idade: _____ (45-80) Fones: _____

Endereço: _____ IMC (20 – 35 Kg/m²): _____

Cor de pele: () B () NB Taxa de Filtração Glomerular (15-45 ml/min/1,73m²): _____

	SIM	NÃO	Desconhece
Apresentou modificações recentes (3 meses) no peso corporal, na ingestão alimentar ou na atividade física?			
Utiliza medicamentos imunossupressores?			
Doenças malignas?			
Doenças autoimunes?			
Síndrome da imunodeficiência adquirida?			
Insuficiência cardíaca NYHA 3 ou 4?			
Doença pulmonar crônica?			
Insuficiência hepática?			
Histórico de inflamação aguda ou crônica; uso de corticóide?			
Refluxo gastroesofágico?			
Uso de marcapasso permanente?			
Tem deformidade do dedo anelar ou indicador?			
Fez simpatectomia cervical ou torácica bilateral?			
Utiliza agentes bloqueadores α-adrenérgicos?			

Responder SIM a qualquer pergunta acima = exclusão

	Sim	Não
Tem interesse em participar do estudo e seguir as orientações fornecidas		
Disponibilidade para comparecer 2x ao hospital		

Responder NÃO a qualquer pergunta acima = exclusão
 NÃO ()

Inclui no estudo: SIM ()

Data da V1: ___/___/___ Orientar jejum de 12 horas e coleta de urina de 24 horas.

APÊNDICE C- Ficha de avaliação cardiológica

FICHA DE AVALIAÇÃO CARDIOLÓGICA

Data: _____

NOME: _____ Matrícula HUPE: _____

Telefone: _____ e _____

Endereço: _____

DATA DE NASCIMENTO: / / IDADE: _____ SEXO: _____

RAÇA/COR: Branco () Não branco () _____

Início AMB: _____ 1ª CRE: _____

Doença de base: _____

2) HISTÓRIA MÉDICA: _____

3) FATORES DE RISCO PARA DCV e COMORBIDADES:

HAS: () Sim () Não

Tabagismo: () Sim () Não Ex-tabagista ()

História Familiar: para DAC () Sim () Não

História Familiar: para AVC () Sim () Não

Dislipidemia: () Sim () Não

Sedentarismo: () Sim () Não

AVC: () Sim () Não Quando: _____

Infarto: () Sim () Não Quando: _____

Angina: () Sim () Não Quando: _____

Angioplastia: () Sim () Não Quando: _____

Revascularização miocárdica: () Sim () Não Quando: _____

Doença vascular periférica: () Sim () Não

4) MEDICAÇÃO

BRA () S () N

IECA () S () N

Diuréticos () S () N

Bloqueadores de Cálcio () S () N

Beta-bloqueadores () S () N

Outros antiagregantes plaquetários () S () N

Sulfato ferroso () S () N

Vitamina D () S () N

Carbonato de Cálcio () S () N

Nitratos () S () N

Sinvastatina () S () N

Hidralazina () S () N

Atensina () S () N

AAS () S () N

Anticoagulantes () S () N

Eritropoetina () S () N

Bicarbonato Na+ () S () N

_____ () S () N

_____ () S () N
 _____ () S () N

_____ () S () N
 _____ () S () N

5) EXAME FÍSICO:

PA: _____ mmHg

FC: _____ bpm TJP: () S () N

ACV (ritmo, bulhas, sopros): _____

AR (crepitação, sibilos): _____

Abdômen (Aorta palpável? Pulsátil? Sopros?): _____

MMII (edema, amputações, diferença de pulso): _____

6) EXAMES:

6.1) Cardiológicos:

- ECG: _____

- MAPA: _____

- Ecocardiograma: _____

7) INTERNAÇÃO:

IAM () S () N data?

AVC () S () N

Outras () S () N _____

8) DESFECHOS (a cada 6 meses):

() Ativo () Óbito () Informação não obtida

() TRS () IAM () AVC () Angina


() Outros eventos cardiovasculares, no período / especificar: _____


9) OBSERVAÇÕES: _____

ANEXO A – Aprovação no Comitê de Ética em Pesquisa

- DADOS DA VERSÃO DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação da presença da apneia obstrutiva do sono na doença renal crônica em pacientes na fase pré-díalise.
Pesquisador Responsável: Claudio Pinheiro Loivos
Área Temática:
Versão: 1
CAAE: 41891215.3.0000.5259
Submetido em: 22/01/2015
Instituição Proponente: Faculdade de Ciências Médicas
Situação da Versão do Projeto: Aprovado
Localização atual da Versão do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ



Comprovante de Recepção:  PB_COMPROVANTE_RECEPCAO_452373

+ DOCUMENTOS DO PROJETO DE PESQUISA

+ LISTA DE CENTROS PARTICIPANTES E COPARTICIPANTES

- HISTÓRICO DE TRÂMITES

Apreciação	Data/Hora	Tipo Trâmite	Versão	Perfil	Origem	Destino	Informações
PO	26/02/2015 14:15:54	Parecer liberado			Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro		
PO	26/02/2015 14:12:28	Parecer do colegiado emitido			Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
PO	24/02/2015 16:18:06	Parecer do relator emitido			Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
PO	24/02/2015 16:08:59	Aceitação de Elaboração de Relatoria			Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
PO	19/02/2015 16:49:29	Confirmação de Indicação de Relatoria			Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
PO	19/02/2015 16:49:20	Indicação de Relatoria			Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
PO	19/02/2015 13:57:56	Aceitação do PP			Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	
PO	22/01/2015 15:37:09	Submetido para avaliação do CEP		Pesquisador Principal	PESQUISADOR RESPONSÁVEL	Hospital Universitário Pedro Ernesto/ Universidade do Estado do Rio de Janeiro	

ANEXO B – Questionário de Berlin

Quadro 1 Questionário de Berlin RV+1,44 - 1,49²⁰ (B)

<p>Categoria 1</p> <p>1. Você ronca? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>2. Seu ronco é: Pouco mais alto que sua respiração? Tão mais alto que sua respiração? Mais alto do que falando? Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?</p> <p>3. Com que frequência você ronca? Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca</p> <p>4. O seu ronco incomoda alguém? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme? Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca</p>	<p>Categoria 2</p> <p>6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar? Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca</p> <p>7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem? Praticamente todos os dias 3-4 vezes por semana 1-2 vezes por semana Nunca ou praticamente nunca</p> <p>8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>Categoria 3</p> <p>9. Você tem pressão alta? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei IMC=</p>
<p>Pontuação das perguntas: Qualquer resposta circulada é considerada positiva. Pontuação das categorias: Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5; Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8; Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30. Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indicam alto risco para AOS.</p>	

ANEXO C - QUESTIONÁRIO STOP-BANG

Questionário STOP-BANG

1. **Snore** – Ressoa alto (audível através de porta fechada)?
 Sim Não
2. **Tired** – Durante o dia sente-se frequentemente cansado ou sonolento?
 Sim Não
3. **Observed** – Já alguém reparou que para de respirar durante o sono?
 Sim Não
4. **Pressure** – Tem ou é medicado para hipertensão arterial?
 Sim Não
5. **Body Mass Index** – Índice de massa corporal acima de 35?
 Sim Não
6. **Age** – Idade superior a 50 anos?
 Sim Não
7. **Neck** – Perímetro cervical superior a 40 cm?
 Sim Não
8. **Gender** – Sexo masculino?
 Sim Não

Questionário adaptado de: Chung F et al. *Anesthesiology* 2008; 108: 812-821, e Chung F et al *Br J Anaesth.* 2012; 108: 768-775.

ANEXO D – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Escala de sonolência de Epworth	
<p>Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações, em contraste com apenas se sentir cansado?</p> <p>Isto se refere ao seu habitual modo de vida nos últimos tempos. Mesmo que não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente pensar em como elas teriam afetado você.</p> <p>Use a seguinte escala para escolher o número mais adequado para cada situação.</p>	
Situação	Chance de cochilar
<ul style="list-style-type: none"> • Sentado e lendo • Assistindo TV • Sentado de forma inativa em um lugar público (por exemplo, teatro ou uma reunião) • Como passageiro de um carro por uma hora sem interrupção • Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias o permitirem • Sentado e conversando com alguém • Sentado calmamente após a hora do almoço sem álcool • Em um carro, enquanto parado por alguns minutos no trânsito 	<p>0 = chance nula de cochilar</p> <p>1 = chance pequena de cochilar</p> <p>2 = chance moderada de cochilar</p> <p>3 = chance elevada de cochilar</p>