**SORAYA CRISTINA GIATTI PADOVESI**

# Associação do consumo de sal com a apneia obstrutiva do sono: dados da coorte ELSA-Brasil

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

**São Paulo**

**2019**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Padovesi, Soraya Cristina Giatti
Associação do consumo de sal com a apneia obstrutiva do sono : dados da coorte ELSA-Brasil / Soraya Cristina Giatti Padovesi. -- São Paulo, 2019.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Nefrologia.
Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Apneia do sono 2.Cloreto de sódio 3.Fisiopatologia 4.Hipertensão

USP/FM/DBD-267/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

# Dedicatória

*À minha mãe Susana;*
*Sublime amor, força e doçura,*
*Por me proporcionar uma infância muito feliz,*
*Por me formar uma mulher de caráter,*
*Por me escolher e acolher sempre.*

*Aos meus irmãos Matheus e Geovana e meu primo Diego;*
*Por me incentivar, acreditar e tornar possível buscar meus sonhos.*

*Aos amigos;*
*Presentes de Deus,*
*Sou muito grata por compartilhar a vida com vocês.*

# Agradecimentos

Primeiramente eu agradeço à minha mãe Susana, por me apoiar de forma incondicional em todas as minhas decisões e por me ter me ensinado todos os valores que achou importante. Obrigado por me ensinar a caminhar e assim poder seguir meus próprios passos, me tornando uma mulher de caráter, sonhadora e com atitude para realizar. Sua força me inspira, minhas conquistas também são suas. Apenas posso agradecer por tudo que me deu, pois nunca conseguirei compensar devidamente a sua dedicação.

Agradeço meus irmãos Matheus e Geovana que completam a minha maior riqueza: a família. O apoio de você me faz ir mais longe. Meu amor por vocês é maior que a distância que me faz sentir saudades todos os dias. Serão sempre meus bebês.

Agradeço ao Prof. Dr. Luciano Drager por me proporcionar o grande privilégio de ser sua aluna, não sei descrever como me sinto honrada por esta oportunidade. Por todas as discussões de segunda-feira, por responder e-mails aos sábados e domingos. Agradeço a orientação incansável, por tanta dedicação, pelo apoio e confiança. Obrigado por toda paciência, por acreditar em mim, por ser um mestre generoso e muitas vezes um bom amigo. Obrigado pelo paciente trabalho de revisão da tese. A palavra mestre, nunca fará justiça ao professor dedicado que você é. Meus eternos agradecimentos e admiração. Me sinto feliz pelo aprendizado dessa caminhada.

Sempre serei grata ao Dr. Shigueo Yonekura por ter me apresentado a polissonografia e ter me incentivado a aprender sobre os mistérios do sono. Como me dizia “encontros aleatórios podem mudar a vida”, te encontrar me abriu portas e mudou minha perspectiva profissional.

Obrigado pelo empenho e coração com que se dedicam à nobre arte de ensinar a todos os outros professores do estudo ELSA-Brasil e do InCor que tive oportunidade de conhecer!

Um agradecimento muito especial a todos os amigos porque acreditaram em mim desde o primeiro instante. Sou quem sou porque vocês estiveram e estão sempre ao meu lado.

Meus sinceros agradecimentos aos amigos que compartilharam do mesmo sonho no ELSA-Brasil *"Sleep Study"*, em especial o Ronaldo Santos e Aline Aielo. Obrigado não somente por dividiram o trabalho da coleta de dados, mas por me incentivaram a ser uma pessoa e uma aluna melhor.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo quero deixar uma palavra de gratidão por ter me recebido de braços abertos e com todas as condições que me proporcionaram dias de aprendizagem muito ricos. Agradeço os recursos e o apoio oferecidos ao longo de todo meu percurso.

Ao estudo ELSA-Brasil quero agradecer por ter me proporcionado todas as condições e estrutura para o meu desenvolvimento acadêmico durante estes quatros anos. Agradeço profundamente a confiança. Sou grato a todos os professores, participantes e colaboradores.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors (*Vancouver*).*

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.* Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus.*

# Sumário

## Sumário

Lista de abreviaturas e siglas ..... vi
Lista de unidades métricas e símbolos ..... viii
Lista de figuras ..... ix
Lista de tabelas ..... xi
RESUMO ..... xiii
ABSTRACT ..... xiv
**1 Introdução ..... 1**
1.1 Caracterização da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) ..... 1
1.2 A importância do sódio ..... 5
1.3 Consumo de sal: do impacto na hipertensão a um potencial contribuinte para a AOS. 7
**2 Objetivos ..... 14**
2.1 Objetivo Primário ..... 14
2.2 Objetivos Secundários ..... 14
**3 Hipóteses ..... 15**
**4 Metodologia ..... 16**
4.1 Estudo do sono ..... 17
4.2 Dados e Parâmetros Clínicos ..... 19
4.3 Avaliação do Consumo de Sal ..... 20
4.4 Avaliação dos marcadores de função renal e albuminúria ..... 21
**5 Análise Estatística ..... 23**
**6 Resultados ..... 24**
6.1 Subanálise com participantes normotensos ..... 33
6.2 Subanálise com participantes hipertensos ..... 40
**7 Discussão ..... 49**
**8 Conclusão ..... 57**
**9 Referências Bibliográficas ..... 58**

# Lista de abreviaturas e siglas

| | |
|---|---|
| **AASM** | *American Academy of Sleep Medicine* |
| **Ang II** | Angiotensina II |
| **ANOVA** | Análise da Variância |
| **AOS** | Apneia Obstrutiva do Sono |
| **AVC** | Acidente Vascular Cerebral |
| **BRA** | Bloqueador do Receptor de Angiotensina |
| **CKD-EPI** | *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* |
| **CPAP** | *Continuous Positive Airway Pressure* |
| **Cr** | Creatinina |
| **DLP** | Dislipidemia |
| **DM** | Diabetes Mellitus |
| **DP** | Desvio Padrão |
| **DRC** | Doença Renal Crônica |
| **ECA** | Enzima conversora de Angiotensina |
| **ELSA** | Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto |
| **HAS** | Hipertensão Arterial Sistêmica |
| **HDL** | *High Density Lipoprotein* |
| **IECA** | Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina |
| **IAH** | Índice de Apneia e Hipopneia |
| **IAM** | Infarto Agudo do Miocárdio |
| **IC** | Insuficiência Cardíaca |
| **IC 95%** | Intervalo de Confiança a 95% |
| **IBGE** | Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística |

| | |
|---|---|
| **IMC** | Índice de Massa Corpórea |
| **KDIGO** | *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* |
| **LDL** | *Low Density Lipoprotein* |
| **NNKDEP** | *National Kidney Disease Education Program* |
| **OMS** | Organização Mundial da Saúde |
| **OR** | *Odds Ratio* |
| **PA** | Pressão Arterial |
| **RAC** | Razão Albumina-creatinina |
| **$Sp0_2$** | Saturação periférica da Oxihemoglobina |
| **TFG** | Taxa de Filtração Glomerular |
| **TFGe** | Taxa de Filtração Glomerular estimada |
| **TCLE** | Termo de Consentimento Livre e Esclarecido |
| **USP** | Universidade de São Paulo |
| **VAS** | Via aérea superior |
| **WASO** | Tempo Acordado após o início do Sono |
| **WHO** | *World Health Organization* |

# Lista de unidades métricas e símbolos

| | |
|---|---|
| **ß** | Coeficiente de Regressão Beta |
| **Cm** | Centímetros |
| **g** | Gramas |
| **g/dia** | Gramas por dia |
| **H** | Hora |
| **Kcal** | Kilocaloria |
| **Kg** | Kilograma |
| **Kg/m$^2$** | Kilogramas por metro quadrado |
| **M$^2$** | Metro quadrado |
| **mEq** | Miliequivalente |
| **mg/dL** | Miligramas por decilitro |
| **mg/g** | Miligramas por grama |
| **mg/mmol** | Miligramas por micromol |
| **ml** | Mililitros |
| **mmHg** | Milímetros de mercúrio |
| **mmol/d** | Milimol por dia |
| ® | Sinal Registrado |
| **%** | Porcentagem |
| > | Maior que |
| < | Menor que |
| ≤ | Menor ou igual que |
| ≥ | Maior ou igual que |

# Lista de figuras

**Figura 1** Fatores anatômicos que predispõem à apneia obstrutiva do sono (AOS) em pessoas obesas.

**Figura 2** Exemplo de monitor portátil (Equipamento *Embletta Gold®).*

**Figura 3** Correlação da ingestão média diária de sal (cloreto de sódio) com prevalência de hipertensão em diferentes áreas geográficas e entre diferentes raças.

**Figura 4** Ingestão de sódio média (IC 95%) (g/dia) em 2010 em 21 regiões de Carga Global de Doenças.

**Figura 5** Retenção de líquidos nas pernas e seu deslocamento rostral em resposta à gravidade.

**Figura 6** Montagem e um exemplo da tela do exame de poligrafia com o monitor portátil Embletta Gold®.

**Figura 7** Fluxograma do Estudo.

**Figura 8** Distribuição do consumo de sal do total da amostra de participantes estudada e estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).

**Figura 9** Correlação entre consumo de sal e o índice de apneia e hipopneia (IAH) em toda amostra.

**Figura 10** Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) na amostra total de participantes.

**Figura 11** Distribuição do consumo de sal no total da amostra e nos grupos sem AOS e AOS entre os participantes normotensos.

**Figura 12** Correlação entre o consumo de sal e o índice de apneia e hipopneia (IAH) entre os participantes normotensos.

**Figura 13** Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) entre os participantes normotensos.

**Figura 14** Distribuição do consumo de sal no total da amostra e nos grupos sem AOS e AOS entre os participantes hipertensos.

**Figura 15** Correlação entre o consumo de sal e o índice de apneia e hipopneia (IAH) entre os participantes hipertensos.

**Figura 16** Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) entre os participantes hipertensos.

**Figura 17** Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) na amostra total dos participantes e nos grupos de participantes normotensos e hipertensos com ajuste completo (modelo 3).

# Lista de tabelas

**Tabela 1** Características da amostra total estudada estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).

**Tabela 2** Consumo de sal, microalbuminúria e função renal da amostra total de participantes estudada e estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).

**Tabela 3** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o índice de apneia e hipopneia (IAH) em toda amostra.

**Tabela 4** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o tempo total de saturação periférica de oxigênio ($SpO_2$) < 90% em toda amostra.

**Tabela 5** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a saturação periférica de oxigênio mínima ($SpO_2$ em %) em toda amostra.

**Tabela 6** Regressão logística da microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) em toda amostra.

**Tabela 7** Características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes normotensos estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).

**Tabela 8** Consumo de sal, microalbuminúria e função renal dos participantes normotensos e estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).

**Tabela 9** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o índice de apneia e hipopneia (IAH) nos participantes normotensos.

**Tabela 10** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o tempo total de saturação periférica de oxigênio ($SpO_2$) < 90% nos participantes normotensos.

**Tabela 11** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com

a saturação periférica de oxigênio mínima ($SpO_2$ em %) mínima nos participantes normotensos.

**Tabela 12** Regressão logística da microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) nos participantes normotensos.

**Tabela 13** Características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes hipertensos estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).

**Tabela 14** Consumo de sal, microalbuminúria e função renal dos participantes hipertensos e estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).

**Tabela 15** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o índice de apneia e hipopneia (IAH) nos participantes hipertensos.

**Tabela 16** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o tempo total de saturação periférica de oxigênio ($SpO_2$) < 90% nos participantes hipertensos.

**Tabela 17** Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a saturação periférica de oxigênio mínima ($SpO_2$ em %) nos pacientes hipertensos.

**Tabela 18** Regressão logística da microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) nos pacientes hipertensos.

# RESUMO

Giatti S. *Associação do consumo de sal com a apneia obstrutiva do sono: dados da coorte ELSA-Brasil* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introdução:** Estudos prévios sugerem que o aumento da ingestão de sal e retenção de líquidos em algumas condições clínicas (tais como a hipertensão resistente e a insuficiência cardíaca) pode contribuir para a fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono (AOS) por meio do deslocamento rostral de fluidos durante o sono. Este deslocamento de fluidos pode causar edema e redução da área transversal da faringe, que, em última análise pode contribuir para a gravidade da AOS. No entanto, não está claro se este potencial mecanismo pode ser aplicado a todos os pacientes com a AOS. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal que recrutou adultos de ambos gêneros, participantes do centro São Paulo da coorte ELSA-Brasil. Os participantes realizaram avaliações do sono com a poligrafia portátil domiciliar (Embletta Gold$^{TM}$). A AOS foi definida por um índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/h. Uma coleta de urina de 12 horas durante a noite foi obtida de todos os participantes para medir a excreção de sódio. O consumo diário de sal foi estimado a partir de um método previamente validado dividindo-se a excreção urinária de sódio de 12 horas por 0,47, seguido pela divisão por 0,393 (concentração de sódio no sal). Os participantes foram alocados em dois grupos pela presença ou ausência da AOS. Realizamos uma sub-análise estratificando os participantes em normotensos e hipertensos. Todas as análises foram feitas sem o conhecimento prévio da presença ou não da AOS. **Resultados:** Foram estudados 1.870 participantes com idade média 49 ± 8 anos, sendo 42,3% homens, apresentando índice de massa corpórea de 26,9 ± 4,7 Kg/m$^2$. Um terço da amostra dos participantes tinha a AOS. Participantes com AOS eram mais velhos, tinham maiores índices de adiposidade, valores mais elevados de pressão arterial, maior frequência de comorbidades e uso de medicamentos. Comparado com participantes sem AOS, aqueles com AOS apresentaram maior consumo de sal (8,6 vs. 10,2 g/dia; p <0,001). Após ajustes para potenciais fatores de confusão (idade, sexo, raça, índice de massa corpórea, renda, diabetes mellitus, taxa de filtração glomerular estimada e uso de diuréticos), não encontramos associações significativas da ingestão de sal com a AOS (OR 1,010; IC 0,984 - 1,037; p = 0,458). No entanto, quando estratificamos a amostra de acordo com a hipertensão arterial, o consumo de sal entre participantes hipertensos foi maior do que o de normotensos (hipertensos: 9,9 g/dia (6,9-13,2 g/dia) vs. normotensos: 8,9 g/dia (6,3-12,3 g/dia)) independentemente da presença ou ausência da AOS. Na análise multivariada, encontramos uma associação independente do consumo de sal com a AOS somente nos participantes com hipertensão arterial (OR 1,051; IC 1,002 - 1,103; p = 0,043). **Conclusão:** Nossos resultados ressaltam que o papel do sódio na patogênese da AOS pode não ser aplicado à AOS em geral, limitando-se aos participantes com maior consumo de sal e perfil hipervolêmico, tais como observado na hipertensão arterial

**Descritores:** Apneia do sono; Cloreto de sódio; Fisiopatologia; Hipertensão

# ABSTRACT

Giatti, S. *Association of salt intake with obstructive sleep apnea: data from the ELSA-Brasil cohort* [dissertation]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

**Introduction:** Previous studies suggested that increased salt intake and fluid retention in some specific clinical conditions (such as resistant hypertension and heart failure) may contribute to the pathophysiology of obstructive sleep apnea (OSA) by rostral fluid shift during sleep. This fluid displacement may lead to edema and reduction of the transverse area of the pharynx, which may ultimately contribute to the severity of OSA. However, it is unclear whether this potential mechanism can be applied to all patients with OSA. **Methods:** This was a cross-sectional study that recruited adults of both genders, participants from the São Paulo center of the ELSA-Brazil cohort. All participants performed a home portable polygraphy (Embletta Gold$^{TM}$). OSA was defined by an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events / h. A 12-hour urine collection at night was obtained from all participants to measure sodium excretion. Daily salt intake was estimated from a previously validated method by dividing the 12-hour urinary sodium excretion by 0.47 and then by 0.393 (related to the sodium concentration in the salt). Participants were allocated to two groups according to the presence or absence of OSA. We performed a sub-analysis stratifying the participants in normotensive and hypertensives. All analyzes were performed without access to the OSA status data. **Results:** A total of 1,870 participants were studied (mean age of 49 ± 8 years, 42.3% men, body mass index of 26.9 ± 4.7 kg / m$^2$). One-third of the sample had OSA. Participants with OSA were older, had higher values of adiposity parameters, higher blood pressure, increased frequency of comorbidities and use of medications. Compared to participants without OSA, those with OSA had higher salt intake (8.6 vs. 10.2 g / day, p <0.001). After adjustments for potential confounding factors (age, sex, race, body mass index, income, diabetes mellitus, estimated glomerular filtration rate and use of diuretics), we did not find significant associations of salt intake with OSA (OR 1.010; CI 0.984 - 1.037, p = 0.458). However, when we stratified the sample according to hypertension, salt consumption among hypertensive participants was higher than normotensive subjects (hypertensive: 9.9 g / day (6.9-13.2 g / day) vs. normotensive: 8.9 g / day (6.3-12.3 g / day)) regardless of OSA status. In the multivariate analysis, we found an independent association of salt intake with OSA only in participants with hypertension (OR 1.051, CI 1.002 – 1.103, p = 0.043). **Conclusion:** Our results underscore that the role of sodium in the pathogenesis of OSA may not be applied to OSA in general, but limited to participants with higher salt intake and hypervolemic profile, such as observed in those with hypertension

**Descriptors:** Sleep apnea; Sodium chloride; Physiopathology; Hypertension

# 1 Introdução

## 1.1 Caracterização da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A AOS é parte de um espectro de distúrbios respiratórios relacionados ao sono que incluem o ronco, a resistência aumentada de vias aéreas superiores (VAS), causando aumento do esforço respiratório sem apneia ou hipopneia mas com fragmentação do sono e a AOS propriamente dita. Esta condição clínica é caracterizada por episódios recorrentes de obstruções completas (apneia) ou parciais (hipopneia) das vias aéreas superiores durante o sono, levando ao aumento da pressão negativa intratorácica, fragmentação do sono, e hipóxia intermitente.[1,2]

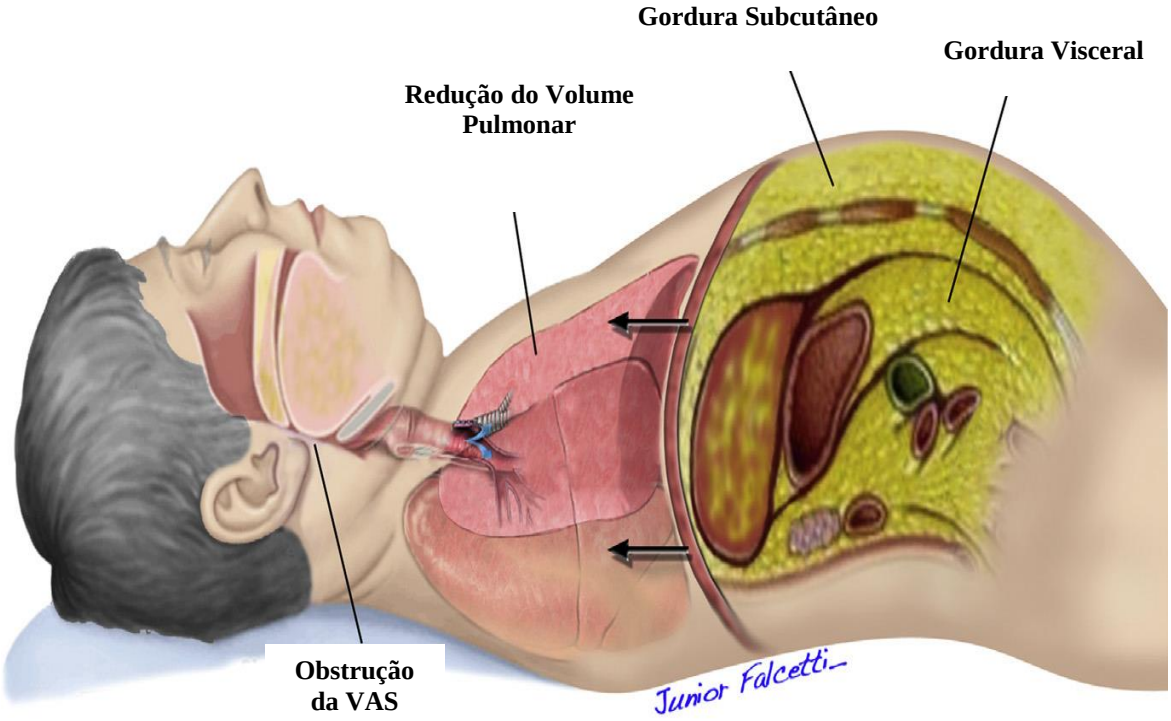
A AOS é classificada em de acordo com a soma dos eventos de obstrutivos que ocorrem por hora de sono, sendo este denominado índice de apneia/hipopneia (IAH). Tradicionalmente, a AOS é dita leve quando o IAH está entre 5 e 14,9 eventos por hora de sono; moderada quando o IAH está entre 15 e 29,9 eventos por hora de sono e grave quando o IAH for ≥30 eventos por hora de sono.[3]

A prevalência da AOS na população geral é alta e variável, dependendo da idade da amostra, sexo, país, metodologia aplicada e critério empregado para o diagnóstico. No entanto, o que parece ser consistente é o aumento da prevalência da AOS nas últimas décadas. Por exemplo, em 1993, uma coorte nos Estados Unidos (*Wisconsin Sleep Cohort Study*), encontrou que 24% dos homens e 9% das mulheres apresentaram a AOS, IAH ≥5 eventos por hora de sono e que 9% dos homens e 4% das mulheres tinham IAH ≥15 eventos por hora.[4] Duas décadas depois da 1ª publicação, o mesmo grupo reavaliou a prevalência da AOS e encontrou um aumento 9% para 13% para os homens e de 4% para 5,6% para as mulheres para a AOS moderada a importante.[5] No Brasil, Tufik e colaboradores realizaram um estudo populacional na cidade de São Paulo para caracterizar a prevalência da AOS.

Estudando 1042 participantes de 20 a 80 anos, os autores encontraram que a AOS (IAH ≥5 eventos por hora de sono) estava presente em quase 1/3 da população adulta. Considerando somente a AOS moderada a importante, eles encontraram a prevalência de 25% para os homens e 9,6% para as mulheres.[6] Mais recentemente, o estudo populacional realizado na cidade de Lausane na Suíça (estudo HypnoLaus) mostrou uma prevalência de AOS moderada e grave de 49,7% para os homens e 23,4% para as mulheres.[2] Em nossa população estudada encontramos a prevalência de 32,9% de AOS moderada a importante.[7] Este aumento na prevalência da AOS pode ser explicado, por exemplo, por mudanças nos critérios de identificação da apneia e hipopneia, na melhoria da qualidade da monitorização da polissonografia (uso de sensores de pressão nasal em substituição dos termistor), e por diferenças raciais. Entretanto, um outro fator essencial para entender as mudanças na prevalência da AOS é a epidemia do excesso de peso (englobando o sobrepeso e a obesidade).

Diversos fatores de riscos estão associados com a presença e gravidade da AOS. Entre os fatores de risco associados à AOS, citam-se a história familiar, idade, sexo masculino, obesidade, aumento da circunferência do pescoço, aumento da razão cintura-quadril, hipotireoidismo, diabetes mellitus (DM), acromegalia, doença renal crônica (DRC) e gravidez, entre outros.[1,8]

**Figura 1: Fatores anatômicos que predispõem à apneia obstrutiva do sono (AOS) em pessoas obesas. VAS: Via aérea superior. Modificado de: Drager et al. *Obstructive Sleep Apnea: a Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome.* JACC 2013; 62:569-76**




A crescente prevalência evidencia que a AOS se tornou um problema de saúde pública, pois está relacionada com hipertensão arterial sistêmica (HAS), infarto agudo do miocárdio (IAM), acidente vascular cerebral (AVC), arritmias cardíacas, insuficiência cardíaca (IC), DM, redução da capacidade funcional e de qualidade de vida. Estudos de base populacional também mostram aumento substancial da mortalidade em indivíduos com AOS moderada a importante.[1,5,7,9]

A polissonografia é considerada o exame de escolha para o diagnóstico definitivo da AOS.[10] Este exame constitui na monitorização do sono do paciente utilizando o eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca.[3] Embora seja o exame de escolha para o diagnóstico da AOS, a polissonografia apresenta algumas desvantagens tais como o custo

elevado, o número reduzido de centros onde é realizado o exame e por ser frequentemente realizado fora do ambiente de sono habitual do paciente.[11]

Recentemente, a utilização de monitores portáteis (Figura 1) simplificou o diagnóstico, sendo cada vez mais utilizado como exame diagnóstico na suspeita dos distúrbios respiratórios do sono. Diversos destes monitores foram já validados para a monitorização dos distúrbios respiratórios do sono.[12] Além de oximetria e da frequência cardíaca, os monitores portáteis podem medir o fluxo aéreo por cânula nasal, roncos, movimentos respiratórios detectados por cintas torácicas e abdominais (alguns modelos apresentam apenas uma cinta) e a oximetria.[12,13]

**Figura 2: Exemplo de monitor portátil (Equipamento *Embletta Gold®).***

Do exposto, a limitação dos monitores portáteis consiste na ausência do registro das fases do sono pelo eletroencefalograma, como acontece na polissonografia padrão.

Isto faz com que os monitores portáteis não forneçam dados sobre a estrutura do sono. Apesar desta limitação, os monitores portáteis apresentam uma série de vantagens, incluindo o menor custo, acesso amplo, fácil manuseio e possibilidade de realização do exame na casa do paciente. Além disto, os monitores portáteis apresentam boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de AOS, havendo uma tendência crescente de uso destes monitores portáteis em diversos países.[14]

## 1.2 A importância do sódio

Por vários milhões de anos, os ancestrais dos humanos, como todos os outros mamíferos, comeram uma dieta que continha menos de 0,25 g de sal por dia. Cerca de 5000 anos atrás, os Chineses descobriram que o sal poderia ser usado para preservar alimentos. O sal tornou-se então de grande importância econômica, pois era possível conservar alimentos durante o inverno e permitir o desenvolvimento de comunidades assentadas. O sal era a mercadoria mais tributada e comercializada no mundo, com a ingestão atingindo um pico em torno da década de 1870.[15]

A partir do consumo de sal é suprida a necessidade de sódio pelo corpo humano. O sódio é o principal cátion do fluido extracelular,[16] sendo assim, a manutenção do volume de líquido extracelular, a pressão arterial (PA) e a perfusão de órgãos dependem do controle do conteúdo de sódio do corpo.[17] Como o sódio é um íon imutável, o equilíbrio de massa requer que uma quantidade igual seja removida do corpo diariamente para evitar ganhos ou perdas inapropriadas. Na maioria das condições, os rins excretam 95% do sódio ingerido. Este processo é notavelmente preciso em rins saudáveis e doentes, e as determinações de excreção são usadas para estimar a ingestão de sódio. A velocidade de obtenção de uma combinação ingestão/excreção quando a ingestão de sódio varia é

relativamente lenta, o teor de sódio no corpo geralmente aumenta pouco quando a ingestão aumenta e diminui pouco quando a ingestão diminui. Essas mudanças no conteúdo de sódio do corpo e no volume sanguíneo são a provável causa da relação entre o consumo de sal e a PA.[18]

A carga filtrada dos rins humanos é impressionante. A taxa de filtração é de 180 l/dia, o que corresponde a 1.7 kg de sal. Aproximadamente 60 a 70% da carga filtrada de sódio e água são absorvidos no néfron proximal. Os mecanismos regulatórios essenciais incluem: (1) o chamado equilíbrio glomerulotubular [isto é, um ciclo de retroalimentação garantindo taxas absolutas de absorção no túbulo proximal sempre que a taxa de filtração glomerular (TFG) desse néfron aumenta] e (2) controle neural e hormonal (inervação simpática, angiotensina II [ANG II], endotelina, hormônio paratireoide) e outros mediadores.[19]

Talvez o aspecto mais notável desse processo notável seja a desigualdade evidente nas quantidades de sódio removidas do plasma por ultrafiltração e aquelas removidas do corpo pela excreção urinária. A grande carga filtrada resulta da alta concentração de sódio extracelular e da alta taxa de ultrafiltração glomerular. Qualquer que seja a pressão evolutiva por trás desse projeto funcional, a necessidade de recuperar quase todo o sódio filtrado antes que ele atinja a urina representa uma demanda regulatória e energética desafiadora que o epitélio tubular precisa atingir.[19,20]

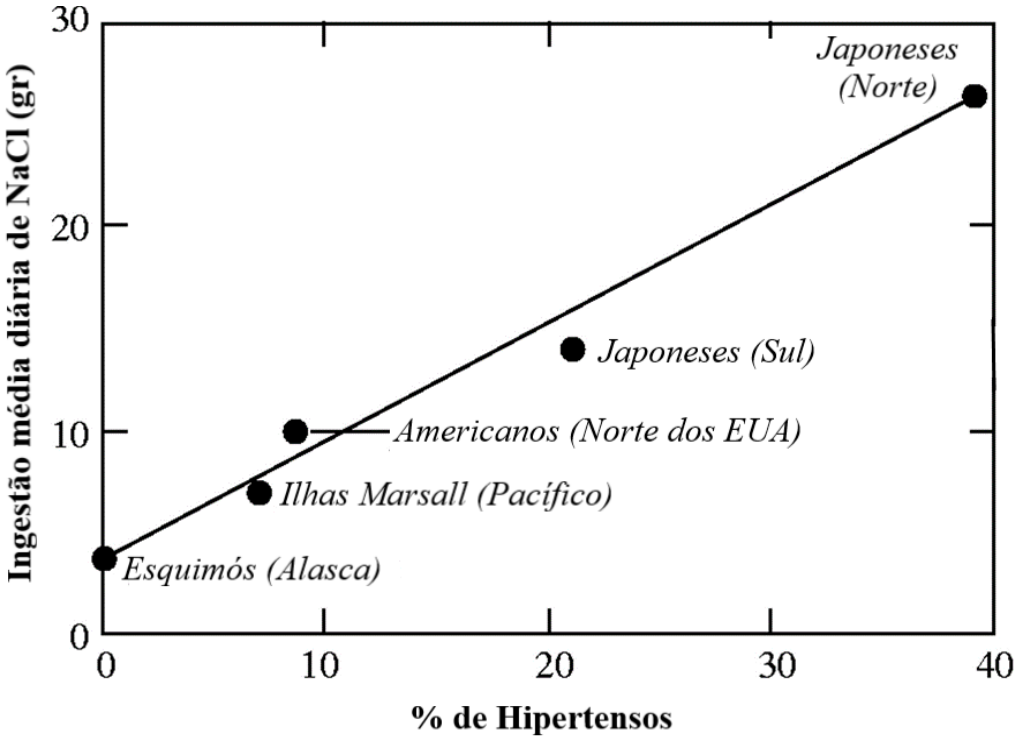
Alterações no consumo e no conteúdo de sódio do corpo são detectadas pelas alterações no volume sanguíneo arterial efetivo e seu efeito sobre os receptores sensíveis à pressão na parede vascular, na arteríola aferente renal e no coração.[20,21] O estado de ativação desses receptores leva a alterações nos sistemas efetores renais, como o eixo renina-angiotensina-aldosterona, o sistema nervoso simpático renal e a liberação de vasopressina e peptídeo natriurético atrial. Os sistemas efetores neurais e hormonais

regulados pelo volume de líquido extracelular causam alterações na excreção de sódio principalmente por alterações na reabsorção tubular de sódio, principalmente no néfron distal.[19] Mesmo com variações extremas de ingestão, a reabsorção de sódio flutua em apenas cerca de 3% do sódio filtrado. Em indivíduos normotensos, o efeito de variações no consumo diário de sódio na PA é pequeno, cerca de 2 mmHg para uma redução de 50% na ingestão. No entanto, tal redução está associada a benefícios de saúde demonstráveis, particularmente em pessoas sensíveis ao sal, como aquelas com HAS, DM, DRC e indivíduos afro-americanos.[20]

## 1.3 Consumo de sal: do impacto na hipertensão a um potencial contribuinte para a AOS

O consumo de sal é variável nas diferentes populações em todo o mundo e este fato chamou a atenção da comunidade científica pelas potenciais implicações deste hábito alimentar. A publicação do famoso gráfico de Louis Dahl em 1960, mostrando uma relação linear positiva entre a prevalência de HAS e ingestão média de sal em cinco grupos populacionais.[16]

**Figure 3: Correlação da ingestão média diária de sal (cloreto de sódio) com prevalência de hipertensão em diferentes áreas geográficas e entre diferentes raças. Modificado de: Elliott et al. *Sodium intakes around the world: Background document prepared for the WHO Forum and Technical meeting on Reducing Salt Intake in Populations. World Health Organization; 2006.***




**1grama sal = 393,4 mg Sódio**

O estudo INTERSALT, realizado entre meados e final dos anos 80 forneceu dados padronizados sobre a excreção urinária de sódio de 24 horas em 52 amostras populacionais em 32 países. A maior média de excreção urinária de sódio de 24 horas variou de 260 mmol/d (6,0 g) em homens e 230 mmol/d (5,3 g/d) em mulheres na China e 1 mmol/d (23 mg/d) entre os Índios Yanomamo do Brasil.[21]

Já o *International Population Study on Macronutrients and Blood Pressure* (INTERMAP), que incluiu medidas de ingestão de sódio na dieta e excreção urinária de sódio de 24 horas de homens e mulheres, com idade entre 40-59 anos, a partir de 17 amostras da população de 4 países, encontrou que a grande maioria das pessoas em cada

um dos países tinha excreção urinária de sódio >100 mmol/d (2,3 g/dia), e poucos tinham valores <70 mmol/d (1,6 g/dia).[22]

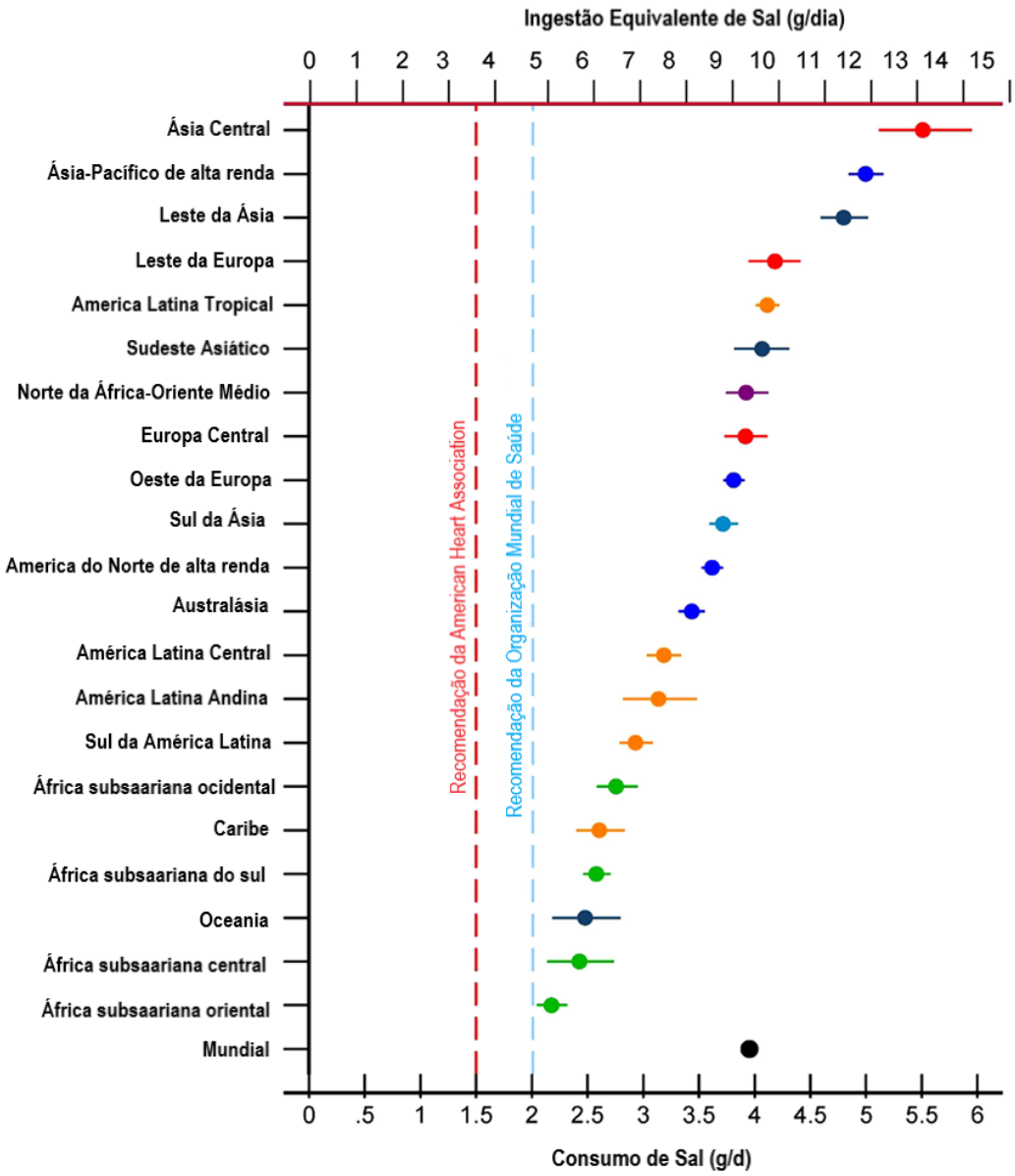
Uma revisão sistemática realizada com o objetivo de estimar ingestões de sódio global, regionais (21 regiões) e nacionais (187 países) em adultos em 1990 e 2010, a partir de dados sobre excreção de sódio urinário de 24 h e mostrou que em 2010, a ingestão média de sódio (IC 95%) em adultos foi de 3,95 (3,89–4,01) g/dia, equivalente a ingestão de sal de 10,06 (9,88-10,21) g/dia (com base no pressuposto convencional, que todo o sódio vem do sal). Globalmente, a ingestão média em homens foi, como esperado, maior do que nas mulheres: 4,14 (4,04-4,23) vs. 3,77 (3,69–3,85) g/dia, respectivamente.[23]

No Brasil, os dados coletados pela Pesquisa de Orçamentos Familiares, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), entre maio de 2008 e maio de 2009, em amostra probabilística de 55.970 domicílios, foram usados para estimar o consumo de sal a partir da composição de alimentos. A média de sódio diário disponível para consumo em domicílios brasileiros foi de 4,7 g por 2.000 kcal por dia, portanto, ainda mais do que o dobro dos níveis recomendados de ingestão desse nutriente. A maior parte do sódio disponível para consumo provém de sal e de condimentos à base de sal (74,4%), mas a fração consumida de alimentos processados com adição de sal aumentou em paralelo com o aumento do poder aquisitivo.[24]

Outro estudo realizado em uma cidade do interior do estado de São Paulo encontrou que consumo total de sal foi quase o mesmo, considerando a excreção urinária de sódio em 24h e a ingestão total de sal relatada por meio de questionários: 10,5 e 11,0 g/dia, respectivamente.[25]

Em indivíduos hipertensos, um estudo transversal realizado em um hospital do interior de São Paulo, encontrou uma excreção urinária média de sódio de 209,3 mEq/24h (4,8 g/dia), o que corresponde a um consumo médio diário de 12,1g de sal.[26]

**Figura 4: Ingestão de sódio média (IC 95%) (g/dia) em 2010 em 21 regiões de Carga Global de Doenças. Modificado de: Powles et al. BMJ Open 2013.**[23]




**Nota: As regiões são classificadas por níveis em ambos os sexos combinados, com idade acima de 20 anos. As ingestões não são padronizadas por idade.**

Durante o século passado, as evidências dos riscos impostos à saúde humana pelo consumo excessivo de sal tornaram-se atraentes. Um grande número de estudos foi realizado, todos os quais suportam o conceito de que a alta ingestão de sal é o principal

fator que aumenta a PA na população,[21,26,27] está associado com o aumento do risco de doenças cardiovasculares[28] e obesidade.[29,30]

A ideia de que o aumento da ingestão de sal induz a sede, levando ao aumento da ingestão de líquidos e eliminação paralela do excesso de sal e líquido ingeridos na urina[31] é bem aceita e apoia argumentos que favorecem estratégias direcionadas à redução do consumo de sal na dieta na população[32].

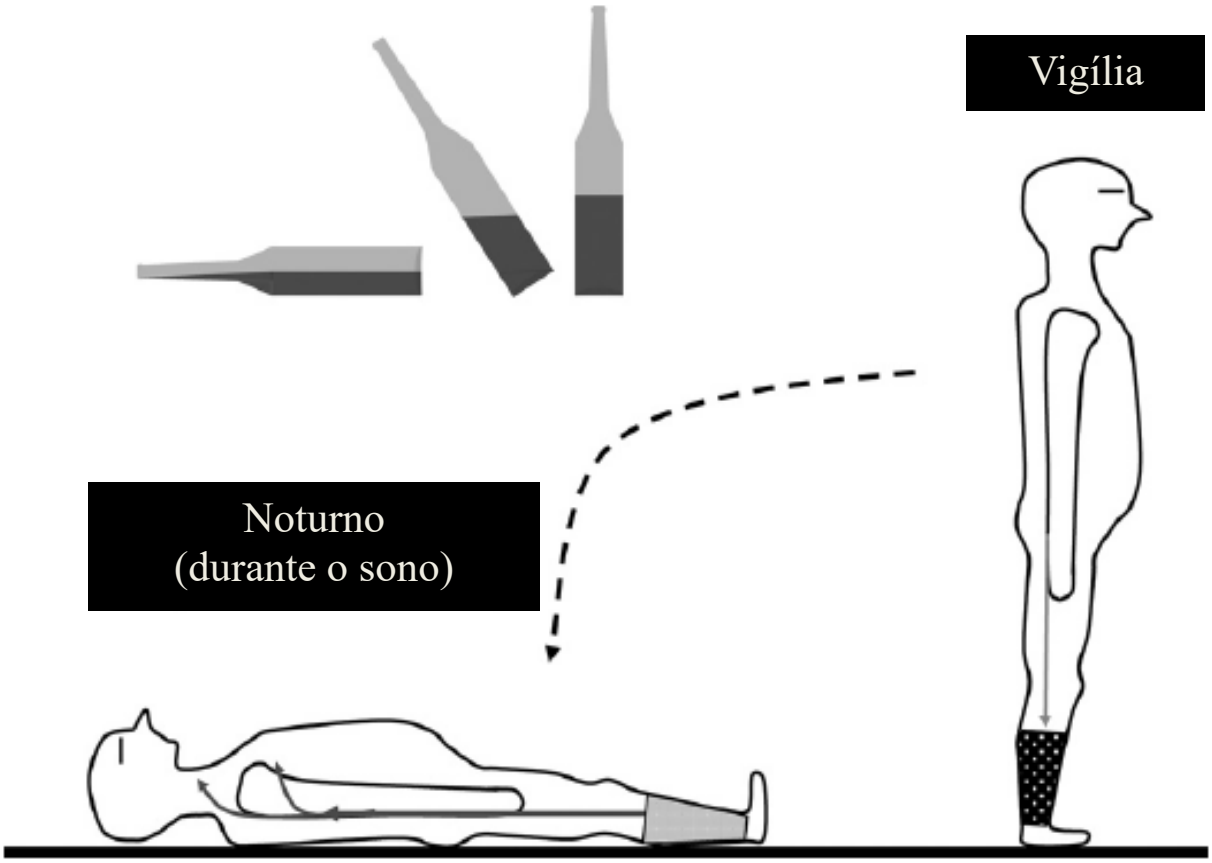
No entanto, o equilíbrio entre consumo e excreção de sal e água pode ser alterado levando a estados edematosos conforme explicado pela teoria apresentada por Hope e Starling, que sugere que, perante o aumento da pressão venosa periférica, a pressão hidráulica nos capilares excede as forças opostas e provoca a transudação de líquido do espaço intravascular para o intersticial e, portanto, o desenvolvimento de edema.[31] Essa perda de volume intravascular de alguma forma sinaliza aos rins para reter sódio e água na tentativa de restaurar o volume circulante ao normal. Outra parte da teoria sugere que, uma perfusão inadequada dos rins resulta na diminuição da excreção de sódio. Há evidências que sustentam essas duas teorias e ambas podem estar operando em o mesmo tempo.[31]

A observação de que a AOS é mais prevalente em pacientes com estados edematosos, como a IC, do que na população geral, independente do peso corporal, levanta a possibilidade de que a retenção de líquidos aumente o risco de AOS.[33]

Evidências recentes sugerem que a hipervolemia e o deslocamento rostral de fluidos podem contribuir para a obstrução das VAS.[34,35] Em pé, a pressão capilar nas pernas excede em muito a pressão necessária para o movimento no espaço intersticial. Como consequência, o volume de líquido intravascular da perna diminui enquanto o volume de líquido intersticial e total da perna aumenta com uma taxa de filtração proporcional à pressão venosa. Ao deitar-se na cama, ocorre o inverso: o líquido é

reabsorvido do intersticial para o compartimento intravascular das pernas, que se move rostralmente para a parte superior do corpo. Isto está associado com uma redução no volume de fluido da perna e aumentos recíprocos nos volumes de sangue torácico e da cabeça.[36] Este deslocamento de fluidos pode causar edema perifaríngeo, aumentando a circunferência do pescoço e a resistência da faringe, reduzindo a área transversal da via aérea superior, e contribuir para a obstrução das vias aéreas superiores.[34,35,37]

**Figura 5: Retenção de líquidos nas pernas e seu deslocamento rostral em resposta à gravidade. Modificado de: Kasai et al. *Sleep Apnea and Cardiovascular Disease A Bidirectional Relationship*. Circulation. *2012;126:1495-510.***




Os estudos que exploram este mecanismo e as associações com a presença e gravidade da AOS, foram realizados em pacientes com condições que cursam com

retenção de fluidos e hipervolemia, como IC,[33,35,38] HAS resistente,[39] HAS não controlada,[40] insuficiência venosa periférica,[41] DRC,[42] DRC em estágio final,[43] e pacientes em hemodiálise.[44] No entanto, não está claro se o papel do sódio e da consequente retenção hídrica promovendo o deslocamento rostral de fluidos levando em última análise a contribuir para a AOS é um fenômeno válido para todos os pacientes com este distúrbio respiratório do sono.

# 2 Objetivos

## 2.1 Objetivo Primário

Avaliar se o consumo de sódio está associado com a presença da AOS em um estudo de base populacional.

## 2.2 Objetivos Secundários

1) Avaliar se o consumo de sódio está associado com a presença da AOS comparando normotensos e hipertensos.
2) Verificar se a presença de AOS está independentemente associada com a frequência de DRC, menor razão albumina-creatinina (RAC), aumento da microalbuminúria, creatinina sérica e urinaria.

# 3 Hipóteses

1) O consumo de sal está associado de forma independente com a presença da AOS.

2) Há associação da AOS com o consumo de sal independente da presença de HAS.

3) A AOS está independentemente associada à maior frequência de DRC, maior RAC, maior microalbuminúria e aumento da creatinina sérica e urinária, configurando pior função renal aos participantes com AOS.

# 4 Metodologia

O presente estudo é uma análise transversal do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto). O ELSA-Brasil é um estudo de coorte multicêntrico que tem o objetivo de determinar a incidência de doenças cardiovasculares e DM e seus determinantes biológicos e sociais.[45] Esta coorte é composta por 15.105 funcionários não terceirizados de cinco universidade e um centro de pesquisa: Universidade Federal da Bahia (BA), Universidade Federal de Minas Gerais (MG), Universidade Federal do Rio Grande do Sul (RS), Universidade Federal do Espírito Santo (ES) Universidade de São Paulo (SP), Fundação Oswaldo Cruz Fiocruz (RJ). Os civis elegíveis para este estudo são servidores com idade entre 35 a 74 anos.[46] A amostra do ELSA-Brasil inclui voluntários (76% da amostra final) e participantes da lista de funcionários públicos recrutados ativamente (24%). O *status* educacional e econômico médio da população do ELSA-Brasil é superior ao da população brasileira. A fim de representar o espectro socioeconômico de uma forma mais equilibrada, a amostragem do ELSA-Brasil teve como objetivo a distribuição igualitária entre trabalhadores não qualificados, técnicos e de nível superior.[47] Já os critérios de exclusão foram gestação atual ou recente (<4 meses antes da primeira entrevista), intencionalidade de deixar o emprego num futuro próximo, comprometimento cognitivo ou de comunicação grave e, se aposentado, residência fora da área metropolitana correspondente de um centro de estudos.[46]

Em cada centro integrante do estudo, os sujeitos da pesquisa fazem exames e entrevistas nas quais são avaliados aspectos como condições de vida, diferenças sociais, relação com o trabalho, gênero e especificidades da dieta da população brasileira. O centro São Paulo do ELSA-Brasil é responsável por aproximadamente 1/3 da coorte do estudo (5061 participantes). A avaliação do potencial impacto dos distúrbios do sono no ELSA-Brasil constitui um estudo menor e adicional que foi realizado por dois anos, entre

2015 e 2017, somente no centro São Paulo. Para este estudo, a convocação dos participantes não obedeceu a nenhum critério específico, mas também não foi adotado um método mais formal de escolha aleatorizada.[7] Os participantes convocados foram submetidos a avaliações clínicas (incluindo medidas antropométricas) com profissionais treinados e qualificados, e avaliação do sono para a investigação da AOS.[7,47]

Uma amostra aleatória de participantes provenientes dos 5.061 participantes do núcleo de São Paulo do ELSA-Brasil foi convidada por meio de telefonemas ou e-mail a participar deste estudo. Foram incluídos participantes de ambos os gêneros. O consentimento informado foi obtido de todos os participantes.

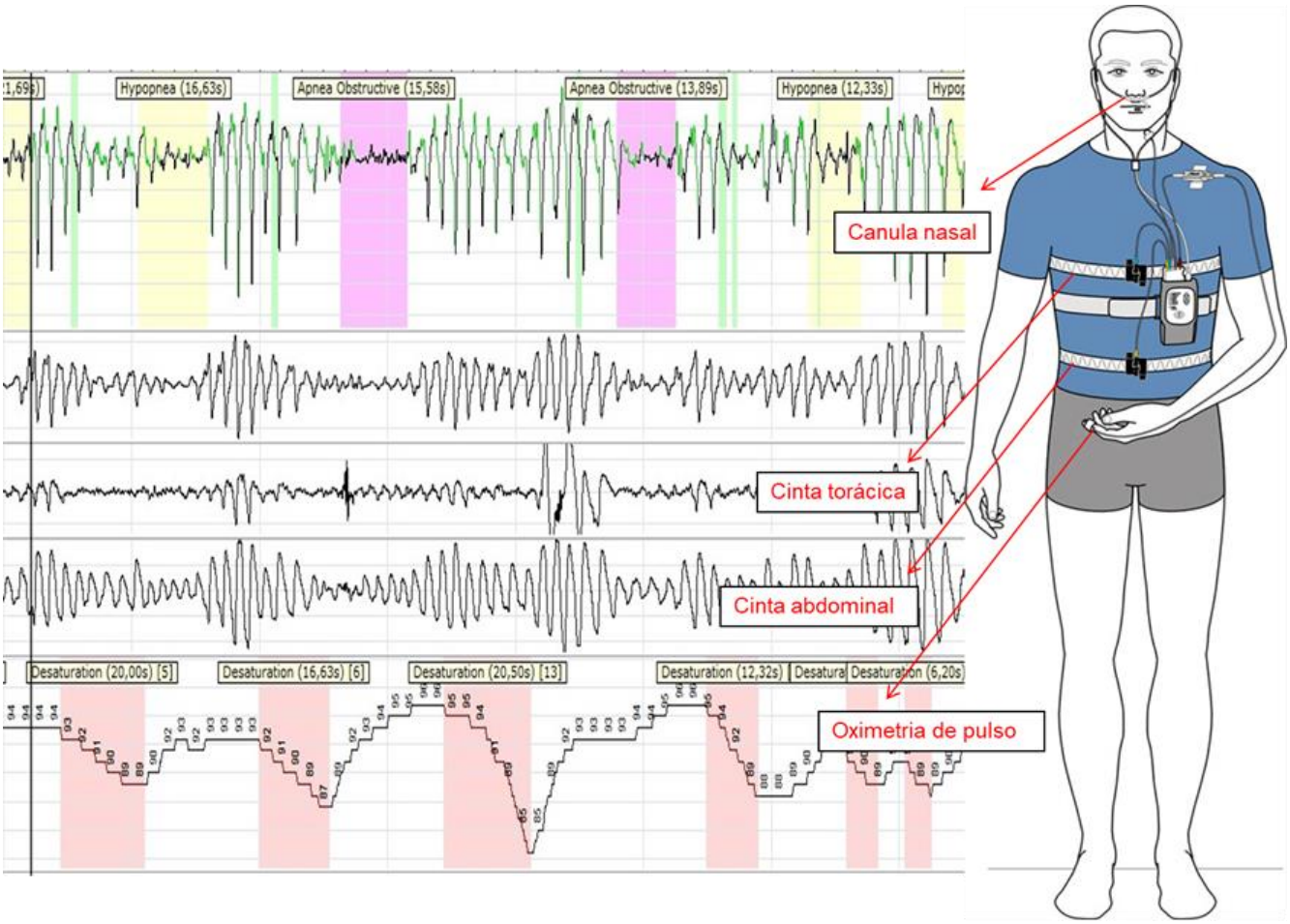
Foram excluídos os participantes que apresentaram recusa à assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), gestantes, recusa à realização do estudo do sono, falha nos exames de avaliação do sono, presença de apneia do sono de predominância central, tratamento prévio para distúrbios do sono: pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP), avanço mandibular e uso de oxigênio. Também foram excluídos os participantes com turno de trabalho em período variável (diurno e noturno) e participantes com horário de trabalho fixo no período noturno, pois já é conhecido que indivíduos com alterações do ciclo circadiano podem influenciar os principais objetivos do estudo. Além dos participantes que não tinham os questionários para avaliação do consumo estimado de sal, exames para avaliação da função renal e exames de urina disponíveis.

## 4.1 Estudo do sono

Os exames do sono foram realizados usando o dispositivo portátil de diagnóstico nível 3 Embletta Gold® (Natus Medical Inc., Ontário, Canadá). A Figura 2 mostra a montagem e a tela do exame de poligrafia. A poligrafia portátil de uma noite em domicílio

foi realizada segundo técnicas padronizadas.[48] Foi realizado a monitorização do fluxo aéreo por meio da cânula nasal, esforço respiratório tóraco-abdominal pelas cintas de indutância, oximetria de pulso, frequência cardíaca de pulso e posição corporal. Os registros da poligrafia foram analisados manualmente em períodos de 2 minutos e a classificação dos eventos respiratórios foi realizada conforme regras da Sociedade Americana de Medicina do Sono (AASM) de 2012.[3] Apneia foi definida como cessação do fluxo aéreo (≥90%) e com o mínimo de 10 segundos de duração. A hipopneia foi definida como uma redução de ≥30% do fluxo aéreo (a partir do sinal da cânula nasal) ou da amplitude da soma dos sinais de indutância das cintas abdominal e torácica, com uma duração mínima de 10 segundos e com uma dessaturação ≥ 3%.[3] O IAH foi calculado pela soma das apneias e hipopneias dividido pelo tempo total de registro. O IAH ≥15 eventos/hora de registro foi considerado para o diagnóstico da AOS. Este ponto de corte foi escolhido por estar associado ao incremento de várias complicações e indicativo de um tratamento mais intensivo neste nível, enquanto evidências recentes sugerem que a AOS leve (IAH entre 5 e 14,9 eventos/hora) não apresenta impacto cognitivo e cardiovascular significativo.[49] Este nível de corte também é amplamente utilizado na prática clínica e recomendado pela AASM.[50]

**Figura 6: Montagem e um exemplo da tela do exame de poligrafia com o monitor portátil Embletta Gold®**




**Nota: Na figura podemos observar episódios de hipopneias marcados em cor amarela mostrando a redução do fluxo respiratório, apneias obstrutivas marcadas em cor roxa mostrando a cessação do fluxo respiratório e consequentes episódios de queda da saturação de oxigênio marcadas em cor rosa.**

## 4.2 Dados e Parâmetros Clínicos

Todos os participantes foram submetidos a avaliações de acordo com a metodologia ELSA-Brasil.[45] As avaliações incluíram entrevistas sobre estado socioeconômico e de saúde por meio de questionários validados, coletas de amostra de sangue com procedimentos padronizados e avaliações antropométricas.

O peso e a estatura foram medidos segundo procedimento padrão na coorte ELSA-Brasil.[51] O peso corporal foi medido com uma balança eletrônica da marca Toledo (São Bernardo do Campo, Brasil) que tem a capacidade máxima de 200 kg. O IMC foi

calculado dividindo o peso do participante em quilogramas pelo quadrado da sua altura em metros (kg/m$^2$) e utilizou-se critérios da Organização Mundial de Saúde para classificar a adiposidade em normopeso (entre 18,5 e 24,9 kg/m$^2$); excesso de peso (entre 25,0 a 29,9 kg/m$^2$); e obesidade (IMC acima de 30kg/m$^2$)[52]. A PA foi aferida três vezes (intervalo de um minuto entre elas) utilizando-se um dispositivo oscilométrico validado (Omron HEM 705CPINT) após um descanso de 5 minutos na posição sentada. A média da segunda e terceira medida foi utilizada nas análises.[52] A HAS foi definida como PA sistólica ≥140 mmHg ou PA diastólica ≥90 mmHg, ou pelo relato de uso prévio de medicação anti-hipertensiva.[46]

Amostras de sangue foram coletadas após um jejum noturno de 12 horas. O DM foi definido como diagnóstico prévio de diabetes ou uso de medicação para tratar diabetes ou glicemia de jejum >126 mg/dL ou teste de tolerância de glicose de 2 horas >200mg/dl ou hemoglobina glicada ≥6,5%. A DLP foi definida como o uso de agentes hipolipemiantes ou o nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL) ≥130 mg/dL.[46]

## 4.3 Avaliação do Consumo de Sal

As amostras de urina foram coletadas entre 19h e 7h da manhã seguinte e o participante foi solicitado a tomar nota dos horários exatos de início e término da coleta, bem como de quaisquer perdas. Esta análise foi escolhida para minimizar a imprecisão do volume de urina coletado e armazenado durante os períodos de trabalho e para evitar a influência da perda significativa de sódio no suor. Alíquotas de urina foram enviadas ao Laboratório Central ELSA-Brasil para aferições de creatinina (método de Jaffé) e sódio e potássio (método de eletrodo seletivo de íons).[53] A validação da coleta de urina de 12 horas foi baseada em três critérios: volume ≥250 mL, tempo de coleta entre 600 e 840

minutos (10-14 horas) e excreção de creatinina de 12 horas ≥7,2 e <16,8 mg / kg em homens e ≥5,6 e <12,6 mg / kg em mulheres.[54]

Com base em um estudo de validação em uma subamostra de participantes do ELSA-Brasil e assumindo que todo o sódio excretado deriva da ingestão de NaCl, o consumo diário de sal foi estimado dividindo-se as 12 horas excreção de sódio em 0.47, que correspondeu à fração de excreção noturna de sal, e então, dividindo a resultante por 0,393 (concentração de sódio no sal). Os erros estimados estão dentro de 2-3%, que são considerados erros aceitáveis para estimar a ingestão desses minerais.[54,55] Esta opção por usar os dados de consumo de sal e não a excreção de sal teve finalidades práticas e consistentes com os estudos prévios do ELSA-Brasil nesta área.[55,56] De qualquer maneira, antecipamos que os resultados que serão apresentados à seguir com o consumo de sal foram consistentes com os resultados de excreção de sal (estes últimos não reportados adiante por uma questão de simplificação).

## 4.4 Avaliação dos marcadores de função renal e albuminúria

A creatinina sérica foi analisada pelo método cinético de Jaffé (Advia 1200 Siemen, EUA). Posteriormente, aplicou-se um fator de conversão derivado a partir da amostra de creatinina-padrão, calibrada segundo método de referência, baseado em diluição isotópica e espectrometria de massa, como recomendado pelo *Nathional Kidney Disease Education Program* (NNKDEP).[57,58]

A RAC foi calculada a partir das amostras de urina de 12h, obtidas a patir de concentrações de albumina e creatinina na urina. O métodos cinético Jaffé (Advia 1200 Siemen, EUA), foi utilizado para medir a creatinina urinária e o ensaio imunoquímico (BN II *Nephelometer Siemens Dade Behring*, EUA) para medir a albumina urinária.[59] A alteração de RAC foi considerada para valores >30 mg/g de creatinina.

A definição e classificação da DRC seguiram a recomendação de KDIGO 2012,[60] enquanto a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) foi calculada usando a fómula de *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI).[61,62] Este estudo adotou as três variáveis da equação CKD-EPI: creatinina sérica, idade e sexo. A raça não foi usada para estimar a TFGe devido ao fato de a população brasileira apresentar expressiva miscigenação. Um trabalho publicado em 2012 demonstrou que o ajuste de raça para essa população não contribuiu para melhor desempenho da equação.[63,64]

Equação estimativa de CKD_EPI

$$\text{TFGe (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = 141 \times \min(Cr/k, 1)^{a} \times \max(Cr/k, 1)^{-1,209} \times 0,993^{Idade} \times 1,018 \text{ [mulher]}$$

Onde:

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; Cr: creatinina sérica; K: 0,7 para mulheres e 0,9 para homens; A: -0,329 para mulheres e -0,411 para homens; Min: mínimo de Cr/k ou 1; Máx: máximo de Cr/k ou 1

Para nosso estudo categorizamos a função renal pela presença de critérios para DRC conforme definida pela *Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO)* com uma taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) <60 ml/min/1,73m², albuminuria (taxa de excreção de albumina ≥30mg/24 horas e índice albumina-creatinina ≥30mg/g (≥3 mg/mmol).[65]

# 5 Análise Estatística

As variáveis foram expressas como média e desvio padrão (DP) ou como medianas e intervalos interquartis. A inspeção visual da curva normal e o teste de Kruskal-Wallis foram utilizados para testar a normalidade das variáveis contínuas. As variáveis categóricas foram apresentadas em porcentagem. As variáveis contínuas foram avaliadas por ANOVA com correção de Bonferroni para comparação entre os grupos. As frequências foram comparadas pelo teste qui-quadrado com análise post hoc para comparação entre os grupos.

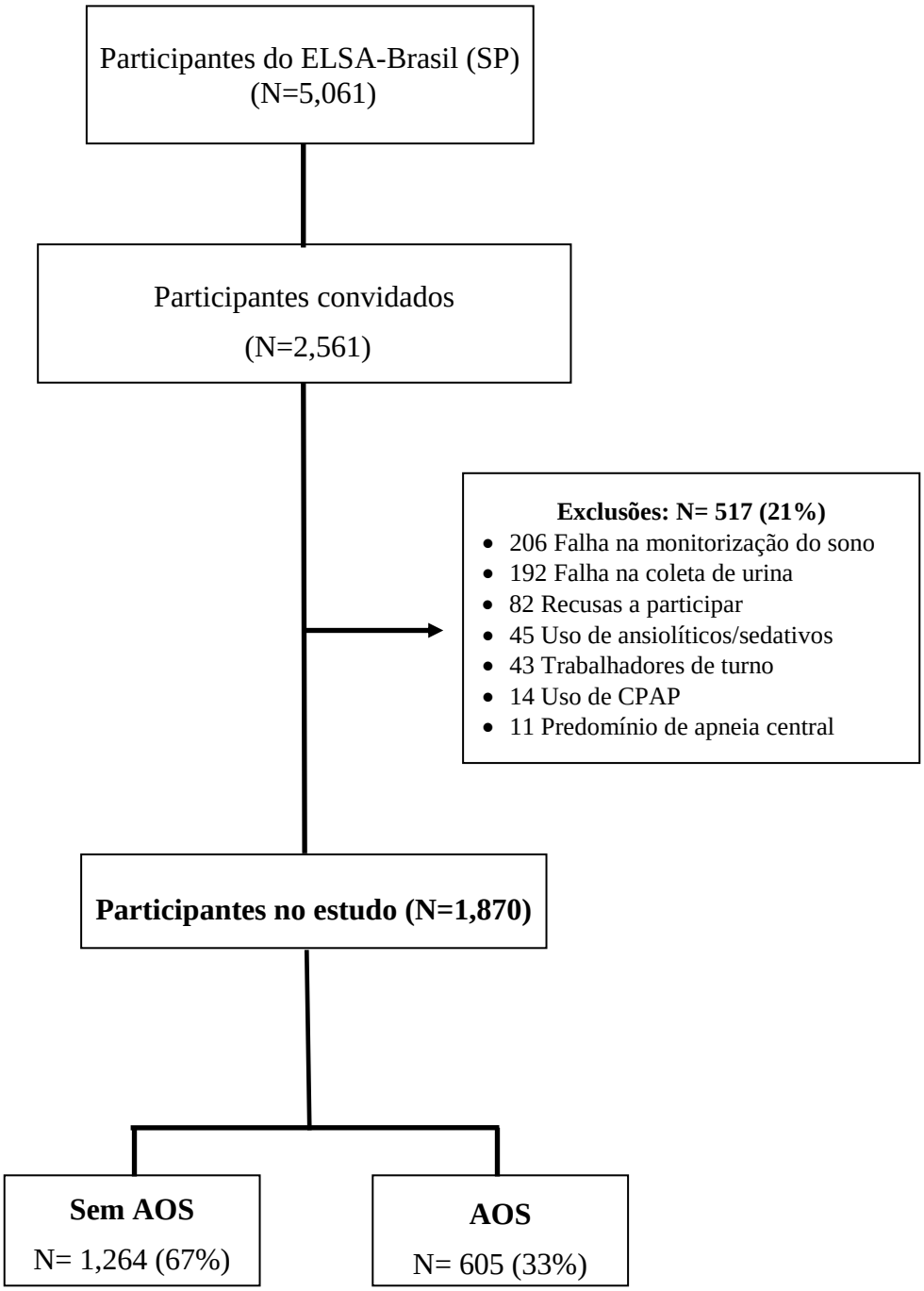
Foi realizado um modelo de regressão logística para explorar a associação entre AOS com consumo de sal. Um modelo não ajustado foi inicialmente usado. Um segundo modelo foi ajustado para sexo e idade, raça e renda. Um modelo final incluiu o modelo 2 acrescido de variáveis tradicionais relacionadas à excreção renal de sódio, como TFGe, diabetes e uso de diuréticos. Os valores do coeficiente de correlação beta (β) e do intervalo de confiança de 95% (IC 95%) nos diferentes modelos de regressão foram estimados.

Por fim, foi realizada uma sub-análise estratificando os participantes em normotensos e hipertensos. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o software Statistical Package for the Social Sciences, V.25.0 for Windows (SPSS® Inc., Chicago, Illinois, EUA). Para todos os testes, valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

# 6 Resultados

No período de dois anos recrutamos de forma consecutiva 2561 servidores dos 5061 participantes do estudo ELSA-Brasil centro São Paulo foram convidados a participar deste estudo. As causas de exclusão (incluindo a baixa frequência de recusa) estão detalhadas na Figura 7. A casuística do estudo foi de 1870 participantes, que foram divididos entre os grupos sem e com AOS conforme critérios descritos anteriormente.

**Figura 7. Fluxograma do estudo**




A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas, antropométricas e do sono dos 1870 participantes do estudo, e compara o grupo sem AOS com o grupo AOS.

**Tabela 1. Características da amostra total estudada estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)**

| Caracteristicas | Total N=1870 | Sem AOS n= 1264 (67%) | AOS n=606 (33%) | p |
|---|---|---|---|---|
| Sexo masculino, n (%) | 42,3 | 36,2 | 55,1 | <0,001 |
| Idade (anos) | 49±8 | 48±8 | 51±8 | <0,001 |
| Etnia/Raça, % | | | | 0,010 |
| Branca | 61,9 | 63,9 | 57,6* | |
| Parda | 19,9 | 18,3 | 23,4* | |
| Negra | 11,9 | 12,2 | 11,2 | |
| Outras | 6,3 | 5,6 | 7,8 | |
| IMC (Kg/m$^2$) | 26,9±4,7 | 25,8±4,1 | 29,3±4,9 | <0,001 |
| Circunferência da cintura (cm) | 88,6±12,1 | 85,4±10,8 | 95,4±11,7 | <0,001 |
| Relação cintura/quadril | 0,88±0,08 | 0,86±0,07 | 0,92±0,08 | <0,001 |
| Circunferência do pescoço (cm) | 35,7±3,6 | 34,9±3,3 | 37,5±3,5 | <0,001 |
| Fumantes (%) | 14,0 | 14,0 | 14,0 | 0,050 |
| PAS média | 117,4±14,7 | 115,2±13,9 | 121,7±15,5 | <0,001 |
| PAD média | 74,3±10,2 | 72,7±9,7 | 77,5±10,5 | <0,001 |
| **Comorbidades** | | | | |
| Doença Renal Crônica | 3,3 | 3,2 | 3,5 | 0,414 |
| Insuficiência Cardíaca | 1,1 | 0,9 | 1,5 | 0,210 |
| Hipertensão, (%) | 25,6 | 19,9 | 37,3 | <0,001 |
| Diabetes Mellitus, (%) | 15,2 | 11,2 | 23,8 | <0,001 |
| Dislipidemia, (%) | 54,8 | 51,3 | 63,0 | <0,001 |
| **Medicações** | | | | |
| Diureticos, (%) | 11,0 | 8,8 | 15,5 | <0,001 |
| Inibidor da ECA,(%) | 9,5 | 7,4 | 14,0 | <0,001 |
| BRA,(%) | 4,4 | 3,2 | 6,9 | <0,001 |
| Bloqueador do canal de cálcio, (%) | 2,3 | 1,3 | 4,3 | <0,001 |
| Beta bloqueador, (%) | 6,1 | 5,4 | 7,6 | 0,040 |
| Aspirina, (%) | 4,5 | 3,7 | 6,3 | 0,010 |
| Estatinas, (%) | 10,8 | 8,5 | 15,4 | <0,001 |
| **Monitorização do Sono** | | | | |
| IAH (eventos/hora) | 9,7 (4,4-19,2) | 5,9 (3,2-9,8) | 25,8 (19,5-38,2) | <0,001 |
| $SpO_2$ basal (%) | 94 (93-95) | 95 (94-96) | 93 (92-94) | <0,001 |
| $SpO_2$ mínima (%) | 86 (82-89) | 88 (85-90) | 81 (76-84) | <0,001 |
| Tempo total $SpO_2$ < 90% (%) | 0,3 (0,0-2,6) | 0,1 (0,0-0,6) | 3,1 (1,1-9,4) | <0,001 |

Abreviações: AAS: ácido acetilsalicílico; AOS: apneia obstrutiva do sono; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus, ECA: enzima conversora de angiotensina; IAH: índice de apneia e hipopneia; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SpO2: saturação periférica de oxigênio. Os dados foram descritos como porcentagens para variáveis categóricas e diferença entre os grupos pelo teste do qui-quadrado. Os dados foram descritos como média e desvio padrão para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por ANOVA com correção de Bonferroni. Diferenças para variáveis categóricas avaliadas por tabulação cruzada com valores de P ajustados pelo método de Bonferroni. Os valores de P referem-se às comparações entre os grupos: "Sem OSA" e "OSA".

No geral, os participantes eram adultos de meia-idade, predominantemente da raça branca, mulheres e com excesso de peso. Aproximadamente um quarto deles apresentava HAS e mais da metade dos participantes apresentavam DLP, sendo esta a comorbidade mais frequente da coorte.

Em comparação com os participantes sem AOS, aqueles com AOS eram mais velhos, tinham maior IMC, maior frequência do sexo masculino e da raça parda. Além disso, apresentavam mais comorbidades como a HAS, DM e DLP. Consistentemente, o grupo AOS tomava mais medicamentos do que os participantes sem AOS.

A Tabela 2 retrata dados sobre a função renal, TFGe e RAC. O grupo AOS apresentou maiores valores de creatinina sérica e urinária, e menor TFGe quando comparado aos participantes sem AOS, mas os valores médios estavam dentro da faixa normal. Além de apresentarem maior frequência de critérios para DRC.

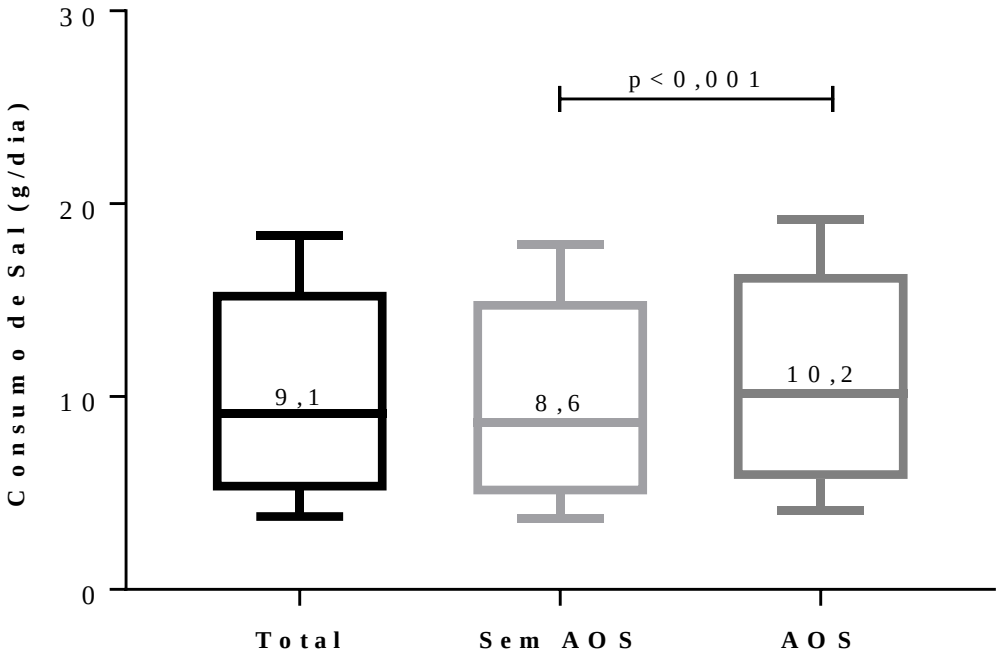
**Tabela 2. Consumo de sal, microalbuminúria e função renal da amostra total de participantes estudada e estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).**

| | **Total** | **Sem AOS** | **AOS** | |
|---|---|---|---|---|
| | **N=1870** | **n= 1264 (67%)** | **n=606 (33%)** | **p** |
| Consumo de sal (g/dia) | 9,1 (6,5-12,6) | 8,6 (6,2-11,9) | 10,2 (7,4-13,5) | <0,001 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 0,93±0,19 | 0,91±0,19 | 0,96±0,19 | <0,001 |
| Creatinina urinária (mg/dL) | 87,5(59,0-134,2) | 86,0(58,0-134,0) | 89,0(60,7-135,0) | 0,331 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,55 (0,37-0,88) | 0,56 (0,38-0,86) | 0,55 (0,34-0,90) | 0,317 |
| TFGe (ml/min) | 94,5 (83,3-108,0) | 95,9(84,5-109,2) | 91,3 (81,0-105,3) | <0,001 |
| RAC (mg/g) | 6,4 (5,0-8,1) | 6,5 (5,2-8,1) | 5,9 (4,7-8,2) | <0,001 |
| TFGe < 60 (%) | 3,3 | 3,2 | 3,5 | 0,414 |
| RAC > 30 (mg/mmol) (%) | 3,3 | 3,0 | 3,8 | 0,369 |

Abreviações: TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina. Dados descritos como mediana e percentil para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por análise de variância (ANOVA) com correção de Bonferroni. Diferenças para variáveis categóricas avaliadas por tabulação cruzada com valores de P ajustados pelo método de Bonferroni.

A figura 8 ilustra a ingestão de sal. No geral, a ingestão média de sal foi de 9,1 g/dia. Comparado aos participantes sem AOS, o grupo AOS apresentou maior consumo de sal.

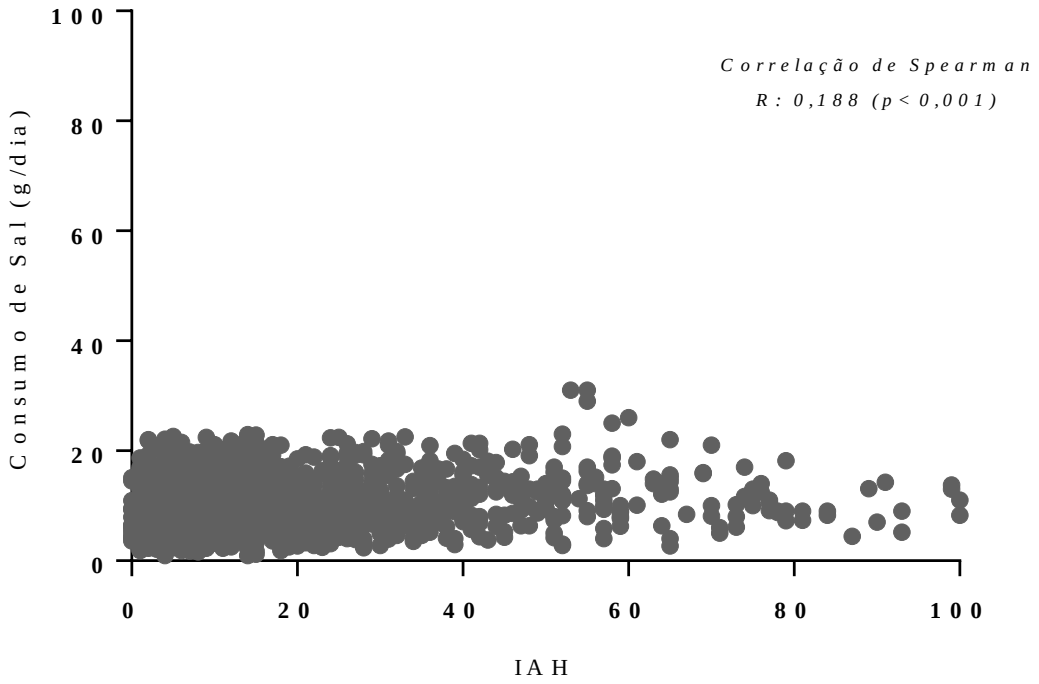
**Figura 8. Distribuição do consumo de sal do total da amostra de participantes estudada e estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)**




AOS: Apneia obstrutiva do sono

Observamos uma correlação fraca mas significativa entre a ingestão de sal e o IAH conforme mostra a figura 9.

**Figura 9. Correlação entre o consumo de sal e o índice de apneia e hipopneia (IAH) na amostra total de participantes**




IAH: índice de apneia e hipopneia

A regressão linear do IAH com ingestão de sal, microalbuminúria, TFGe e RAC, (tabela 3) mostra que apesar das associações significativas no modelo não ajustado, o IAH não foi independentemente associado a nenhuma variável. Resultados semelhantes foram obtidos ao analisar o tempo total com SpO2 <90% com os mesmos marcadores (tabela 4). Em contraste, a $SpO_2$ mínima se manteve independentemente associada à ingestão de sal mesmo no modelo com todos os ajustes (tabela 5).

**Tabela 3. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o índice de apneia e hipopneia (IAH) em toda amostra**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de Sal (g/dia) | 0,151 | 0,362 | 0,669 | <0,001 | 0,020 | -0,078 | 0,216 | 0,356 | 0,020 | -0,078 | 0,216 | 0,360 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,003 | -0,128 | 0,148 | 0,889 | -0,020 | -0,182 | 0,063 | 0,340 | -0,022 | -0,191 | 0,056 | 0,281 |
| TFGe (ml/min) | -0,109 | -0,132 | -0,055 | <0,001 | 0,016 | -0,025 | 0,053 | 0,477 | 0,018 | -0,023 | 0,054 | 0,435 |
| RAC (mg/g) | 0,007 | -0,008 | 0,012 | 0,754 | -0,013 | -0,012 | 0,006 | 0,538 | -0,014 | -0,012 | 0,006 | 0,488 |

**Tabela 4. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o tempo total de saturação periférica de oxigênio (SpO2) < 90% em toda amostra**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de Sal (g/dia) | -0,116 | -0,070 | -0,031 | <0,001 | -0,023 | -0,030 | 0,009 | 0,300 | -0,023 | -0,029 | 0,009 | 0,308 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,012 | -0,013 | 0,022 | 0,618 | 0,022 | -0,007 | 0,025 | 0,293 | 0,022 | -0,008 | 0,025 | 0,300 |
| TFGe (ml/min) | 0,111 | 0,007 | 0,017 | <0,001 | 0,001 | -0,005 | 0,005 | 0,989 | 0,001 | -0,005 | 0,005 | 0,995 |
| RAC (mg/g) | 0,014 | -0,001 | 0,002 | 0,558 | 0,025 | 0,001 | 0,002 | 0,249 | 0,024 | 0,001 | 0,002 | 0,254 |

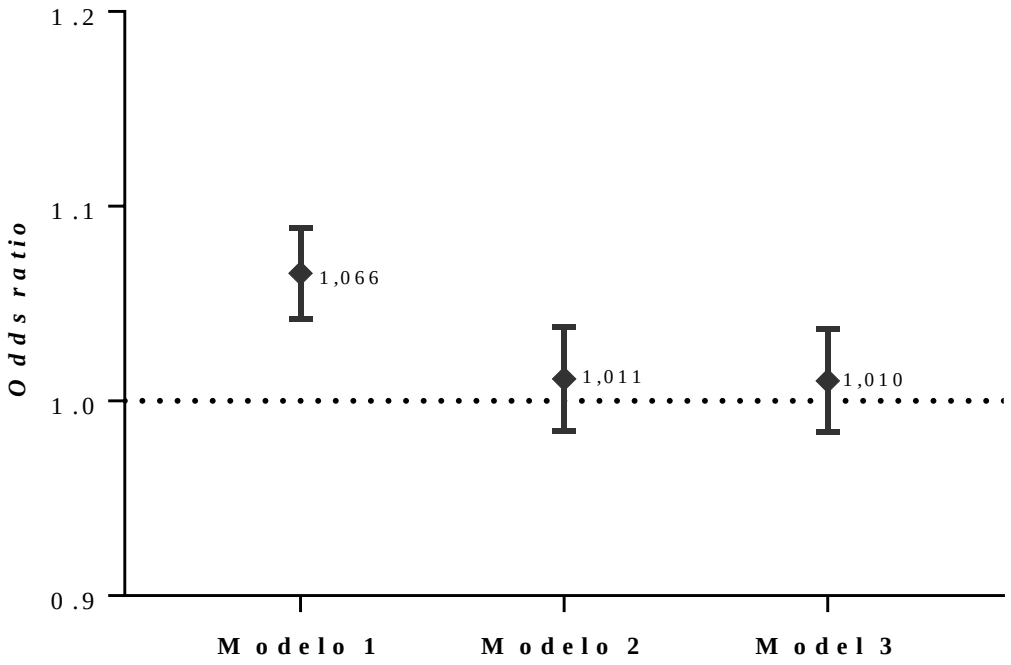
**Tabela 5. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a saturação periférica de oxigênio mínima (SpO2 em %) em toda amostra**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Model 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de Sal (g/dia) | -0,142 | -0,261 | -0,135 | <0,001 | -0,045 | -0,123 | -0,001 | 0,045 | -0,044 | -0,123 | -0,001 | 0,047 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | -0,021 | -0,083 | 0,030 | 0,358 | -0,002 | -0,054 | 0,048 | 0,919 | 0,001 | -0,051 | 0,051 | 0,999 |
| TFGe (ml/min) | 0,105 | 0,021 | 0,052 | <0,001 | -0,028 | -0,026 | 0,006 | 0,242 | -0,029 | -0,026 | 0,006 | 0,213 |
| RAC (mg/g) | -0,032 | -0,007 | 0,001 | 0,168 | -0,011 | -0,005 | 0,003 | 0,585 | -0,011 | -0,005 | 0,003 | 0,615 |

**Abreviações**: IAH: Índice de apneia e hipopneia; $SpO_2$: saturação periférica de oxigênio; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina; IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus.
**Modelo 1:** sem ajuste; **Modelo 2:** Idade, sexo, raça, IMC, renda; **Modelo 3:** modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos.

Na análise de regressão logística utilizando a presença de AOS como variável dependente, não encontramos associações significativas de AOS com a ingestão de sal (Figura 10).

**Figura 10. Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) na amostra total de participantes**




Modelo 1: sem ajuste; Modelo 2: Idade, sexo, raça, IMC, renda; Modelo 3: modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos. IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Também não foram observadas associações significativas com AOS em relação aos outros parâmetros (microalbuminúria, TFGe e RAC) em toda a amostra de participantes conforme demonstrado na tabela 6.

**Tabela 6. Regressão logística da microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) em toda amostra**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | IC 95% | | P | OR | IC 95% | | P | OR | IC 95% | | P |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,996 | 0,975 | 1,018 | 0,734 | 0,985 | 0,954 | 1,017 | 0,356 | 0,985 | 0,952 | 1,018 | 0,370 |
| TFGe (ml/min) | 0,988 | 0,983 | 0,994 | <0,001 | 1,005 | 0,997 | 1,012 | 0,207 | 1,004 | 0,997 | 1,012 | 0,222 |
| RAC (mg/g) | 1,000 | 0,999 | 1,001 | 0,975 | 0,999 | 0,998 | 1,001 | 0,574 | 1,000 | 0,998 | 1,001 | 0,603 |

**Abreviações:** AOS: apneia obstrutiva do sono; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina; IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus.
**Modelo 1:** sem ajuste; **Modelo 2:** Idade, sexo, raça, IMC, renda; **Modelo 3:** modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos.

## 6.1 Subanálise com participantes normotensos

Após análise de toda amostra, os participantes foram selecionados de acordo com a presença ou ausência da HAS e a análise foi refeita com os participantes normotensos.

A tabela 7 apresenta as características dos participantes normotensos estratificados pela presença ou ausência de AOS. Nesta subamostra, os participantes foram mais jovens, mantendo as demais características da amostra total quanto a predominância da raça branca, de mulheres e com excesso de peso. DLP também foi a comorbidade mais frequente. Ao observar os grupos dos participantes sem AOS e com AOS, o grupo com AOS eram mais velhos, também apresentaram mais comorbidades, havendo neste caso, diferença na frequência de IC, DM e DLP. O grupo AOS tomava mais medicamentos do que os participantes sem AOS.

Em relação aos parâmetros do sono, as características observadas previamente foram mantidas entre os grupos sem AOS e com AOS.

**Tabela 7. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes normotensos estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)**

| | Total | Sem AOS | AOS | |
|---|---|---|---|---|
| **Caracteristicas** | **N=1392** | **n= 1012 (73%)** | **n=380 (27%)** | **p** |
| Sexo masculino, n (%) | 39,4 | 34,9 | 51,3 | <0,001 |
| Idade (anos) | 48±8 | 47±8 | 49±8 | <0,001 |
| Etnia/Raça, % | | | | 0,023 |
| Branca | 64,4 | 66,5 | 58,7* | |
| Parda | 19,5 | 17,6 | 24,5* | |
| Negra | 10,3 | 10,2 | 10,5 | |
| Outras | 5,9 | 5,7 | 6,3 | |
| IMC (Kg/m$^2$) | 26,2±4,3 | 25,3±3,9 | 28,6±4,5 | <0,001 |
| Circunferência da cintura (cm) | 86,3±11,2 | 83,8±10,1 | 93,2±11,0 | <0,001 |
| Relação cintura/quadril | 0,86±0,08 | 0,85±0,07 | 0,90±0,08 | <0,001 |
| Circunferência do pescoço (cm) | 35,2±3,4 | 34,6±3,2 | 36,9±3,3 | <0,001 |
| Fumantes (%) | 14,2 | 13,6 | 15,8 | 0,351 |
| PAS média | 112,9±11,2 | 111,8±11,1 | 115,7±10,9 | <0,001 |
| PAD média | 71,4±8,1 | 70,5±7,9 | 73,9±8,0 | <0,001 |
| **Comorbidades** | | | | |
| Doença Renal Crônica | 2,2 | 2,4 | 1,8 | 0,551 |
| Insuficiência Cardíaca | 0,4 | 0,1 | 1,1 | 0,008 |
| Diabetes Mellitus, (%) | 9,8 | 7,3 | 16,3 | <0,001 |
| Dislipidemia, (%) | 51,2 | 47,4 | 61,5 | <0,001 |
| **Medicações** | | | | |
| Diureticos, (%) | 0,4 | 0,4 | 0,5 | 0,740 |
| Inibidor da ECA,(%) | 0,2 | 0,2 | 0,3 | 0,814 |
| BRA,(%) | 0,0 | 0,0 | 0,0 | - |
| Bloqueador do canal de cálcio, (%) | 0,1 | 0,1 | 0,5 | 0,125 |
| Beta bloqueador, (%) | 1,0 | 1,2 | 0,5 | 0,272 |
| Aspirina, (%) | 1,9 | 1,8 | 2,1 | 0,688 |
| Estatinas, (%) | 5,8 | 5,9 | 8,3 | 0,094 |
| **Monitorização do Sono** | | | | |
| IAH (eventos/hora) | 8,1 (3,9-16,1) | 5,4 (2,9-9,4) | 25,1 (19,0-35,3) | <0,001 |
| $SpO_2$ basal (%) | 95 (93-96) | 95 (94-96) | 94 (93-95) | <0,001 |
| $SpO_2$ mínima (%) | 87 (83-90) | 88 (86-90) | 82 (76-85) | <0,001 |
| Tempo total $SpO_2$ < 90% (%) | 0,2 (0,0-1,8) | 0,1 (0,0-0,5) | 2,8 (1,0-7,8) | <0,001 |

Abreviações: AAS: ácido acetilsalicílico; AOS: apneia obstrutiva do sono; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus, ECA: enzima conversora de angiotensina; IAH: índice de apneia e hipopneia; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SpO2: saturação periférica de oxigênio. Os dados foram descritos como porcentagens para variáveis categóricas e diferença entre os grupos pelo teste do qui-quadrado. Os dados foram descritos como média e desvio padrão para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por ANOVA com correção de Bonferroni. Diferenças para variáveis categóricas avaliadas por tabulação cruzada com valores de P ajustados pelo método de Bonferroni. Os valores de P referem-se às comparações entre os grupos: "Sem AOS" e "AOS".

A Tabela 8 contém os dados sobre a função renal, TFGe e RAC desta subamostra. Mantendo as características da amostra total, o grupo AOS apresentou maiores valores de creatinina sérica e urinária, menor TFGe e RAC. A DRC foi mais frequente no grupo sem AOS, porém ão houve diferença significativa entre os grupos.

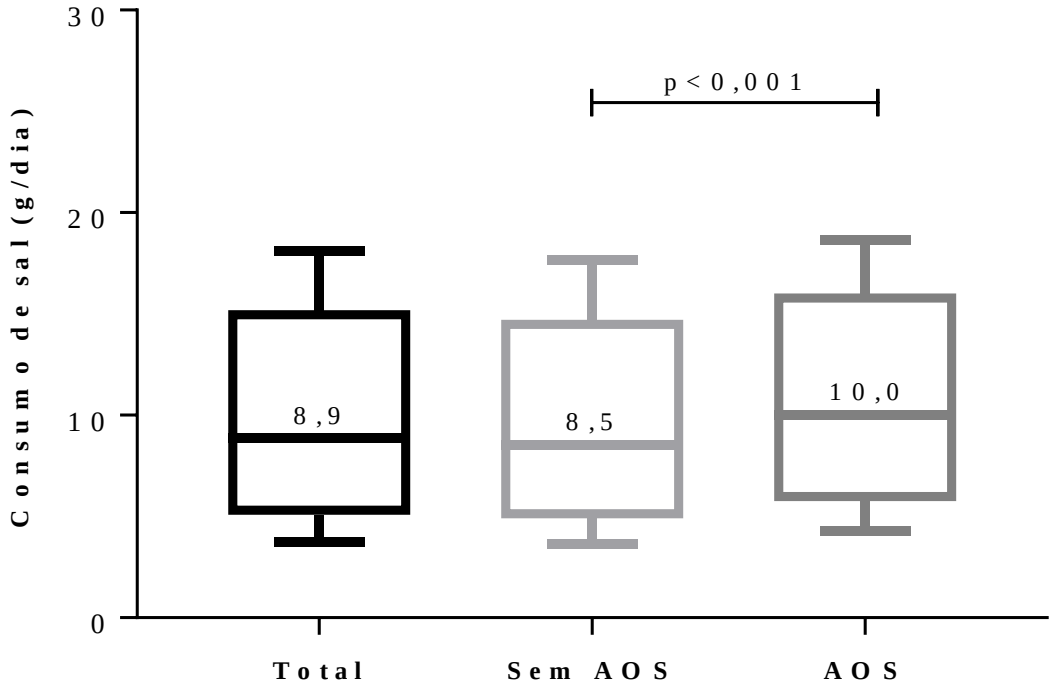
**Tabela 8. Consumo de sal, microalbuminúria e função renal dos participantes normotensos e estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).**

| | **Total** | **Sem AOS** | **AOS** | |
|---|---|---|---|---|
| | **N=1392** | **n= 1012 (73%)** | **n=380 (27%)** | **p** |
| Consumo de sal (g/dia) | 8,9 (6,3-12,3) | 8,5 (6,2-11,4) | 10,0 (7,3-13,3) | <0,001 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 0,91±0,18 | 0,89±0,18 | 0,94±0,18 | <0,001 |
| Creatinina urinária (mg/dL) | 86,0 (58,0-135,0) | 84,0 (57,0-133) | 89,0 (62,2-139,5) | 0,180 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,55 (0,37-0,86) | 0,55 (0,38-0,84) | 0,53 (0,34-0,86) | 0,374 |
| TFGe (ml/min) | 97,2 (85,0-110,4) | 98,7 (86,2-110,5) | 94,3 (83,9-107,6) | 0,012 |
| RAC (mg/g) | 6,4 (5,0-8,0) | 6,5 (5,2-8,1) | 5,9 (4,7-7,9) | 0,001 |
| TFG < 60 (%) | 2,2 | 2,4 | 1,8 | 0,551 |
| RAC > 30 (mg/mmol) (%) | 2,1 | 2,0 | 2,4 | 0,648 |

Abreviações: TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina. Dados descritos como mediana e percentil para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por análise de variância (ANOVA) com correção de Bonferroni. Diferenças para variáveis categóricas avaliadas por tabulação cruzada com valores de P ajustados pelo método de Bonferroni.

O consumo de sal foi menor nesta população, com média de 8,9 g/dia (figura 11). Comparado aos participantes sem AOS, o grupo com AOS também apresentou maior consumo de sal.

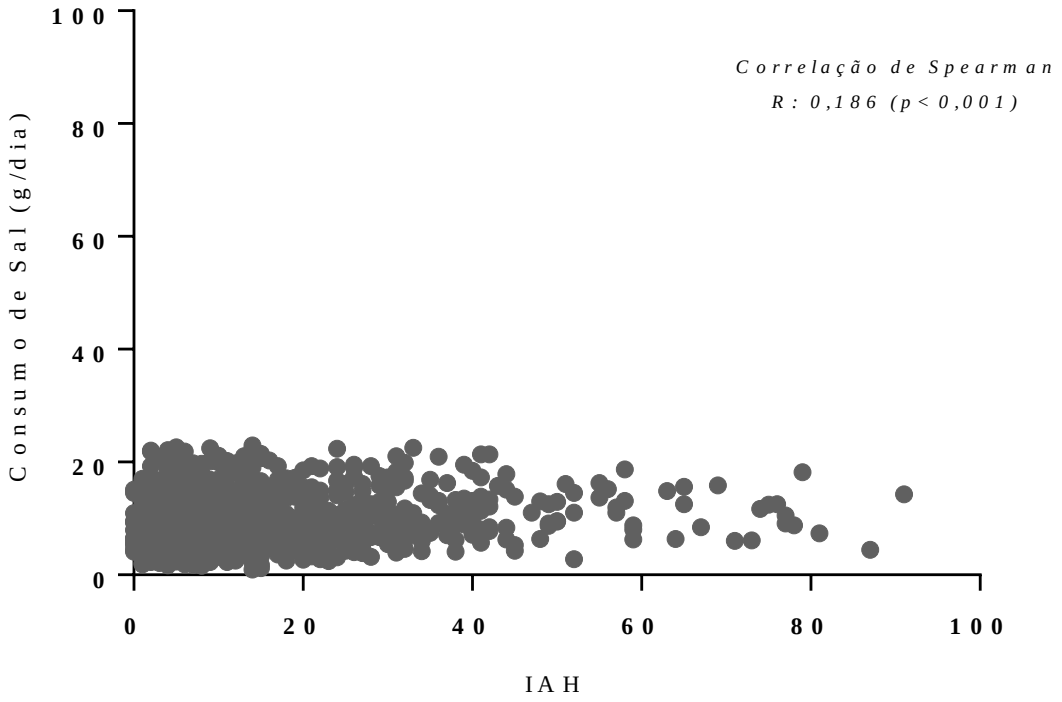
**Figura 11. Distribuição do consumo de sal no total da amostra e nos grupos sem AOS e AOS entre os participantes normotensos.**




AOS: Apneia obstrutiva do sono

Conforme visto na amostra total, houve uma fraca correlação entre o consumo de sal e o IAH nos participantes normotensos (figura 12).

**Figura 12. Correlação entre o consumo de sal e o índice de apneia-hipopneia (IAH) entre os participantes normotensos**




IAH: índice de apneia e hipopneia

A regressão linear do IAH (tabela 9), tempo total com $SpO_2$ <90% (tabela 10) e $SpO_2$ mínima (tabela11) com o consumo de sal, microalbuminúria, TFGe e RAC, não mostrou associações significativas após os ajustes propostos.

**Tabela 9. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o índice de apneia e hipopneia (IAH) nos participantes normotensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de sal (g/dia) | 0,157 | 0,331 | 0,658 | <0,001 | 0,029 | -0,069 | 0,250 | 0,265 | 0,026 | -0,076 | 0,243 | 0,305 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | -0,033 | -1,010 | 0,228 | 0,216 | -0,044 | -1,073 | 0,034 | 0,066 | -0,044 | -1,073 | 0,034 | 0,066 |
| TFGe (ml/min) | -0,074 | -0,100 | -0,017 | 0,006 | 0,034 | -0,015 | 0,068 | 0,203 | 0,034 | -0,015 | 0,068 | 0,207 |
| RAC (mg/g) | -0,031 | -0,108 | 0,028 | 0,245 | -0,025 | -0,094 | 0,028 | 0,292 | -0,027 | -0,096 | 0,026 | 0,260 |

**Tabela 10. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o tempo total de saturação periférica de oxigênio (SpO2) < 90% nos participantes normotensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de sal (g/dia) | 0,068 | 0,031 | 0,246 | 0,012 | 0,006 | -0,099 | 0,125 | 0,819 | 0,004 | -0,104 | 0,119 | 0,893 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | -0,012 | -0,496 | 0,310 | 0,650 | -0,017 | -0,519 | 0,258 | 0,509 | -0,017 | -0,516 | 0,261 | 0,519 |
| TFGe (ml/min) | -0,024 | -0,039 | 0,015 | 0,378 | 0,041 | -0,008 | 0,050 | 0,154 | 0,041 | -0,008 | 0,050 | 0,157 |
| RAC (mg/g) | 0,008 | -0,037 | 0,051 | 0,763 | 0,005 | -0,038 | 0,047 | 0,833 | 0,004 | -0,040 | 0,046 | 0,884 |

**Tabela 11. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a saturação periférica de oxigênio mínima (SpO2 em %) mínima nos participantes normotensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de sal (g/dia) | -0,134 | -0,252 | -0,111 | <0,001 | -0,043 | -0,128 | -0,012 | 0,106 | -0,040 | -0,124 | 0,016 | 0,132 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,013 | -0,199 | 0,334 | 0,619 | 0,022 | -0,131 | 0,356 | 0,364 | 0,023 | -0,129 | 0,358 | 0,357 |
| TFGe (ml/min) | 0,072 | 0,007 | 0,042 | 0,007 | -0,042 | -0,032 | 0,004 | 0,129 | -0,041 | -0,032 | 0,004 | 0,132 |
| RAC (mg/g) | -0,008 | -0,034 | 0,025 | 0,753 | -0,004 | -0,029 | 0,025 | 0,867 | -0,002 | -0,028 | 0,026 | 0,942 |

**Abreviações**: IAH: Índice de apneia e hipopneia; $SpO_2$: saturação periférica de oxigênio; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina; IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus.
**Modelo 1:** sem ajuste; **Modelo 2:** Idade, sexo, raça, IMC, renda; **Modelo 3:** modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos.

Não houve associação entre a presença de AOS e os marcadores de função renal conforme mostra a tabela 12.

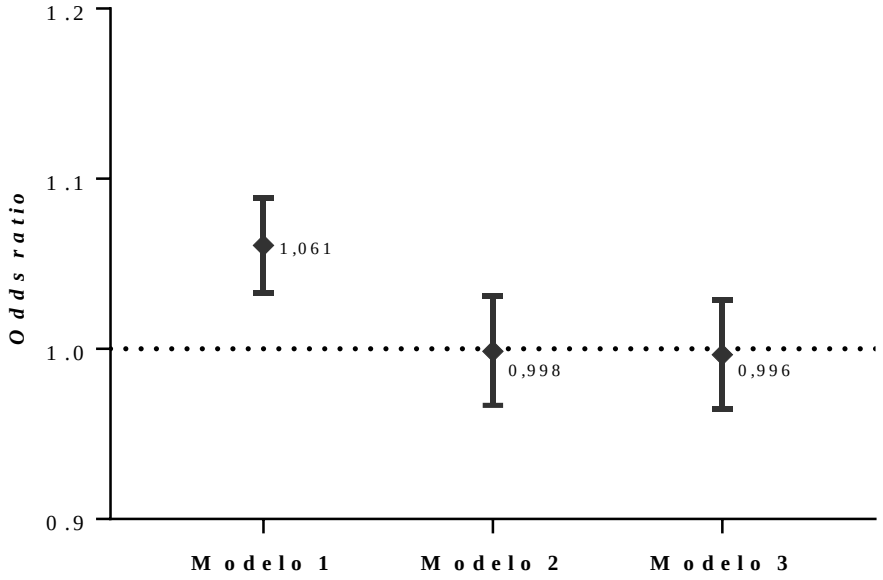
**Tabela 12. Regressão logística da microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) nos participantes normotensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | IC 95% | | P | OR | IC 95% | | P | OR | IC 95% | | P |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 1,007 | 0,911 | 1,113 | 0,895 | 0,973 | 0,867 | 1,092 | 0,646 | 0,969 | 0,862 | 1,090 | 0,603 |
| TFGe (ml/min) | 0,992 | 0,985 | 0,999 | 0,018 | 1,005 | 0,997 | 1,014 | 0,239 | 1,005 | 0,996 | 1,014 | 0,247 |
| RAC (mg/g) | 1,000 | 0,989 | 1,011 | 0,985 | 1,001 | 0,989 | 1,013 | 0,921 | 1,000 | 0,988 | 1,012 | 0,971 |

**Abreviações:** AOS: apneia obstrutiva do sono; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina; IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus
**Modelo 1:** sem ajuste; **Modelo 2:** Idade, sexo, raça, IMC, renda; **Modelo 3:** modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos.

O mesmo desfecho negativo foi encontrado entre a presença de AOS e o consumo de sal entre os indivíduos normotensos (figura 13).

**Figura 13. Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) entre os participantes normotensos**




Modelo 1: sem ajuste; Modelo 2: Idade, sexo, raça, IMC, renda; Modelo 3: modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos. IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

## 6.2 Subanálise com participantes hipertensos

As características dos parcipantes hipertensos encontram-se na tabela 13. Metade desta subamostra foi composta de homens, predominantemente da raça branca, de meia idade, sendo que aqueles alocados no grupo AOS eram mais velhos e com maior frequência de DM, DLP, maior IMC comparado ao grupo sem AOS.

**Tabela 13. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos participantes hipertensos estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)**

| Caracteristicas | Total N=478 | Sem AOS n= 252 (53%) | AOS n=226 (47%) | p |
|---|---|---|---|---|
| Sexo masculino, n (%) | 50,8 | 41,3 | 61,5 | <0,001 |
| Idade (anos) | 52±8 | 51±8 | 54±8 | 0,001 |
| Etnia/Raça, % | | | | 0,036 |
| Branca | 54,6 | 53,6 | 55,8 | |
| Parda | 21,3 | 21,0 | 21,7 | |
| Negra | 16,5 | 20,2 | 12,4* | |
| Outras | 7,5 | 5,2 | 10,2* | |
| IMC (Kg/m$^2$) | 28,9±5,2 | 27,7±4,6 | 30,3±5,6 | <0,001 |
| Circunferência da cintura (cm) | 95,1±12,4 | 91,5±11,6 | 99,0±12,1 | <0,001 |
| Relação cintura/quadril | 0,92±0,08 | 0,89±0,08 | 0,94±0,08 | <0,001 |
| Circunferência do pescoço (cm) | 37,3±3,7 | 36,3±3,5 | 38,4±3,7 | <0,001 |
| Fumantes (%) | 13,4 | 15,5 | 11,1 | 0,061 |
| PAS média | 130,5±16,1 | 129,1±15,5 | 132,0±16,6 | 0,115 |
| PAD média | 82,5±10,9 | 81,5±10,5 | 83,6±11,4 | 0,037 |
| **Comorbidades** | | | | |
| Doença Renal Crônica | 6,3 | 6,3 | 6,2 | 0,945 |
| Insuficiência Cardíaca | 3,4 | 4,4 | 2,2 | 0,194 |
| Diabetes Mellitus, (%) | 31,2 | 26,6 | 36,3 | 0,022 |
| Dislipidemia, (%) | 66,5 | 67,5 | 65,5 | 0,646 |
| **Medicações** | | | | |
| Diureticos, (%) | 41,6 | 42,5 | 40,7 | 0,698 |
| Inibidor da ECA,(%) | 36,6 | 36,1 | 37,2 | 0,811 |
| BRA,(%) | 17,4 | 16,3 | 18,6 | 0,505 |
| Bloqueador do canal de cálcio, (%) | 8,4 | 6,3 | 10,6 | 0,092 |
| Beta bloqueador, (%) | 20,9 | 22,2 | 19,5 | 0,460 |
| Aspirina, (%) | 12,4 | 11,5 | 13,3 | 0,546 |
| Estatinas, (%) | 22,6 | 19,1 | 22,6 | 0,046 |
| **Monitorização do Sono** | | | | |
| IAH (eventos/hora) | 14,4 (7,5-26,5) | 8,0 (4,3-11,4) | 27,5 (20,7-41,8) | <0,001 |
| $SpO_2$ basal (%) | 94 (93-95) | 95 (94-96) | 93 (92-94) | <0,001 |
| $SpO_2$ mínima (%) | 84 (79-88) | 87 (84-89) | 80 (76-84) | <0,001 |
| Tempo total $SpO_2$ < 90% (%) | 1,1 (0,1-4,5) | 0,2 (0,0-1,0) | 3,7 (1,5-10,7) | <0,001 |

Abreviações: AAS: ácido acetilsalicílico; AOS: apneia obstrutiva do sono; BRA: bloqueador do receptor da angiotensina; DLP: dislipidemia; DM: diabetes mellitus, ECA: enzima conversora de angiotensina; IAH: índice de apneia e hipopneia; IMC: índice de massa corporal; PAD: pressão arterial diastólica; PAS: pressão arterial sistólica; SpO2: saturação periférica de oxigênio. Os dados foram descritos como porcentagens para variáveis categóricas e diferença entre os grupos pelo teste do qui-quadrado. Os dados foram descritos como média e desvio padrão para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por ANOVA com correção de Bonferroni. Diferenças para variáveis categóricas avaliadas por tabulação cruzada com valores de P ajustados pelo método de Bonferroni. Os valores de P referem-se às comparações entre os grupos: "Sem AOS" e "AOS".

A tabela 14 apresenta as informações sobre a função renal. A TFGe foi menor no grupo AOS, tendo a média abaixo do valor de normalidade, no entanto não houve diferença na frequência de DRC entre os grupos.

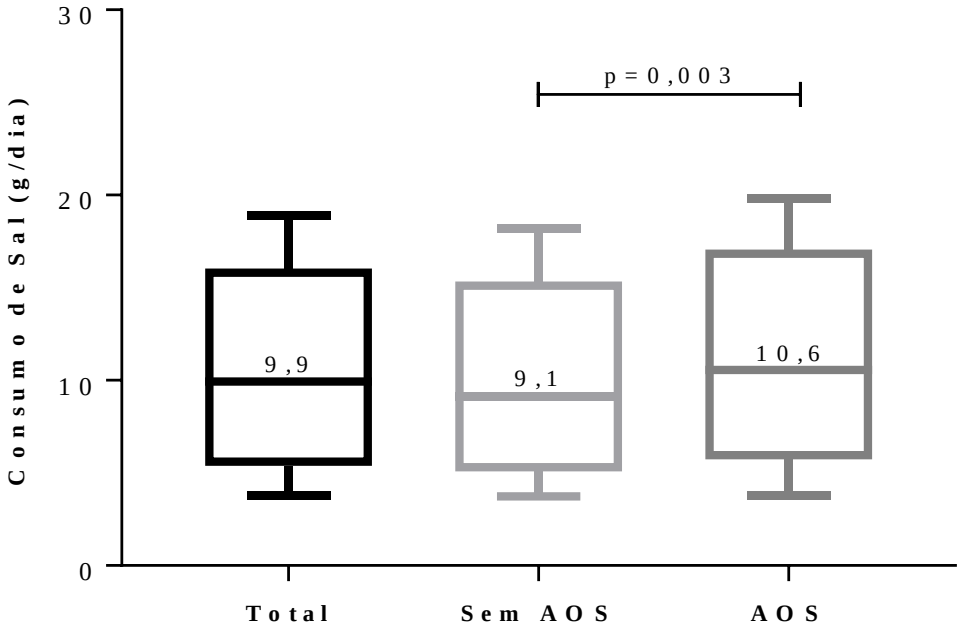
**Tabela 14. Consumo de sal, microalbuminúria e função renal dos participantes hipertensos e estratificados pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)**

| | **Total** | **Sem AOS** | **AOS** | |
|---|---|---|---|---|
| | **N=478** | **n= 252 (53%)** | **n=226 (47%)** | **p** |
| Consumo de sal (g/dia) | 9,9 (6,9-13,2) | 9,1 (6,4-12,5) | 10,6 (7,7-14,3) | 0,003 |
| Creatinina sérica (mg/dL) | 0,97±0,20 | 0,95±0,19 | 1,00±0,20 | 0,010 |
| Creatinina urinária (mg/dL) | 90,5 (60,0-134,0) | 90,6 (59,2-140,5) | 90,5 (60,0-129,9) | 0,587 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,57 (0,37-1,03) | 0,60 (0,38-1,04) | 0,56 (0,33-1,04) | 0,246 |
| TFGe (ml/min) | 89,3 (77,0-101,1) | 90,3 (77,1-101,5) | 87,5 (76,9-101,0) | 0,264 |
| RAC (mg/g) | 6,2 (4,9-8,9) | 6,6 (5,1-8,6) | 5,9 (4,6-9,7) | 0,087 |
| TFG < 60 (%) | 6,3 | 6,3 | 6,2 | 0,945 |
| RAC > 30 (mg/mmol) (%) | 7,6 | 7,1 | 6,2 | 0,679 |

Abreviações: TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina. Dados descritos como mediana e percentil para variáveis contínuas após avaliação de normalidade e diferença entre variáveis contínuas avaliadas por análise de variância (ANOVA) com correção de Bonferroni. Diferenças para variáveis categóricas avaliadas por tabulação cruzada com valores de P ajustados pelo método de Bonferroni.

Os participantes hipertensos tiveram maior consumo de sal quando comparados à amostra total e aos participantes normotensos, com média de 9,9 g/dia, sendo que o consumo maior foi observado no grupo AOS (figura 14).

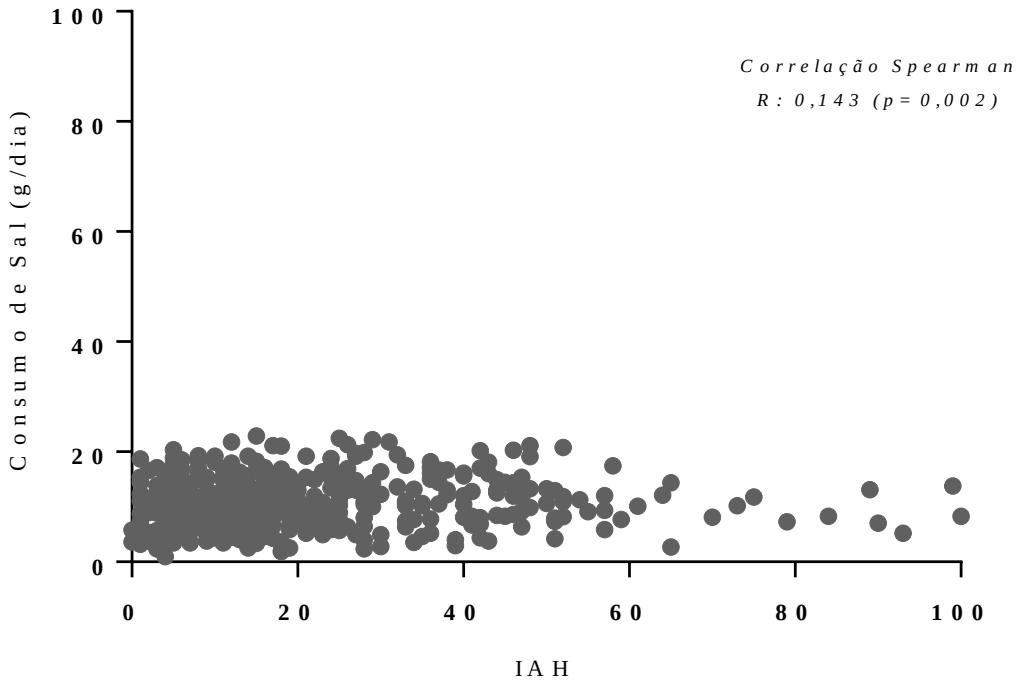
**Figura 14. Distribuição do consumo de sal no total da amostra e nos grupos sem AOS e AOS entre os participantes hipertensos.**




AOS: Apneia obstrutiva do sono

Neste caso, houve também uma fraca, porém, significativa correlação do consumo de sal com o IAH conforme mostra a figura 14.

**Figura 15. Correlação entre o consumo de sal e o IAH entre os participantes hipertensos**




IAH: índice de apneia e hipopneia

Na regressão linear, não houve associação do IAH (tabela 15), tempo total com SpO2 <90% (tabela 16) e tempo total com SpO2 <90% (tabela17) com ingestão de sal, microalbuminúria, TFGe e RAC, após aplicados os ajustes já citados.

**Tablela 15. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o índice de apneia e hipopneia (IAH) nos participantes hipertensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de sal (g/dia) | 0,101 | 0,044 | 0,735 | 0,027 | 0,011 | -0,294 | 0,377 | 0,808 | 0,010 | -0,299 | 0,379 | 0,817 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | -0,020 | -0,200 | 0,126 | 0,656 | -0,032 | -0,209 | 0,094 | 0,457 | -0,033 | -0,213 | 0,093 | 0,442 |
| TFGe (ml/min) | -0,061 | -0,156 | 0,030 | 0,183 | -0,016 | -0,110 | 0,078 | 0,737 | -0,017 | -0,112 | 0,077 | 0,711 |
| RAC (mg/g) | -0,014 | -0,013 | 0,010 | 0,766 | -0,023 | -0,014 | 0,008 | 0,595 | -0,025 | -0,014 | 0,008 | 0,562 |

**Tabela 16. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com o tempo total de saturação periférica de oxigênio (SpO2) < 90% nos participantes hipertensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de sal (g/dia) | 0,091 | 0,003 | 0,590 | 0,048 | 0,045 | -0,137 | 0,428 | 0,311 | 0,042 | -0,148 | 0,421 | 0,347 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,011 | -0,121 | 0,156 | 0,803 | 0,014 | -0,106 | 0,150 | 0,735 | 0,017 | -0,103 | 0,155 | 0,692 |
| TFGe (ml/min) | -0,053 | -0,125 | 0,033 | 0,249 | -0,003 | -0,081 | 0,077 | 0,953 | -0,005 | -0,084 | 0,075 | 0,916 |
| RAC (mg/g) | 0,028 | -0,007 | 0,013 | 0,547 | 0,021 | -0,007 | 0,011 | 0,613 | 0,023 | -0,007 | 0,012 | 0,594 |

**Tabela 17. Regressão linear do consumo de sal, microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a saturação periférica de oxigênio mínima (SpO2 em %) nos pacientes hipertensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P | β | IC 95% | | P |
| Consumo de sal (g/dia) | -0,120 | -0,300 | -0,044 | 0,009 | -0,057 | -0,206 | 0,043 | 0,198 | -0,058 | -0,209 | 0,043 | 0,194 |
| Microalbuminúria (mg/dL) | -0,009 | -0,067 | 0,055 | 0,842 | -0,003 | -0,059 | 0,054 | 0,939 | -0,003 | -0,059 | 0,055 | 0,946 |
| TFGe (ml/min) | 0,058 | -0,012 | 0,057 | 0,210 | -0,004 | -0,036 | 0,033 | 0,927 | -0,004 | -0,036 | 0,034 | 0,938 |
| RAC (mg/g) | -0,027 | -0,006 | 0,003 | 0,563 | -0,015 | -0,005 | 0,003 | 0,733 | -0,015 | -0,005 | 0,003 | 0,733 |

**Abreviações**: IAH: Índice de apneia e hipopneia; $SpO_2$: saturação periférica de oxigênio; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina; IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus.
**Modelo 1:** sem ajuste; **Modelo 2:** Idade, sexo, raça, IMC, renda; **Modelo 3:** modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos.

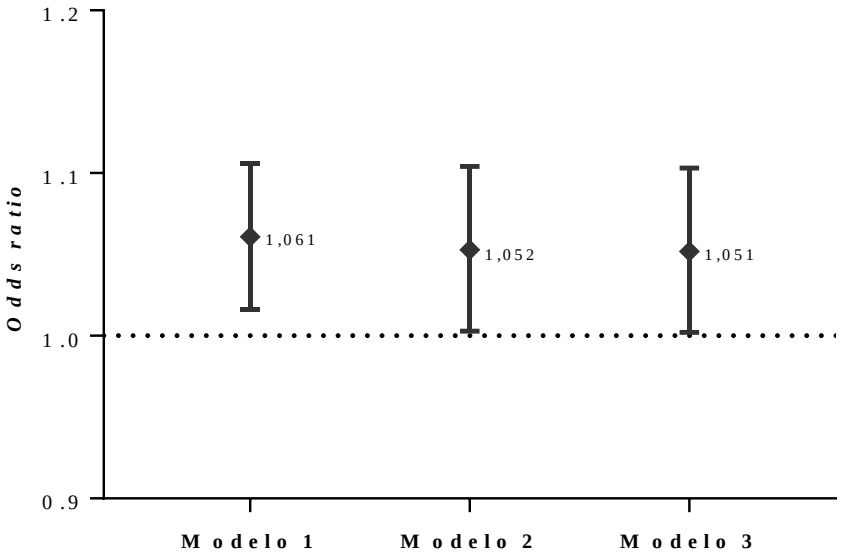
Na regressão logística, não houve associação entre a presença de AOS e os marcadores de função renal, microalbuminúria e RAC conforme a tabela 18. No entanto, a regressão logística mostrou que há associação independente entre a presença de AOS e o consumo de sal nos indivíduos hipertensos (figura 16).

**Tabela 18. Regressão logística da microalbuminúria, taxa de filtração glomerular (TFG) e razão albumina-creatinina (RAC) com a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) nos pacientes hipertensos**

| Marcador | Modelo 1 | | | | Modelo 2 | | | | Modelo 3 | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | OR | IC 95% | | P | OR | IC 95% | | P | OR | IC 95% | | P |
| Microalbuminúria (mg/dL) | 0,986 | 0,959 | 1,014 | 0,315 | 0,988 | 0,955 | 1,022 | 0,490 | 0,989 | 0,955 | 1,023 | 0,509 |
| TFGe (ml/min) | 0,994 | 0,983 | 1,004 | 0,241 | 1,004 | 0,991 | 1,018 | 0,557 | 1,004 | 0,990 | 1,017 | 0,588 |
| RAC (mg/g) | 0,999 | 0,998 | 1,001 | 0,496 | 1,000 | 0,998 | 1,002 | 0,807 | 1,000 | 0,998 | 1,002 | 0,842 |

Abreviações: AOS: apneia obstrutiva do sono; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; RAC: relação albumina-creatinina; IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus
Modelo 1: sem ajuste; Modelo 2: Idade, sexo, raça, IMC, renda; Modelo 3: modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos.

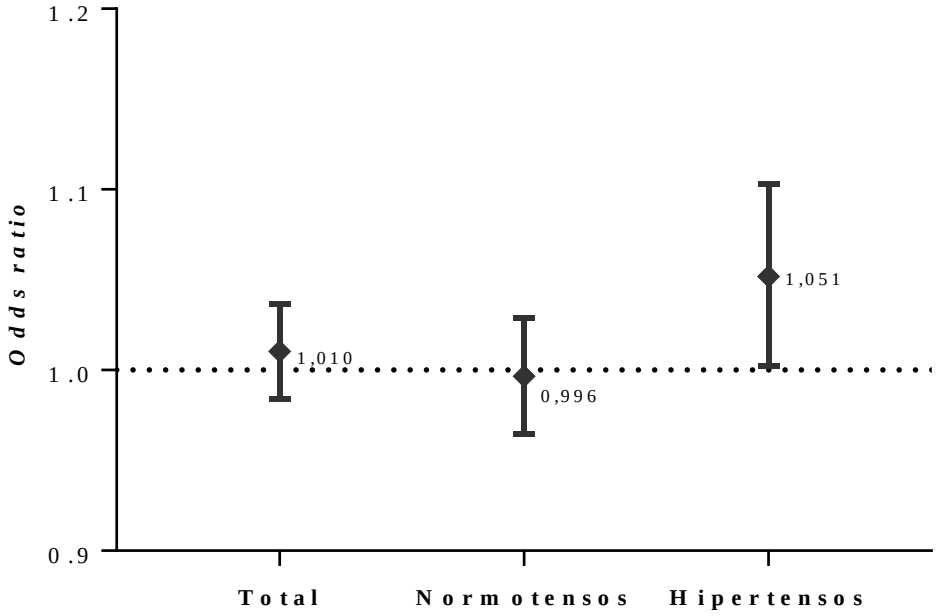
**Figura 16. Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) entre os participantes hipertensos**




Modelo 1: sem ajuste; Modelo 2: Idade, sexo, raça, IMC, renda; Modelo 3: modelo 2 + DM, TFGe, diuréticos. IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

Em resumo, em nossa análise secundária, estratificando os participantes conforme a categoria de PA e aplicando os ajustes com variáveis que podem modificar o consumo de sal e a excreção urinária de sódio, encontramos associação entre o consumo de sal e a presença da AOS apenas nos participantes hipertensos conforme ilustrado na figura 17.

**Figura 17. Associação entre o consumo de sal e a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS) na amostra total dos participantes e nos grupos de participantes normotensos e hipertensos com ajuste completo (modelo 3)**




Ajustado para: Idade, sexo, raça, IMC, renda, DM, TFGe, diuréticos.
IMC: índice de massa corporal; DM: diabete mellitus; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada.

# 7 Discussão

Com base em uma grande amostra aleatória de participantes do núcleo de São Paulo do estudo ELSA-Brasil, amostra esta não referenciada ao laboratório por suspeita de apneia do sono, observamos que os participantes com AOS tinham maior ingestão de sal quando comparados aos indivíduos sem AOS. Utilizando a AOS como uma variável dependente, a regressão logística mostrou que não houve associação significativa entre a ingestão de sal e a AOS. No entanto, aos estratificarmos a coorte em normotensos e hipertensos, observamos que os pacientes hipertensos apresentavam maior ingestão de sal quando comparados aos normotensos independente da presença ou ausência da AOS. A análise multivariada mostrou uma associação significativa entre a ingestão de sódio e a AOS somente nos hipertensos. Em conjunto, estes dados reforçam que o papel do sal na AOS é modesto e potencialmente limitado para pacientes com excesso de consumo de sal e/ou hipervolemia, tais como ocorre na HAS.

O papel do sódio na promoção da retenção de líquidos, aumento na PA e na lesão de órgãos-alvo está bem estabelecido. [27,28,66,67] Mais recentemente, o papel do aumento do consumo de sal na dieta e retenção de líquidos tem ganhado crescente interesse como um potencial contribuinte para a patogênese da AOS. De fato, condições clínicas que cursam com alto consumo de sal e/ou retenção de fluidos foram independentemente relacionadas ao IAH e à presença de AOS. Esta observação em parte pode justificar a alta prevalência da AOS mesmo em sub-grupos onde a taxa de obesidade não é alta. Em um estudo envolvendo 26 pacientes com DRC terminal com um IAH médio de 22,8 ± 26,8 eventos/h, predominantemente de natureza obstrutiva, Elias e colaboradores encontraram associação entre a quantidade de fluido deslocada espontaneamente das pernas durante a noite, com tempo total do sono com eventos de apneia e hipopneia.[43] O mesmo grupo detalhou estes achados realizando outro estudo utilizando a ressonância magnética da

VAS nestes pacientes com DRC terminal para medir o conteúdo de água da mucosa e o volume da veia jugular interna.[68] De forma interessante, os autores encontraram correlações entre o IAH e o volume da veia jugular interna e o conteúdo de água na mucosa da VAS.[68] Esses achados sugerem que a hipervolemia em pacientes com DRC terminal pode predispor à AOS ao contribuir diretamente para o acúmulo de líquido intravascular e extravascular ao redor da VAS o que pode aumentar sua colapsabilidade.[68] A gravidade da AOS, avaliada pelo IAH, também se correlacionou em outro estudo com o índice de volume de fluido extracelular em uma amostra de 42 pacientes com DRC sob tratamento com hemodiálise, reforçando o papel da sobrecarga de fluidos como um fator importante na patogênese da AOS na DRC.[44]

Além destes dados na DRC, já foi descrito que a retenção hídrica observada frequentemente na IC pode contribuir para a ocorrência de distúrbios de sono, condições estas associadas com um aumento da mortalidade cardiovascular destes pacientes.[69,70,71] É interessante notar que a retenção hídrica parece não só contribuir para as apneias do tipo centrais (onde a congestão pulmonar pode estimular a hiperventilação e a redução do dióxido de carbono com consequente inibição da ventilação) mas também para a ocorrência da AOS.[9] A partir desta observação, Kasai e colaboradores, propuseram um estudo para testar a hipótese de que a gravidade da AOS está relacionada à ingestão de sódio avaliada de forma subjetiva em pacientes com IC, tendo sido esta hipótese confirmada com o achado de uma correlação significativa entre o IAH e a ingestão de sódio.[33] Outros estudos foram realizados com pacientes com IC utilizando metodologias semelhantes para avaliar o volume de líquido nas pernas, tendo sido observada associação do IAH com a retenção de líquido nas pernas e deslocamento rostral,[35] tendo um estudo encontrado tal correlação significativa apenas no sexo masculino. [38]

Uma outra condição clínica frequentemente apresenta a retenção de sódio e hipervolemia como uma das principais características é o hiperaldosteronismo. A frequência de AOS neste grupo é muito alta. De fato, Pimenta e colaboradores estudaram os efeitos do excesso de sal e aldosterona na gravidade da AOS em 97 pacientes com hipertensão resistente. O consumo de sal foi calculado pela medida de excreção de sódio urinário em 24h e foi positivamente correlacionado com o IAH em pacientes com hipertensão resistente e hiperaldosteronismo.[72] Outro estudo realizado pelo mesmo grupo, avaliou a relação entre os níveis de aldosterona e a gravidade da AOS em pacientes com hipertensão resistente com e sem hiperaldosteronismo e observou que a excreção de aldosterona está aumentada em pacientes com sintomas de AOS e que a concentração plasmática de aldosterona esteve significativamente correlacionada com a gravidade da AOS.[73] Um estudo piloto mostrando redução da gravidade da AOS com o tratamento medicamentoso do hiperaldosteronismo com espironolactona reforça esta associação.[74]

No nosso estudo, a baixa frequência de condições como a DRC e a IC nos impede de avaliar a consistência destes estudos previamente citados. A grande contribuição deste projeto foi mostrar que o papel do sódio (e potencialmente da hipervolemia) pode não ser significante para todo o perfil de pacientes com AOS. As evidências neste sentido são muito escassas. Em paciente referidos ao Laboratório do Sono (com taxas de HAS, IC e DRC semelhantes ao nosso estudo), Jafari e Mohsenin não encontraram associação independente entre a gravidade da AOS com o deslocamento de fluidos durante o sono.[75] Cabe ressaltar que o grupo controle deste estudo (pacientes sem AOS) foram pacientes encaminhados ao laboratório do sono com queixas por ronco ou suspeita de AOS mas que tiveram o resultado do exame de polissonografia dentro da normalidade.[75] No nosso estudo, detalhamos o potencial papel de uma situação clínica muito comum – a HAS – na qual a ingestão de sódio poderia estar associada com a AOS. Utilizando um grande

tamanho amostral (n=1870, sendo que 478 eram hipertensos), os nossos achados mostraram uma associação independente do consumo de sal a partir de uma medida objetiva com a AOS somente no cenário da HAS. Estudos prévios relacionaram a hipervolemia como sendo um fator participante da fisiopatologia da AOS, especialmente nos hipertensos resistentes. De fato, um estudo com pequeno tamanho amostral comparou o deslocamento de fluidos dos membros inferiores em hipertensos controlados (n=15) e hipertensos resistentes (n=25).[76] Este estudo mostrou que o IAH estava diretamente relacionado à quantidade de fluido deslocado da perna durante a noite em ambos os grupos, mas o volume de líquido deslocado foi maior nos hipertensos resistentes.[76] De forma consistente, a circunferência do pescoço aumentou e a circunferência da panturrilha diminuiu, sendo que as mudanças foram maiores no grupo com HAS resistente.[76] De forma quantitativa, a mudança no volume de fluido da perna explicou 56% da variação no IAH log transformado considerando os dois grupos. Por outro lado, não houve associação significativa entre o IAH com o IMC ou a circunferência do pescoço. Os autores argumentaram de forma polêmica que o peso corporal e a obesidade central não são tão importantes quanto o deslocamento rostral de um dia para o outro na patogênese da AOS em hipertensos.[76] Para explorar a contribuição do volume de líquido extracelular e sua redistribuição durante o sono, Kasai e colaboradores testaram a hipótese de que a terapia diurética intensificada reduziria o IAH e a PA proporcionalmente à diminuição do volume de fluido noturno e da circunferência do pescoço em pacientes hipertensos não controlada (resistente ou não) com AOS moderada a grave (sem tratamento específico para este distúrbio de sono).[40] Estes autores encontraram que o tratamento com dois diuréticos (espironolactona e metolazona) por duas semanas reduziu o volume de líquido acumulado nas pernas durante o dia e a quantidade redistribuída para a parte superior do corpo, incluindo o pescoço durante o sono. Além disso, a redução no volume de líquido

nas pernas durante a noite foi acompanhada por uma diminuição significativa, porém modesta no IAH total (57.7 ± 33.0 para 48.5 ± 28.2 eventos/h).[40] Este achado apoia o conceito de que o papel da hipervolemia na AOS não é um grande determinante para a obstrução de VAS, ao contrário do sugerido pelos próprios autores em estudo anterior.[76] Este fato foi recentemente reforçado por um estudo randomizado comparando a ação de dois diuréticos versus dieta com restrição de sódio versus placebo por uma semana em pacientes com AOS grave. Houve redução de 14,4% no IAH no grupo diurético, 22,3% com a restrição de sódio e 0,8% no grupo placebo. Nenhum paciente teve a normalização do IAH, confirmando que o deslocamento do fluido rostral afeta apenas parcialmente a gravidade da AOS e que outros fatores fisiopatológicos prevalecem na determinação da obstrução das vias aéreas.[77]

Como explicar os nossos seguintes achados? 1) Participantes com AOS tiveram maior consumo de sal do que aqueles sem AOS; 2) Participantes hipertensos, independente da AOS, consomem mais sal do que os normotensos. Embora o nosso estudo epidemiológico não tenha sido desenhado para isto, as seguintes considerações merecem discussão na respectiva ordem: 1) É bem estabelecido que sobrepeso e obesidade são fatores de risco para a AOS.[1] Neste contexto, é razoável especular que pacientes com AOS apresentam maior IMC por terem maior consumo alimentar em geral (incluindo o sódio). Este fato, embora plausível, não foi devidamente explorado na literatura (isto é: comparação do consumo alimentar e ingestão de sódio em pessoas com e sem AOS); 2) A ingestão de sal é um comportamento nutricional influenciado por muitos fatores que desempenham um papel importante no prazer de comer.[78] Pode ser que este conjunto de fatores culturais, socioeconômicos e mesmo características intrínsecas, interfiram na sensibilidade do sabor salgado, resultando na modulação da quantidade de ingestão de sal. Supõe-se que a ingestão elevada de sal possa diminuir

gradualmente a percepção do sabor salgado e, consequentemente, aumentar a concentração de sódio necessária para desencadear a detecção e reconhecimento do sabor salgado, ou seja, limiares de detecção e reconhecimento.[78] Esta teoria, no entanto, explica o aumento do consumo de sal em todas as populações, dependendo dos fatores já mencionados. Mas para explicar o maior consumo de sal pelos hipertensos, dado este demonstrado em nosso estudo, há algumas explicações: Maiores limiares de detecção e reconhecimento de sal, assim como a ingestão total de sódio, foram observados em indivíduos hipertensos quando comprados a normotensos;[78] uma hipótese alternativa para explicar esse fenômeno é que o sistema renina-angiotensina é mais ativo em indivíduos hipertensos e pode contribuir para maior ingestão de sódio e água. As quantidades de renina encontradas no cérebro não são afetadas pela nefrectomia, o que mostra que o tecido nervoso pode sintetizar a renina independentemente do rim. Evidências funcionais e neuroanatômicas indicam que os receptores de angiotensina existem dentro e fora da barreira hematoencefálica.[79] As investigações realizadas com rato espontaneamente hipertenso mostraram maior preferência para ingesta de soluções de sal, maior consumo de água e maiores proporções de água para comida do que os controles normotensos, sugerindo um sistema renina-angiotensina cerebral hiperativo nesta linhagem de ratos é responsável pela HAS e aumento do apetite ao sódio.[80] Alterações na produção cerebral de ANG II ou aumento da sensibilidade à sua ação podem ser responsáveis pela maior preferência para soluções com maior concentração de sal vista nos ratos hipertensos.[80] Outro fator a ser considerado é que qualquer aumento na ANG II plasmática é provavelmente acompanhado por aumento da aldosterona circulante que, independentemente da ANG II ou sinergicamente com esta, estimula o apetite ao sódio. O aumento no apetite ao sódio induzido pela ANG II geralmente é lento e tende a ser persistente.[79] Em resumo, acreditamos que os indivíduos hipertensos possivelmente

ingerem mais sal graças a uma redução do paladar para o salgado associado com a ação aumentada do sistema renina-angiotensina sistêmico e cerebral, gerando maior ingesta hídrica e hipervolemia, dando força para que o deslocamento rostral de fluidos participe da fisiopatologia da AOS nesta população.

O presente estudo tem pontos fortes e limitações a serem abordados. Entre as vantagens destacam-se: 1) O número considerável de participantes; 2) a amostra não foi referida para o estudo do sono e foi baixa a taxa de recusa e de falha técnica da monitorização portátil do sono em domicílio. Essa estratégia nos permitiu ter um grupo de controle apropriado com participantes sem AOS; 3) excluímos cuidadosamente participantes sob tratamento específico (CPAP) para AOS, com predomínio de apneia central e trabalhadores de turno. A exclusão de participantes com uso prévio de CPAP se justifica pela possibilidade de interferir na classificação em participantes normotensos e hipertensos e pelo fato de que é desconhecido se o CPAP poderia causar alguma alteração na excreção de sódio. Em relação aos trabalhadores de turno, estudos mostram redução da função renal nesta população,[81,82] o que poderia, em teoria, alterar a excreção urinária de sódio; 3) a análise e quantificação do consumo de sal foi feita sem o conhecimento para a presença ou ausência da AOS e HAS; 4) realizamos nossa análise usando excreção objetiva de sódio para calcular o consumo de sal.

As seguintes limitações devem ser reconhecidas: 1) trata-se de um estudo transversal e os resultados podem não ser necessariamente extrapolados para a população em geral. No entanto, temos uma proporção significativa de participantes de todos os estratos econômicos (não qualificados, técnicos e faculdades) com um gradiente socioeconômico entre eles; 2) para fins de viabilidade, usamos um monitoramento portátil do sono. Este monitor não mede as fases do sono. No entanto, este monitor foi devidamente validado;[83] 3) não dispomos de dados de bioimpedância para correlacionar

o consumo de sal com o acúmulo de fluidos (embora este fato seja intuitivo e plausível); 4) a excreção de sódio foi realizada com coleta de urina de 12 horas para diminuir a taxa de perda da urina durante o período laboral. No entanto, esta abordagem foi devidamente validada em uma subamostra quando comparado a coleta de 24 horas;[54] 5) não realizamos análise adicional comparando HAS não resistente versus resistente para explorar o potencial efeito dessas características da hipertensão sobre a hipervolemia e a AOS.

Os nossos achados têm implicações clínicas potenciais. Parece inadequado recomendar a restrição de sal como uma terapia adjuvante para o tratamento da AOS em pacientes normotensos. Para pacientes com HAS, esta é uma recomendação não farmacológica bem estabelecida para redução da PA.[84] A restrição de sal nestes casos pode ter um efeito parcial na gravidade da AOS nos hipertensos. Dada a baixa correlação entre o consumo de sal com o IAH, nossos resultados ressaltam que o sódio possui uma pequena magnitude frente a outros fatores como o acúmulo de tecido adiposo, características craniofaciais e anormalidades de controle de patência das VAS.

# 8 Conclusão

Conforme os nossos objetivos propostos, podemos concluir que:

1) Considerando a amostra observamos associação independente do consumo de sal com a presença da AOS.

2) O consumo de sal esteve associado de forma independente com a presença da AOS apenas em indivíduos hipertensos.

3) A presença da AOS não se mostrou independentemente associada à frequência de DRC, menor RAC, aumento da microalbuminúria, creatinina sérica e urinária.

# 9 Referências Bibliográficas


1. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. J Am Coll Cardiol. 2013;62(7):569–76.

2. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: THE HypnoLaus study. Lancet Respir Med. 2015;3(4):310–8.

3. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. J Clin Sleep Med. 2012;8(5):597–619.

4. 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. 1993 Apr 29;328(17):1230–5.

5. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013 May 1;177(9):1006–14.

6. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11(5):441–6.

7. Drager LF, Santos RB, Silva WA, Parise BK, Giatti S, Aielo AN, et al. OSA, Short Sleep Duration, and Their Interactions With Sleepiness and Cardiometabolic Risk Factors in Adults. Chest. 2019;1–9.

8. Redline S, Strohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea

hypopnea syndrome. Otolaryngol Clin North Am. 1999;32(2):303–31.

9. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: A bidirectional relationship. Circulation. 2012;126(12):1495–510.

10. George CFP. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. Prog Cardiovasc Dis. 1999 Apr;41(5):355–66.

11. Collop N. Home Sleep Testing: Appropriate Screening Is the Key. Sleep [Internet]. 2012;35(11):1445–6.

12. 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. 2007;3(7):737–47.

13. Collop NA. Portable monitoring for the diagnosis of obstructive sleep apnea. Curr Opin Pulm Med. 2008;14(6):525–9.

14. Aurora RN, Collop NA, Jacobowitz O, Thomas SM, Quan SF, Aronsky AJ. Quality measures for the care of adult patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2015;11(3):357–83.

15. He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. J Hum Hypertens. 2009;23(6):363–84.

16. Elliott P, Brown I. Sodium intakes around the world :Background document prepared for the WHO Forum and Technical meeting on Reducing Salt Intake in Populations. World Health Organization, 2007. World Heal Organ. 2006.

17. Guillaumin J, DiBartola SP. Disorders of Sodium and Water Homeostasis. Vet

Clin North Am - Small Anim Pract. 2017;47(2):293–312.

18. Ozsolak F, Milos PM. Use of Urine Biomarkers to Assess Sodium Intake: Challenges and Opportunities. Nat Publ Gr. 2010;12(2):87–98.

19. Greger R. Physiology of renal sodium transport. Am J Med Sci. 2000;319(1):51–62.

20. Palmer, Lawrence G. Schnermann J. Renal Physiology for the Clinician. 10th ed. 2015. 676–851 p.

21. Intersalt Cooperative Research Group. Intersalt: An International Study of Electrolyte Excretion And Blood Pressure. 24 Hour Urinary Sodium and Potassium Excretion. BMJ Br Med J. 1988;297(6644):319–28.

22. Dennis B, Stamler J, Buzzard M, Conway R, Elliott P, Moag-Stahlberg A, et al. INTERMAP: The dietary data - Process and quality control. J Hum Hypertens. 2003;17(9):609–22.

23. Powles J, Fahimi S, Micha R, Khatibzadeh S, Shi P, Ezzati M, et al. Global, regional and national sodium intakes in 1990 and 2010: A systematic analysis of 24 h urinary sodium excretion and dietary surveys worldwide. BMJ Open. 2013;3(12).

24. Sarno F, Claro RM, Levy RB, Bandoni DH, Monteiro CA. Estimativa de consumo de sódio pela população brasileira, 2008-2009. Rev Saude Publica. 2014;47(3):571–8.

25. Perin MS, Cornélio ME, Oliveira HC, São-João TM, Rhéaume C, Gallani MCBJ. Dietary sources of salt intake in adults and older people: A population-based study in a Brazilian town. Public Health Nutr. 2018;(14).

26. Molina M del CB, Cunha R de S, Herkenhoff FL, Mill JG. Hypertension and salt intake in an urban population. Rev Saude Publica. 2003;37(6):743–50.

27. Meneton P, Jeunemaitre X, de Wardener HE, Macgregor GA. Links Between Dietary Salt Intake, Renal Salt Handling, Blood Pressure, and Cardiovascular Diseases. Physiol Rev. 2005 Apr;85(2):679–715.

28. Strazzullo P, D'Elia L, Kandala NB, Cappuccio FP. Salt intake, stroke, and cardiovascular disease: Meta-analysis of prospective studies. BMJ. 2009;339(7733):1296.

29. Ma Y, He FJ, MacGregor GA. High Salt Intake, Independent Risk Factor for Obesity? Hypertension. 2015;66(4):843–9.

30. Moosavian SP, Haghighatdoost F, Surkan PJ, Azadbakht L. Salt and obesity: a systematic review and meta-analysis of observational studies. Int J Food Sci Nutr. 2017;68(3):265–77.

31. Paller MS, Schrier RW. Pathogenesis of Sodium and Water Retention in Edematous Disorders. Am J Kidney Dis. 1982;2(2):241–54.

32. Brown I, Tzoulaki I, Candeias V EP. Reducing salt intake in populations : report of a WHO forum and technical meeting. Int J Epidemiol. 2009;38(3):791–813.

33. Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2011;58(19):1970–4.

34. Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. Am J Respir Crit Care Med. 2009;179(3):241–6.

35. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal Rostral Fluid Shift A Unifying Concept for the Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea in Men With Heart Failure. 2010;1598–605.

36. Yadollahi A, Singh B, Bradley TD. Investigating the Dynamics of Supine Fluid Redistribution Within Multiple Body Segments Between Men and Women. Ann Biomed Eng. 2015;43(9):2131–42.

37. Saha S, Moussavi Z, Hadi P, Bradley TD, Yadollahi A. Effects of increased pharyngeal tissue mass due to fluid accumulation in the neck on the acoustic features of snoring sounds in men. J Clin Sleep Med. 2018;14(10):1653–60.

38. Kasai T, Motwani SS, Yumino D, Mak S, Newton GE, Bradley TD. Differing relationship of nocturnal fluid shifts to sleep apnea in men and women with heart failure. Circ Hear Fail. 2012;5(4):467–74.

39. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. Hypertension. 2013;61(1):240–5.

40. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. J Hypertens. 2014;32(3):673–80.

41. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(9):1062–6.

42. Lyons OD, Bradley TD, Chan CT. Hypervolemia and Sleep Apnea in Kidney Disease. Semin Nephrol. 2015;35(4):373–82.

43. 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. 2012;27(4):1569–73.

44. Lyons OD, Inami T, Perger E, Yadollahi A, Chan CT, Bradley TD. The effect of fluid overload on sleep apnoea severity in haemodialysis patients. Eur Respir J. 2017;49(4):1601789.

45. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult health (ELSA-Brasil): Objectives and design. Am J Epidemiol. 2012;175(4):315–24.

46. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort profile: Longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). Int J Epidemiol. 2015;44(1):68–75.

47. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, Menezes GM de S, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. Rev Saude Publica. 2013;47(suppl 2):105–12.

48. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients. J Clin Sleep Med [Internet]. 2007;3(7):737–47.

49. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, et al. An official american thoracic society research statement: Impact of mild obstructive sleep apnea in adults. Am J Respir Crit Care Med. 2016;193(9):e37–54.

50. Society ER. Sleep–Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. Sleep. 1999 Aug;22(5):667–89.

51. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP de, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. Routines of organization of clinical tests and interviews in the ELSA-Brasil investigation center. Rev Saude Publica. 2013;47(suppl 2):37–47.

52. Mill JG, Pinto K, Griep RH. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. Rev Saude Publica. 2012;47(Supl 2).

53. Pereira TSS, Benseñor IJM, Meléndez JGV, Faria CP de, Cade NV, Mill JG, et al. Sodium and potassium intake estimated using two methods in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). Sao Paulo Med J. 2015 Dec;133(6):510–6.

54. Mill JG, Silva ABT da, Baldo MP, Molina MCB, Rodrigues SL. Correlation between sodium and potassium excretion in 24- and 12-h urine samples. Brazilian J Med Biol Res. 2012 Sep;45(9):799–805.

55. Mill JG, Baldo MP, Molina M del CB, Schmidt MI, Barreto SM, Chor D, et al. Sex-specific patterns in the association between salt intake and blood pressure: The ELSA-Brasil study. J Clin Hypertens. 2019 Apr;21(4):502–9.

56. Rodrigues SL, Souza Júnior PR, Pimentel EB, Baldo MP, Malta DC, Mill JG, et al. Relationship between salt consumption measured by 24-h urine collection and blood pressure in the adult population of Vitória (Brazil). Brazilian J Med Biol Res. 2015;48(8):728–35.

57. Lustgarten JA, Wenk RE. Simple, rapid, kinetic method for serum creatinine

measurement. Clin Chem. 1972 Nov;18(11):1419–22.

58. Coresh J, Astor BC, McQuillan G, Kusek J, Greene T, Van Lente F, et al. Calibration and random variation of the serum creatinine assay as critical elements of using equations to estimate glomerular filtration rate. Am J Kidney Dis. 2002 May;39(5):920–9.

59. Fedeli LG, Vidigal PG, Leite CM, Castilhos CD, Pimentel RA, Maniero VC, et al. Logistics of collection and transportation of biological samples and the organization of the central laboratory in the ELSA-Brasil. Rev Saude Publica. 2013 Jun;47 Suppl 2:63–71.

60. Stevens PE, Levin A, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Chronic Kidney Disease Guideline Development Work Group Members. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2013 Jun 4;158(11):825–30.

61. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med. 2009 May 5;150(9):604–12.

62. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. Ann Intern Med. 2012 Jun 5;156(11):785–95, W-270, W-271, W-272, W-273, W-274, W-275,.

63. Zanocco JA, Nishida SK, Passos MT, Pereira AR, Silva MS, Pereira AB, et al. Race adjustment for estimating glomerular filtration rate is not always necessary. Nephron Extra. 2012 Jan;2(1):293–302.

64. Lotufo PA. Renal disease screening: a potential tool for reducing health inequity. Sao Paulo Med J. 2016 Feb;134(1):1–2.

65. Levey AS, De Jong PE, Coresh J, Nahas M El, Astor BC, Matsushita K, et al. The definition, classification, and prognosis of chronic kidney disease: A KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int. 2011;80(1):17–28.

66. Brewster UC, Setaro JF, Perazella MA. The renin-angiotensin-aldosterone system: Cardiorenal effects and implications for renal and cardiovascular disease states. Am J Med Sci. 2003;326(1):15–24.

67. Fields NG, Yuan B, Leenen FHH. Sodium-induced cardiac hypertrophy. Cardiac sympathetic activity versus volume load. Circ Res. 1991;68(3):745–55.

68. Elias RM, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, et al. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(4):937–44.

69. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. J Card Fail. 2009;15(4):279–85.

70. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: Obstructive sleep apnea. Circulation. 2003;107(12):1671–8.

71. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee, ET, Newman, B, Javler F, George N, O’Connor T, Boland LL, Schwartz JE; SJ. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the sleep heart health study. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(1):19–25.

72. Pimenta E, Mbbs MS, Mbbs RDG, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, et al.

Increased Dietary Sodium is Related to Severity of Obstructive Sleep Apnea in Patients With Resistant Hypertension and Hyperaldosteronism. Chest. 2013;143(4):978–83.

73. Gonzaga CC, Gaddam KK, Ahmed MI, Pimenta E, Calhoun DA. Severity of Obstructive Sleep Apnea is Related to Aldosterone Status in Subjects with Resistant Hypertension. JCSM. 2010;4(6):2–7.

74. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone Reduces Severity of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Resistant Hypertension: a Preliminary Report. 2011;24(8):532–7.

75. Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: Does it affect the severity of sleep-disordered breathing? Chest. 2011;140(4):991–7.

76. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. Hypertension. 2010;56(6):1077–82.

77. Fiori CZ, Martinez D, Montanari CC, Lopez P, Camargo R, Sezerá L, et al. Diuretic or sodium-restricted diet for obstructive sleep apnea-a randomized trial. Sleep. 2018;41(4):1–10.

78. Piovesana P de M, Sampaio K de L, Gallani MCBJ. Association between Taste Sensitivity and Self-Reported and Objective Measures of Salt Intake among Hypertensive and Normotensive Individuals. ISRN Nutr. 2012;2013:1–7.

79. Fitzsimons JT. Angiotensin, Thirst, and Sodium Appetite. Physiol Rev. 2017;78(3):583–686.

80. Scott Kraly F, Moore AF, Miller LA, Drexler A. Nocturnal food-related

hyperdipsia in the adult spontaneously hypertensive rat. Physiol Behav. 1982;28(5):885–91.

81. Salifu I, Tedla F, Pandey A, Ayoub I, Brown C, McFarlane SI, et al. Sleep duration and chronic kidney disease: analysis of the national health interview survey. Cardiorenal Med. 2014;4(3–4):210–6.

82. Gu JK, Fekedulegn D, Burchfiel CM, Andrew ME, Charles LE, Violanti JM, et al. Association between Shiftwork and Glomerular filtration rate in police officers. J Occup Environ Med. 2013;55(11):1323–8.

83. Aielo AN, Silva WA, Parise BK, Souza SP, Cunha LF, Giatti S, et al. Pragmatic Validation of Home Portable Sleep Monitor for diagnosing Obstructive Sleep Apnea in a non-referred population : The ELSA-Brasil study. 2019;75–81.

84. Malachias MVB, Souza WKSB PF. 7 TH Brazilian Guideline of Arterial Hypertension. Arq Bras Cardiol. 2016;107(3).