**BRUNO CALDIN DA SILVA**

# Meias elásticas compressivas *versus* CPAP na apneia do sono em pacientes em hemodiálise: um estudo prospectivo e randomizado

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientadora:

Profa. Dra. Rosilene Motta Elias

São Paulo

2017

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Bruno Caldin da
Meias elásticas compressivas versus CPAP na apneia do sono em pacientes em hemodiálise : um estudo prospectivo e randomizado / Bruno Caldin da Silva. -- São Paulo, 2017.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Nefrologia.
Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Síndromes da apneia do sono 2.Meias de compressão 3.Diálise renal 4.Líquido extracelular 5.Pressão positiva contínua nas vias aéreas 6.Sistema nervoso simpático

USP/FM/DBD-154/17

# Dedicatória

**Aos meus pais,**
**José Pereira e Maria Regina,**
**minha irmã Ana Paula e**
**minha esposa, Lígia.**
**Vocês são meus guias e minha inspiração em todos os momentos de minha vida.**

# Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, colega e amiga, Dra. Rosilene Motta Elias por elevar meus conhecimentos científicos a um outro patamar. Pela dedicação a cada artigo publicado, por mostrar os meus erros e iluminar um caminho que é ao mesmo tempo árduo e gratificante. Desejo sempre estar ao seu lado nessa extraordinária jornada científica.

Ao meu co-orientador e amigo, Prof. Luciano Ferreira Drager, pelos anos de convívio e por sempre me incentivar a ser melhor a cada etapa de minha vida.

Ao Prof. Fernando Morgadinho Santos Coelho, pela gigantesca colaboração nesta tese, pelo árduo trabalho na análise das inúmeras horas dos exames de polissonografia e, especialmente, pelo incentivo a cada etapa deste projeto.

Ao colega Roberto Savio Silva Santos, cuja excelência e cuidado na realização de seu projeto me auxiliaram de forma incomensurável neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto, meu primeiro professor da Faculdade de Medicina. Meu primeiro orientador. Mesmo após tantos anos, suas palavras e seus princípios ecoam em cada linha desta tese.

Ao Prof. Dr. Roberto Zatz, por continuamente despertar em mim o interesse pela nefrologia desde a “pré-escola” até a pós-graduação.

À Prof. Irene de Lourdes Noronha, pelo exemplo de excelência científica e inspiração docente.

Aos amigos das disciplinas de Nefrologia e Otorrinolaringologia do HCFMUSP, pelo suporte à realização desta tese.

Ao programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial ao Prof. Emmanuel de Almeida Burdmann, pelo suporte acadêmico.

Aos pacientes que colaboraram com este estudo, pela ajuda e dedicação em cada etapa.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), pelo suporte financeiro de auxílio à pesquisa.

A todos que, apesar de não citados, opinaram e me incentivaram ao longo de todo o caminho desta tese.

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 F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria 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

Lista de figuras
Lista de tabelas
Lista de abreviaturas, símbolos e siglas
Resumo
Abstract
1 Introdução ..... 1
1.1 Fisiologia do sono ..... 3
1.2 Apneia obstrutiva do sono ..... 4
1.3 Doença renal crônica e apneia do sono ..... 7
1.4 Determinantes anatômicos da apneia obstrutiva do sono ..... 8
1.5 Deslocamento rostral de fluidos ao longo da noite ..... 10
1.6 Sono e o sistema nervoso autônomo ..... 12
2 Objetivos ..... 14
2.1 Objetivos secundários ..... 15
3 Casuística e Métodos ..... 16
3.1 Polissonografia ..... 19
3.2 Bioimpedância elétrica segmentar ..... 20
3.3 Meias elásticas compressivas ..... 22
3.4 Pressão positiva contínua em vias aéreas ..... 23
3.5 Exames complementares ..... 23
3.6 Dados antropométricos, circunferência do pescoço e diurese residual ..... 24
3.7 Variabilidade da frequência cardíaca ..... 24
3.8 Questionário de Berlim e Escala de Sonolência de Epworth ..... 26
3.9 Análise estatística ..... 27
3.10 Cálculo de amostra ..... 28
4 Resultados ..... 29
4.1 Características basais ..... 31
4.2 Dados clínicos ..... 32
4.3 Laboratório e medicações ..... 33
4.4 Circunferência cervical ..... 35

4.5 Polissonografia ..... 36
4.6 Distribuição de fluidos ..... 41
4.7 Atividade simpática ..... 46
5 Discussão ..... 48
6 Conclusões ..... 55
7 Anexos ..... 57
Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido ..... 58
Anexo B - Escala de Berlim para língua portuguesa ..... 64
Anexo C - Escala de sonolência de Epworth em português do Brasil ..... 68
8 Referências ..... 69
9 Apêndices ..... 80
Apêndice 1. ..... 82
Apêndice 2. ..... 87
Apêndice 3. ..... 91
Apêndice 4. ..... 93
Apêndice 5. ..... 125

# Listas

## FIGURAS


Figura 1 - Exemplo de hipnograma ..... 4

Figura 2 - Secção sagital paciente normal (esquerda) e com apneia obstrutiva do sono (direita), evidenciando aumento da área de palato mole e língua ..... 9

Figura 3 - Prevalência de AOS em pacientes com IC ..... 10

Figura 4 - Representação do deslocamento rostral de fluidos a partir de membros inferiores durante a noite ..... 11

Figura 5 - Alocação dos pacientes ..... 18

Figura 6 - Representação gráfica do protocolo de exames ..... 18

Figura 7 - Bioimpedância elétrica - análise vetorial ..... 21

Figura 8 - Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca ..... 26

Figura 9 - Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo ..... 30

Figura 10 - Variação da circunferência cervical ao longo da noite .... 36

Figura 11 - Índice de Apneia/hipopneia nas três situações do estudo ..... 37

Figura 12 - Tempo de apneia/hipopneia (% do tempo total de sono) nas três situações do estudo ..... 38

Figura 13 - Correlação entre IAH e IMVE (exame basal) ..... 41

Figura 14 - Percentual de água em membros inferiores em relação à ACT, no início da noite ..... 42

Figura 15 - Água corporal em tronco no início da noite ..... 42

Figura 16 - Água intracelular em tronco no início da noite (percentual em relação à água corporal em tronco) ..... 43

Figura 17 - Regressão linear: correlação entre variação de AEC em membros inferiores ao longo da noite e IAH na situação basal ..... 45

Figura 18 - Regressão linear: correlação entre variação de AEC em membros inferiores ao longo da noite e IAH nas situações CPAP (a) e MEC (b) ..... 46

Figura 19 - Representação gráfica dos pacientes que apresentaram ou não aumento de atividade simpática ao longo do sono .. 47

Figura 20 - Evolução temporal da quantidade relativa de água corporal nos compartimentos extracelular e intracelular com a mudança de decúbito. Observamos redução do volume extracelular e aumento do intracelular com decúbito dorsal (barras escuras). Adaptado de referência 80 ..... 52

**TABELAS**

Tabela 1 - Características da coorte ..... 31

Tabela 2 - Comparação das variáveis clínicas nos períodos estudados ..... 33

Tabela 3 - Características laboratoriais ..... 34

Tabela 4 - Medicações em uso durante o período de estudo ..... 35

Tabela 5 - Circunferência cervical ..... 36

Tabela 6 - Dados polissonográficos nas três situações do estudo .. 39

Tabela 7 - Variáveis da bioimpedância elétrica segmentar nas três situações do estudo ..... 44

Tabela 8 - Comportamento da análise espectral da frequência cardíaca (LF/HF) antes e após o sono ..... 47

## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

| | |
|---|---|
| ACT | água corporal total |
| ACT | água corporal |
| AEC | água extracelular |
| AOS | apneia obstrutiva do sono |
| BES | bioimpedância elétrica segmentar |
| $CaCO_3$ | carbonato de cálcio |
| CC | circunferência cervical |
| CPAP | *continuous positive airway pressure* |
| DNF | deslocamento noturno de fluidos |
| DRC | doença renal crônica |
| EEG | eletroencefalograma |
| EPO | eritropoetina |
| ES | eficiência do sono |
| FA | fosfatase alcalina |
| FMUSP | Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| HAS | hipertensão arterial sistêmica |
| Hb | hemoglobina sérica |
| HD | hemodiálise |
| HF | *high frequency* |
| HVE | hipertrofia ventricular esquerda |
| IAH | índice de apneia e hipopneia |
| IC | insuficiência cardíaca |
| IMC | índice de massa corporal |
| IMPP | índice de movimentos periódicos de pernas/hora de sono |
| IMVE | índice de massa de ventrículo esquerdo |
| LF | *low frequency* |
| MEC | meias elásticas compressivas |
| MI | membros inferiores |
| MLG | massa livre de gordura |
| NREM | *Non Rapid Eye Movement* |
| PA | pressão arterial |

| | |
|---|---|
| PC | peso corporal |
| $pCO_2$ | pressão parcial de gás carbônico |
| PSG | polissonografia |
| PTH | paratormônio |
| REM | *Rapid Eye Movement* |
| SNA | sistema nervoso autônomo |
| TTAH | tempo total de apneia e hipopneia/tempo total de sono |
| TTS | tempo total de sono |
| TX | transplante |
| UF | ultrafiltração |
| VAS | vias aéreas superiores |
| VFC | variabilidade de frequência cardíaca |
| VitD | vitamina D |

# Resumo

SILVA BC. Meias elásticas compressivas *versus* CPAP na apneia do sono em pacientes em hemodiálise: um estudo prospectivo e randomizado [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

**Introdução:** Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é prevalente em estados edematosos, especialmente em pacientes em hemodiálise (HD). Uma vez que o deslocamento noturno de fluidos (DNF) acarreta piora da AOS, nós elaboramos a hipótese de que a interferência na redistribuição de fluidos pelo uso de meias elásticas compressivas (MEC) atenuaria a gravidade da AOS, por mecanismos diferentes em comparação à terapia padrão para AOS, a pressão positiva em vias aéreas (CPAP).

**Métodos:** este é um estudo randomizado e *cross-over*, que incluiu 14 pacientes dialíticos com AOS (índice de apneia/hipopneia - IAH > 5 eventos/hora) em exame de polissonografia (PSG), que era realizada em três momentos: basal, titulação de CPAP e após uma semana de uso diário de MEC. Circunferência cervical (CC), bioimpedância elétrica segmentar e variabilidade de frequência cardíaca (VFC) foram avaliadas antes e após cada exame de PSG.

**Resultados**: A idade média foi 53±9 anos (57% de homens) e o índice de massa corporal foi 29,7±6,8 Kg/m². O IAH foi reduzido de 20,8 (14,2; 39,6) no exame basal para 7,9 (2,8; 25,4) durante titulação de CPAP e para 16,7 (3,5; 28,9) eventos/hora após uso de MEC (CPAP *vs*. basal, p=0,004; MEC *vs*. basal, p=0,017; e CPAP *vs*. MEC, p=0.017). Comparando basal, CPAP e MEC, o conteúdo de água noturna em membros inferiores foi menor com MEC (p=0,04), enquanto a água intracelular noturna em tronco foi maior (p=0,03). DNF basal, com CPAP e MEC foi de -183±72, -343±220, e -290±213ml, respectivamente (p=0,006). Houve aumento da circunferência cervical durante a noite durante o exame basal (0,7±0,4 cm), mas houve redução dessa circunferência após titulação com CPAP (-1,0±0,4 cm) e após uso de MEC (-0,4±0,8 cm) (CPAP *vs*. basal, p<0.0001; MEC *vs*. basal, p=0.001; CPAP *vs*. MEC, p=0.01). VFC, avaliada pelos componentes de alta e baixa frequência, demonstrou menor ativação simpática durante o exame de titulação de CPAP: OR: 11 (95% CI: 1,06 - 114,2), p=0,025, mas não com MEC: OR: 7,8 (95% CI: 0,75 – 82,2), p=0,059.

**Conclusões:** tanto o CPAP quanto MEC melhoraram AOS em pacientes em HD, mas por mecanismos distintos: enquanto o CPAP reduziu o edema de vias aéreas superiores, ao exercer pressão local, o uso de MEC reduziu o DNF, ao evitar retenção de fluidos em membros inferiores, acumulando água no componente intracelular do tronco. Ativação simpática foi somente reduzida com uso de CPAP.

**Descritores:** síndromes da apneia do sono; meias de compressão; diálise renal; líquido extracelular; pressão positiva contínua nas vias aéreas; sistema nervoso simpático.

# Abstract

SILVA BC. Compression stockings *versus* CPAP on sleep apnea in patients on hemodialysis: a prospective randomized study [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

**Background:** Obstructive Sleep Apnea (OSA) is prevalent in edematous states, notably in hemodialysis (HD) patients. Once overnight fluid shift (OFS) augments OSA, we hypothesized that interfering in fluid redistribution by wearing compression stockings (CS) would attenuate OSA severity by different mechanisms in comparison to the standard treatment to OSA, the positive airway pressure (CPAP).

**Methods:** This is a randomized crossover study that included 14 dialytic patients with OSA (apnea/hypopnea index - AHI >5 events/hour) by polysomnography (PSG), which was performed in three moments: at baseline, for CPAP titration, and one week after daily wearing of CS. Neck circumference (NC), segmental bioelectrical impedance and heart rate variability (HRV) were assessed before and after each PSG.

**Results:** Mean age was 53±9 years (57% men) and body mass index was 29.7±6.8 kg/m². AHI decreased from 20.8 (14.2; 39.6) at baseline to 7.9 (2.8; 25.4) during CPAP titration and to 16.7 (3.5; 28.9) events/hour after wearing CS (CPAP vs. baseline, p=0.004; CS vs. baseline, p=0.017; and CPAP vs. CS, p=0.017). Comparing baseline, CPAP and CS, nocturnal lower limbs water content was lower with CS (p=0.04), while nocturnal intracellular trunk water was higher (p=0.03). OFS at baseline, CPAP and CS was -183±72, -343±220, and -290±213ml, respectively (p=0.006). Overnight NC variation increased at baseline (0.7±0.4 cm), but decreased after CPAP titration (-1.0±0.4 cm) and while wearing CS (-0.4±0.8 cm) (CPAP vs. baseline, p<0.0001; CS vs. baseline, p=0.001; CPAP vs. CS, p=0.01). HRV, assessed by both high and low frequency components, showed a lower sympathetic activation during CPAP titration: OR: 11 (95% CI: 1.06 - 114.2), p=0.025, but not with CS: OR: 7,8 (95% CI: 0.75 - 82.2), p=0.059

**Conclusions:** Both CPAP and CS improved OSA in HD patients by different mechanisms: while CPAP reduced edema in upper airways by exerting local pressure, wearing CS reduced OFS by avoiding fluid retention in the legs, accumulating water in the intracellular component of the trunk. Sympathetic activation was decreased only with CPAP.

**Descriptors:** Sleep Apnea Syndromes; Stockings, compression; renal dialysis; extracellular fluid; continuous positive airway pressure; sympathetic nervous system.

# 1 Introdução

# 1 Introdução

O sono é um processo fisiológico vital para a manutenção, reparo e restauração do organismo como um todo, sendo imprescindível para a prevenção de doenças.(1) Alterações na fisiologia do sono podem causar desde distúrbios neurocognitivos a aumento do risco de morte súbita.(2)

Dentre as diversas patologias associadas ao sono, destacam-se os distúrbios respiratórios, notadamente a apneia obstrutiva do sono (AOS), uma vez que diversas complicações cardiovasculares, como a doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca (IC) e hipertensão arterial sistêmica (HAS) estão independentemente associadas a esta entidade na população geral.(3-7) A AOS também está associada à maior mortalidade em subgrupos populacionais com eventos cardiovasculares prévios.(8, 9)

Uma população particularmente propensa ao desenvolvimento de AOS corresponde aos pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente aqueles dependentes de hemodiálise (HD). Nestes indivíduos, a prevalência dessa entidade é da ordem de quatro vezes superior ao da população geral, quando pareados para idade, gênero, raça e índice de massa corpórea (IMC).(10)

Uma possível ligação entre os excessivos riscos para desenvolvimento de doença cardiovascular e AOS em pacientes com DRC é a sobrecarga volêmica.(11, 12) Uma das causas mais provavelmente associadas à gênese da AOS nesse subgrupo de pacientes corresponde ao deslocamento rostral de fluidos. Ou seja, fluidos acumulados em membros inferiores durante o dia se deslocam em direção ao pescoço durante a noite, o que causa edema na região cervical e, consequentemente, redução da área de secção transversal da laringe e aumento de sua colapsibilidade.(13-16)

Desse modo, evitar acúmulo de fluidos em membros inferiores (MI) ao longo do dia poderia atenuar a intensidade da AOS. As principais estratégias para tal seriam evitar o estilo de vida sedentário e usar meias elásticas

compressivas (MEC). Alguns estudos demonstraram redução da gravidade da AOS com este dispositivo em pacientes com função renal preservada.(17-19)

O tratamento considerado padrão para a AOS moderada e grave é o uso de aparelho de pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP).(20) Apesar de ser um tratamento com eficácia comprovada no tratamento da AOS, a adesão a este dispositivo está longe de ser ideal.(21, 22) Além disso, não se sabe o que acontece com o deslocamento espontâneo de fluidos a partir de MI durante a noite com seu uso, o que é de interesse principalmente nos estados edematosos, como é o caso de pacientes em HD.

Desse modo, o objetivo deste trabalho foi avaliar o impacto do uso de MEC sobre a gravidade da AOS em pacientes com DRC em HD e com reduzida diurese residual (< 500 ml/24h), em comparação com o uso de CPAP. Os efeitos que o CPAP e MEC exercem sobre o deslocamento de fluidos também foram avaliados.

A seguir descreveremos um breve resumo sobre a fisiologia do sono, fisiopatologia e diagnóstico da AOS, associação entre DRC e AOS, determinantes anatômicos para o desenvolvimento da AOS, deslocamento rostral de fluidos durante a noite e balanço simpático durante o sono.

## 1.1 Fisiologia do sono

O sono é um processo ativo, regido por dois processos bem definidos: *processo homeostático* ou pressão para dormir, que depende fundamentalmente do tempo em que o indivíduo permaneceu acordado e *processo circadiano*, que se refere a uma série de processos fisiológicos que envolvem produção hormonal e de genes, regulação da temperatura corporal, nível de atividade do sistema nervoso autônomo (SNA), etc. O cérebro possui papel ativo nesses processos e sua atividade pode ser determinada via eletroencefalograma (EEG) durante um exame de polissonografia (PSG) noturno. De acordo com o padrão de atividade cerebral ao longo da noite,

pode-se determinar a *arquitetura do sono*, de acordo com padrões bem definidos e classificados como vigília, estágios N1, N2 e N3 e estágio *REM*.

Abaixo, um exemplo do comportamento dos diversos estágios do sono distribuídos ao longo da noite em forma gráfica (ou “hipnograma”).

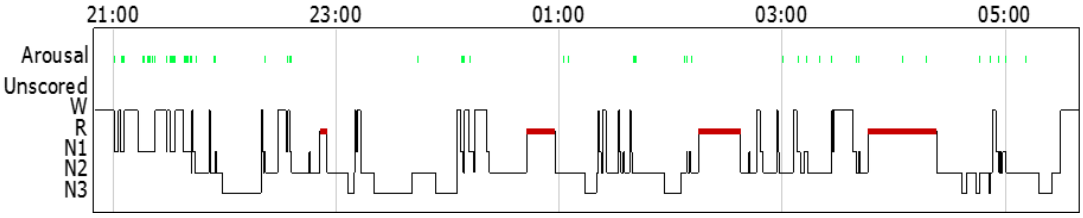



**Figura 1.** Exemplo de hipnograma

Arousal = despertar; W = paciente acordado; R = sono *REM*; N1, N2, N3 = estágios *NREM*.

## 1.2 Apneia obstrutiva do sono

A AOS se caracteriza por obstruções completas ou parciais das vias aéreas superiores de modo transitório e intermitente, causando fragmentação do sono, hipoxemia intermitente e sintomas de sonolência diurna.(23) A prevalência de AOS é muito variável nos estudos populacionais. Dados nacionais estimam prevalência ao redor de 32%,(24) porém em alguns subgrupos, como homens, idosos e obesos, esse valor pode atingir cifras muito maiores.(25)

Recentemente, a Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) publicou, em cooperação com as sociedades internacionais de estudo do sono, a atualização do manual de referência para o diagnóstico de distúrbios do sono, o CIDS-3 (Classificação Internacional de Distúrbios do Sono - 3a edição).(26) Segundo esta classificação, a definição dos critérios diagnósticos engloba as comorbidades frequentemente associadas à AOS, sendo definida pela presença dos itens A e B ou C:

A. Presença de um ou mais dos itens: sonolência, sono não reparador, fadiga ou sintomas de insônia; despertar com suspensão da respiração, ofegante ou asfixia; relato de ronco habitual pelo parceiro(a) e ou interrupções da respiração durante o sono; presença de hipertensão arterial, distúrbio do humor, disfunção cognitiva, doença coronariana, acidente vascular cerebral, IC, fibrilação atrial ou diabetes mellitus tipo 2;

B. Polissonografia com índice de eventos obstrutivos > 5 eventos/hora;

C. Polissonografia com índice de eventos obstrutivos > 15 eventos/hora.

No caso de pacientes com DRC, os sintomas muitas vezes se confundem com aqueles relacionados à própria uremia. Fadiga e hipertensão arterial são, por exemplo, achados prevalentes.

Deve haver elevada suspeição clínica para AOS nos pacientes obesos, com histórico de ronco noturno e sinais de sono ineficaz, como sonolência excessiva durante o dia, fadiga e alterações neurocognitivas.(25) Pacientes com DRC, entretanto, devem ser considerados como de alto risco para AOS, independente de sintomas.

O exame PSG permite a identificação de apneias (ausência de fluxo aéreo por tempo superior a 10 segundos) e hipopneias (redução do fluxo aéreo em ao menos 30%, associada à redução da saturação periférica de oxigênio). O exame permite diferenciar entre apneias obstrutivas (quando existe esforço respiratório) das centrais (quando não existe tal esforço, sendo decorrente de deficiência do comando ventilatório). O número total de eventos de apneia e hipopneia obstrutivas e centrais durante a noite, normalizados para cada hora de sono, caracteriza o índice de apneia e hipopneia (IAH). Valores de IAH > 5 eventos/hora são necessários para diagnóstico de AOS. Tal índice também permite estratificar a gravidade da síndrome: IAH entre 5 e 15 eventos/hora = AOS leve; entre 15 e 30 eventos/hora = AOS moderada e >30 eventos/hora = AOS grave.

A fisiopatologia da AOS é complexa, mas pode ser resumida nos seguintes componentes:

Apneia obstrutiva

Decorre fundamentalmente da resistência exercida pelas vias aéreas superiores (VAS) à ventilação. Possivelmente as modificações anatômicas que os humanos adquiriram no curso da evolução e que os permitiram falar, também aumentaram a predisposição para a AOS.(27) Além disso, o aumento do tecido adiposo nas porções adjacentes à via aérea, aumento do tamanho de língua e palato mole também podem reduzir a área de secção transversal das VAS.(28) A obesidade também pode contribuir por um mecanismo indireto, uma vez que o excesso de gordura abdominal tende a comprimir o diafragma e reduzir o volume pulmonar que, por sua vez, reduz a tração longitudinal exercida sobre a traqueia através da pressão negativa intratorácica, acarretando aumento da espessura de VAS e, consequentemente, seu estreitamento.(28)

Apneia central

É observada principalmente em entidades com retenção de fluidos. Nessa condição, a congestão pulmonar estimula receptores vagais, o que aumenta o *drive* respiratório reflexamente (aumento de frequência respiratória). Com isso, há tendência à redução de pressão parcial de gás carbônico ($pCO_2$), até mesmo abaixo do nível necessário para estimular o centro respiratório bulbar. Dessa forma, ocorre interrupção transitória da ventilação até a $pCO_2$ se elevar novamente.(29)

Como já citado previamente, existe uma associação independente da AOS com doenças cardiovasculares, notadamente a HAS. Dentre as possíveis razões para tal figuram os esforços respiratórios repetitivos contra uma via aérea obstruída, que reduzem substancialmente a pressão intratorácica, acarretando um aumento da pressão transmural miocárdica e da pós-carga ao ventrículo esquerdo.(30) Tais adventos, somados à hipoxemia, aumentam os riscos para desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda (HVE), além de insuficiências coronariana e cardíaca.(31) Esta última

apresenta íntima associação com apneia central, devido ao quadro de congestão pulmonar.(32, 33)

## 1.3 Doença renal crônica e apneia do sono

A DRC se caracteriza pela perda progressiva e irreversível da função renal. Profundas alterações sistêmicas advêm dos consequentes distúrbios hidroeletrolíticos, endócrinos e de sobrecarga volêmica secundários à perda desta função. Notadamente, anemia, hipercalemia, acidose metabólica, distúrbios do metabolismo mineral e ósseo (hiperfosfatemia, hipovitaminose D, hiperparatireoidismo secundário), além de tendência à retenção de fluidos são características marcantes desta síndrome. Com a progressão da doença, terapias de substituição renal ou transplante renal são indispensáveis para a sobrevida do indivíduo.

A hemodiálise convencional consiste no método mais utilizado no mundo. Nela, os pacientes frequentam sessões de diálise três vezes por semana, com duração média entre 3,5 e 4 horas cada. Em resumo, o sangue é removido através de cateteres ou fístulas arteriovenosas e transferido a um dialisador, onde ocorre interação com uma membrana semipermeável e um dialisato ou banho de diálise. Nesse processo, ocorrem difusão e convecção de moléculas através da membrana, que permitem a depuração de diversas substâncias, bem como a remoção de excesso de fluidos por ultrafiltração. Existem variantes desse método, como a hemodiálise longa noturna (em geral, com duração = oito horas, três vezes por semana) e hemodiálise curta diária (duração ≈ duas horas, seis vezes por semana). Um outro método corresponde à diálise peritoneal. Neste caso, uma solução de diálise hipertônica é infundida através de um cateter na cavidade peritoneal e ocorrem interações entre esta solução e os capilares peritoneais, que também permitem a depuração de diversas toxinas urêmicas além da remoção do excesso de volume pelo líquido hipertônico. As trocas deste líquido podem ser feitas manualmente ou de forma automatizada, através de cicladora.

Pacientes com DRC apresentam prevalência de AOS muito superior à da população geral e também está associada à maior mortalidade nesse subgrupo de pacientes.(34) Estudos estimam que a prevalência de AOS em pacientes em HD esteja entre 16 a 46%.(35, 36) No entanto, alguns trabalhos baseados em questionários, encontraram prevalências tão elevadas quanto 50 a 80%.(37-39) Portanto, outros fatores, além dos tradicionalmente associados à AOS, devem participar da gênese desta síndrome nesta população em particular. Existem alguns contribuintes que provavelmente estão envolvidos nessa associação, como anemia,(40) miopatia de VAS associada à uremia e aumento de citocinas inflamatórias.(37) No entanto, o principal agente a ser destacado é a sobrecarga volêmica. A princípio, os mecanismos envolvidos seriam similares aos observados na IC: excesso de volume, acarretando aumento de pressões de capilares pulmonares, com consequente congestão pulmonar. Em estudos em que houve melhor controle da hipervolemia, seja através da conversão da HD convencional para hemodiálise noturna ou conversão de diálise peritoneal manual para automática, houve melhora substancial do IAH.(41, 42) Em um estudo, que pode ser considerado a prova-de-conceito da relação hipervolemia-AOS em paciente em hemodiálise, a ultrafiltração isolada (sem remoção de toxinas urêmicas) de aproximadamente 2,1 L em uma sessão de diálise foi suficiente para reduzir o IAH de 43,8 ± 20,3 para 28 ± 17,7 eventos/hora.(43)

Pacientes com DRC também apresentam alterações características na arquitetura do sono, tais como: redução do tempo total de sono, redução da eficiência do sono e menor duração de sono REM.(10, 44, 45) Tais achados estão associados às alterações metabólicas e sobrecarga volêmica relacionados à DRC.(46)

## 1.4 Determinantes anatômicos da apneia obstrutiva do sono

As vias aéreas superiores são estruturas complexas e com múltiplas funções, como respiração, deglutição e fala. Esta última se desenvolveu de modo exuberante nos humanos, em decorrências de profundas modificações

anatômicas, que permitiram o desenvolvimento de complexos mecanismos motores nesta região.(28) Os humanos, em relação aos demais mamíferos, possuem maior mobilidade e flexibilidade das estruturas faríngeas. Isso decorre, em parte, devido à falta de fixação dessas estruturas a âncoras ósseas fixas. Por exemplo, o osso hioide, que serve como âncora para os músculos dilatadores da laringe, não está fixado a outras estruturas ósseas nos humanos, ao contrário de outros mamíferos, em que se encontra fixada ao processo estiloide.(47) Além disso, a faringe não apresenta estruturas ósseas que a ancorem ao longo de seu comprimento; ela somente está fixada em suas extremidades. Desse modo, sua secção transversal pode variar de acordo com a pressão em seu interior.(48) Além disso, a região de transição faringe-laringe, com a disposição da epiglote e língua logo acima promovem estreitamento de vias aéreas e risco para sua obstrução,(27) especialmente se houver deslocamento posterior da língua durante o sono. Portanto, as diversas modificações anatômicas decorridas ao longo da evolução notadamente em região de orofaringe e nasofaringe, apesar de permitirem o desenvolvimento da fala, criaram gargalos para a ocorrências de fenômenos obstrutivos. Esses pontos de obstrução ficam mais evidentes em indivíduos obesos, conforme ilustrado na figura 2.

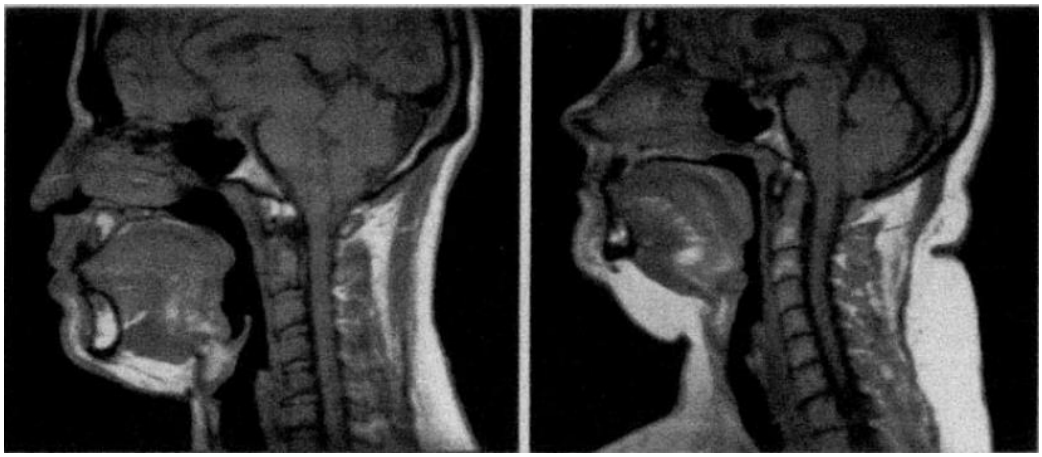


**Figura 2.** Secção sagital paciente normal (esquerda) e com apneia obstrutiva do sono (direita), evidenciando aumento da área de palato mole e língua.

Além das alterações anatômicas que predispõem a AOS, o acúmulo de fluidos nesses tecidos que revestem as vias aéreas também contribui para maior incidência de fenômenos obstrutivos. Pequenas retenções hídricas, da ordem de 100 a 200 ml, já são suficientes para agravar a AOS.(49)

## 1.5 Deslocamento rostral de fluidos ao longo da noite

Existe íntima associação entre doenças que cursam com sobrecarga volêmica e AOS. Dentre elas, a mais estudada certamente é a IC. Em uma revisão sobre este assunto, Chowdhury *et al*(50) elencam diversos estudos e os resultados encontrados são claros: além da elevada prevalência de apneia do sono nessa população, seus componentes obstrutivos e centrais são igualmente relevantes, conforme demonstrado na figura abaixo:

**Table 1.** Prevalences of Sleep-disordered Breathing in the Heart Failure Population

| | Baseline Data for All Patients | | | | | SDB Patients Only | | | Prevalences | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Trial/Date/Location[ref] | Patients, n | Mean age | Gender (M/F) | BMI | LVEF, % | SDB Def (AHI) | Afib, % | AHI (# events/h) | SDB | OSA | CSA |
| Oldenburg/2007/Germany[43] | 700 | 64.5* | 561−139 | 27 | 28.3 | > 5 | 28.2 | 24.6* | 76% | 36% | 40% |
| Lofaso/1994/France[35] | 20 | 50 | 17−3 | 23 | 13 | ≥10 | NR | 30* | 45% | 5% | 40% |
| Sin/1999/Toronto[40] | 450 | 60* | 382−68* | 29* | 27* | ≥10 | 17* | 37.6* | 70% | 37% | 33% |
| | | | | | | ≥15 | | | 61% | 32% | 29% |
| | | | | | | ≥20 | | | 53% | 27% | 25% |
| Ferrier/2005/New Zealand[41] | 53 | 60 | 41−12 | 28 | 34 | >10 | 28* | 31* | 68% | 53% | 15% |
| Javaheri/1998/Cincinnati[31,†] | 81 | 64 | 81−0 | 28 | 25 | ≥15 | 22* | 44* | 51% | 11% | 40% |
| | | | | | | ≥10 | | | 57% | NR | NR |
| Javaheri/2006/Cincinnati[32,†] | 100 | 65 | 100−0 | NR | 24* | ≥15 | 22* | 44* | 49% | 12% | 37% |
| | | | | | | ≥10 | | | 57% | NR | NR |
| Rao/2006/United Kingdom[36] | 84 | 69 | 72−12 | 30 | NR | >15 | 30 | 24.2 * | 24% | NR | NR |
| Wang/2007/Toronto[34] | 218 | 55‡ | 120−44*,† | 30‡ | 25‡ | ≥15† | NR† | 34.4*,† | 47% | 26% | 21% |
| Vazir/2007/United Kingdom[33] | 55 | 61 | 55−0 | 29.4 | 30.6 | > 15 | 33 | 27* | 53% | 15% | 38% |

**Figura 3.** Prevalência de AOS em pacientes com IC.

Afib: fibrilação atrial; AHI: índice de apneia e hipopneia; BMI: índice de massa corpórea; CSA: apneia central; LVEF: fração de ejeção de ventrículo esquerdo; NR: não reportado; OSA: apneia obstrutiva; SDB: apneia do sono. Adaptado de Chowdhury *et al.(50)*

A compreensão da fisiopatologia envolvida na apneia do sono em IC recebeu uma grande contribuição a partir do estudo de Yumino *et al*,*(51)* que correlacionou o deslocamento rostral de fluidos a partir de MI ao longo da noite, ou simplesmente *deslocamento noturno de fluidos* (DNF), com o aumento da circunferência cervical (CC) ao longo da noite ou com a $pCO_2$ nos indivíduos com preponderância de componentes obstrutivos ou centrais da

apneia do sono, respectivamente. Em outras palavras, a retenção de fluidos em MI durante o dia por efeito da gravidade pode acarretar uma piora da apneia do sono, uma vez que o deslocamento cranial deste fluido ao deitar acarreta edema em regiões como pescoço, VAS, tronco e pulmões, conforme exemplificado na figura 4. Tais achados permitiram associar o DNF tanto com a gravidade quanto o tipo de apneia do sono em pacientes com IC.(51)

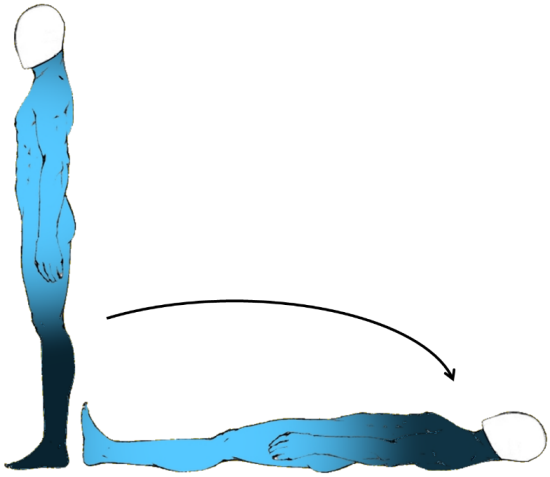


**Figura 4.** Representação do deslocamento rostral de fluidos a partir de membros inferiores durante a noite.

O aumento da CC mediado pelo DNF é constante em diversos estudos. Alguns trabalhos demonstraram aumento da CC após uso de compressores em MI, mesmo que somente por somente alguns minutos.(13, 15)

É inegável a importância do excesso de fluidos na gênese da AOS em pacientes em HD: quando avaliamos pacientes em HD convencional, aqueles com excesso de volume tendem a apresentar IAH menor na noite pós-HD em relação à noite pré-HD.(52) No entanto, diferentemente da IC, o componente central da apneia do sono parece apresentar menor relevância em pacientes com DRC. Uma revisão sistemática recente encontrou uma prevalência de somente 9,6% de apneia central nessa população.(53) Em pacientes com DRC em HD, há evidências de que o DNF promove aumento do volume

acumulado de líquido em mucosas de VAS e em veias jugulares, contribuindo para piora do IAH nesses pacientes.(54) Nessa população, a variação de volume de MI ao longo da noite está diretamente relacionada ao aumento da CC, com consequente piora do componente obstrutivo da apneia do sono.(35) Ao que tudo indica, há grande influência do DNF sobre AOS em pacientes em HD.

## 1.6 Sono e o sistema nervoso autônomo

A fisiologia de diversos sistemas orgânicos está sob influência direta do SNA, mais especificamente de seus componentes simpático e parassimpático. Em geral, o aumento da atividade de um desses componentes acarreta redução do outro. Esse equilíbrio simpatovagal é fundamental para a homeostase do organismo.(55)

Existe uma interação complexa e bidirecional entre o sono e SNA: tanto distúrbios do sono podem afetar a função do SNA, quanto uma alteração do balanço simpatovagal pode desestruturar o sono.(56) Por exemplo, com a transição da vigília para o sono NREM, a pressão arterial (PA) tende a se reduzir lentamente. Durante a fase tônica do sono REM, não há significativas oscilações da PA em relação à fase NREM. No entanto, durante a fase fásica do sono REM, há uma importante elevação da PA, que pode inclusive ultrapassar os valores obtidos durante o repouso. Este fenômeno é explicado pela vasoconstricção generalizada secundária à atividade simpática que ocorre em surtos durante esta fase, enquanto que, tanto na fase tônica como no sono NREM, há uma vasodilatação dos principais vasos do sistema circulatório devido ao predomínio da atividade parassimpática.(57) Por outro lado, em condições patológicas do sono, como por exemplo na AOS, a fragmentação do sono e hipóxia intermitente promovem aumento do tônus simpático,(58) o que pode predispor ao desenvolvimento de HAS no curso desta síndrome. Existem evidências que apontam que o tratamento de pacientes com diagnóstico de AOS com CPAP permite reequilibrar o balanço

simpatovagal.(59) Não há dados na literatura que permitam depreender o papel que o DNF exerce sobre a atividade simpática.

Diante do exposto, nós fizemos a hipótese de que o uso de MEC durante o dia atenuaria a AOS por alterar a redistribuição de fluidos, diminuindo o total disponibilizado para redistribuição rostral durante a noite. Acreditamos que o uso do tratamento padrão, CPAP, terá eficácia superior ao uso de meias, porém desconhecemos seu efeito na redistribuição de fluidos durante a noite.

# 2 Objetivos

# 2 Objetivos

Avaliar o efeito do uso diurno de meias elásticas compressivas sobre o IAH e sobre a redistribuição de fluidos, em pacientes com DRC dialítica e oligúricos, por meio de um estudo randomizado e *cross-over*, comparando com a ação do CPAP sobre os mesmos parâmetros.

## 2.1 Objetivos secundários

Os seguintes desfechos secundários também foram analisados, nas 3 situações estudadas (basal, CPAP e MEC)

a) Avaliação da variação da circunferência cervical antes e após o sono;

b) Avaliação de volume de fluidos e sua redistribuição em membros inferiores e tronco;

c) Avaliação da atividade simpática;

d) Correlação entre redistribuição de fluidos e o IAH.

# 3 Casuística e Métodos

# 3 Casuística e Métodos

Foram avaliados pacientes adultos com diagnóstico de DRC estágio V em HD no serviço de hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Estudo randomizado e *cross-over* (tratamento com MEC ou titulação de CPAP), sendo realizado entre agosto de 2014 e dezembro de 2015.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob número 11302 /2013 e registrado na plataforma *Clinical Trials* sob número NCT 02503215.

Critérios de inclusão

Pacientes com diagnóstico de DRC em HD há pelo menos 6 meses, entre 18 e 70 anos de idade, com diagnóstico de AOS, com diurese residual estimada inferior a 500 ml/dia e que aceitassem participar do estudo após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido.

Critérios de exclusão

Pacientes com diagnóstico pregresso ou atual de IC, fibrilação atrial crônica, doença pulmonar obstrutiva crônica, neoplasias, amputação de MI, infecção ativa, presença de próteses metálicas ou histórico de intolerância ao uso de meias elásticas compressivas ou CPAP.

O questionário de Berlim foi utilizado como triagem inicial, que selecionou pacientes sob risco para AOS. Os pacientes estratificados como alto risco para AOS eram convidados a realizar PSG e, se apresentassem IAH > 5 eventos/hora, eram então randomicamente alocados para realização de novo exame de PSG: após uso MEC ou para titulação de CPAP. MEC foram utilizadas durante uma semana durante todo período diurno. Posteriormente, os pacientes cruzavam para o outro tratamento, conforme demonstrado na figura 5.

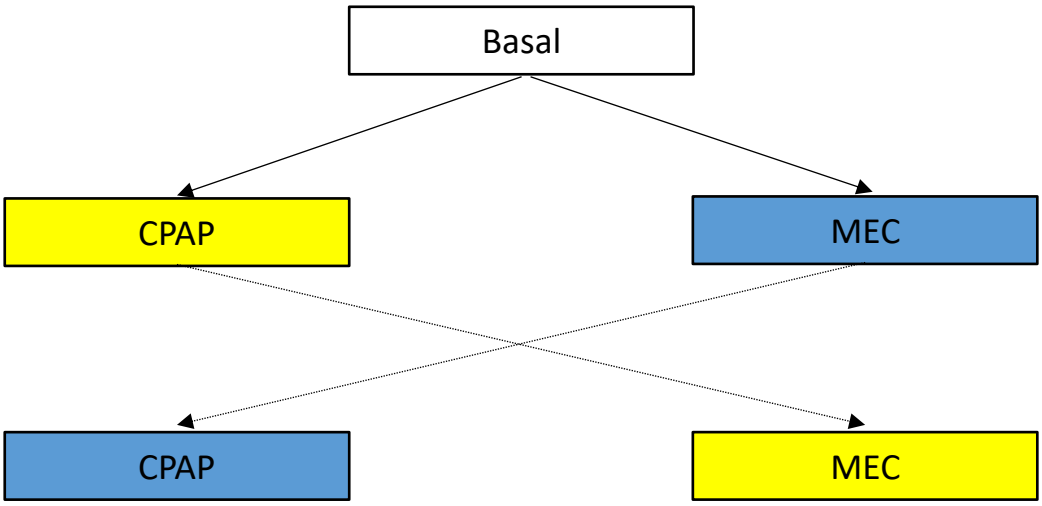



**Figura 5.** Alocação dos pacientes

Cada estudo de PSG foi realizado individualmente, durante toda a noite, acompanhado por um mesmo técnico especializado em PSG. Todos os exames foram analisados em conjunto por um médico neurologista especialista em Medicina do Sono, que estava mascarado para o período do exame (basal, ou MEC, com ressalvas para o CPAP). Os demais exames também foram realizados antes e após a instalação da PSG: peso corporal, aferição de circunferência cervical e bioimpedância elétrica segmentar (BES), conforme ilustrado na figura 6.

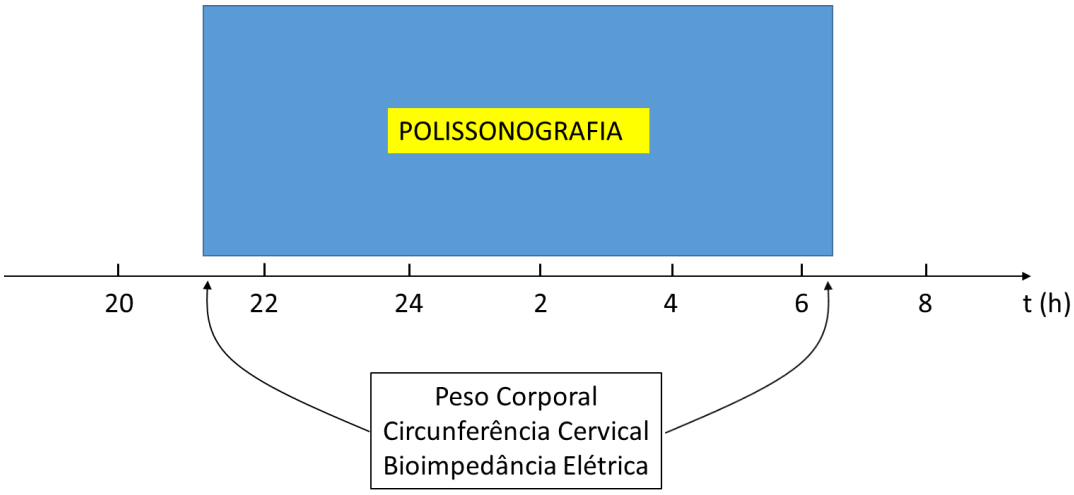



**Figura 6.** Representação gráfica do protocolo de exames

## 3.1 Polissonografia

Todos os pacientes foram submetidos a estudo de PSG em ambiente hospitalar em leito cedido pela Disciplina de Otorrinolaringologia do Instituto do Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todos os pacientes realizaram os exames de PSG na mesma condição volêmica, no mesmo dia da semana. Ou seja, se o paciente iniciou o protocolo no período pré-HD, ele realizou todos os exames nessa mesma condição. O mesmo ocorreu para os pacientes no pós-HD. A prescrição de diálise seguia a rotina de atingir o peso seco, sem nenhuma modificação devido ao protocolo.

A PSG foi realizada em aparelho EMBLA™ S 4500 System (Embla Systems, Inc., Broomfield, CO, Estados Unidos da América) com quatro canais de EEG (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais de eletrooculograma, eletromiograma submentoniano e tibial anterior, sensor de ronco, fluxo aéreo medido por termistor oro-nasal e cânula de pressão nasal, cintas torácica e abdominal, eletrocardiograma, detector de posição, saturação de oxigênio e pulso. Todas as variáveis foram continuamente registradas em sistema computadorizado RemLogic™ PSG Software para análise posterior. Os resultados foram expressos como:

1. Eficiência do sono (ES);
2. Índice de Apneia e Hipopnéia/ hora de sono;
3. Tempo Total de Apneia e Hipopnéia/Tempo Total de Sono (TTAH);
4. Saturação média e mínima de oxigênio;
5. Índice de movimentos periódicos de pernas/ hora de sono (IMPP);
6. Estágios do sono.

Todas as PSGs foram avaliadas manualmente de acordo com critérios estabelecidos.(60) Um microdespertar foi definido como retorno à atividade alfa no EEG por 3 a 15 segundos, evidência eletromiográfica se

ocorrer em sono REM e movimento de olhos. IAH foi definido como o número de episódios de apneia e hipopneia por hora de sono. Apneia foi definida como ausência de fluxo aéreo por mais de 10 segundos. Hipopneia foi definida como redução de 50% na amplitude de fluxo aéreo por mais de 10 segundos associada à dessaturação de oxigênio de pelo menos 3%. Episódios de apneia e hipopneia foram classificados como central se não houvesse esforço muscular registrado nas cintas torácica e abdominal.

Os movimentos periódicos de MI, que consistem em movimentos de pernas com duração média de 0,5 a 5 segundos e com uma frequência de um movimento a cada 20 a 40 segundos, também foram avaliados. O IMPP corresponde ao número de eventos por hora de sono, sendo considerado um padrão patológico quando seu valor for superior a cinco.

## 3.2 Bioimpedância elétrica segmentar

A BES segmentar foi realizada em todos os pacientes, antes da instalação da PSG, com paciente em repouso por quinze minutos na posição supina, na cama utilizada para o exame. Os pacientes não poderiam ter se alimentado nem tomado líquidos 30 minutos antes do exame e não poderiam ter elementos metálicos em seu corpo. O exame era novamente repetido pela manhã, após o despertar e após a retirada dos diversos sensores da PSG, com o paciente ainda em posição supina. Todas as medidas foram realizadas pelo aparelho de bioimpedância multifrequencial e de análise vetorial InBody S10™ (Biospace Co, Ltd, Coréia do Sul), que permite a realização da análise volêmica de cada segmento do corpo (tronco, membros inferiores direito e esquerdo e membros superiores direito e esquerdo) através de 8 eletrodos tácteis.

A bioimpedância elétrica consiste na transmissão de corrente elétrica através de uma diferença de potencial elétrico entre dois pontos do corpo humano. Tecidos com maior proporção de água e eletrólitos tendem a transmitir mais facilmente a corrente elétrica, enquanto ossos, gordura e pele apresentam maior resistência à sua passagem. A corrente elétrica pode ainda

ser retida nas membranas celulares (reatância).(61, 62) A impedância é definida como o vetor que combina resistência e reatância, por método de análise vetorial. Já o ângulo entre esses dois vetores é denominado ângulo de fase(63) (figura 7), que é considerado um índice de integridade de membranas celulares.(63)

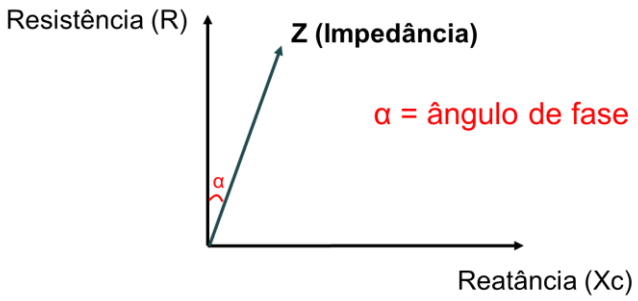



**Figura 7.** Bioimpedância elétrica - análise vetorial

Os aparelhos mais recentes que permitem realização de bioimpedância elétrica são multifrequenciais, ou seja, geram correntes elétricas de baixa frequência, que somente são conduzidas pelo meio extracelular, e alta frequência, que conseguem atravessar as membranas celulares.(64) A baixas frequências, a reatância é zero e toda a impedância medida é igual à resistência. O aumento progressivo da frequência aumenta concomitantemente a reatância. A matemática envolvida nesses processos, através do modelo Cole-Cole, permite estimar a água corporal intra e extracelular.(65)

Ao contrário da bioimpedância de corpo total, a BES permite detecção mais precisa das variações volêmicas em cada compartimento do corpo, notadamente membros inferiores e tronco.(66, 67) Uma outra vantagem do aparelho utilizado é a incorporação da análise vetorial corrigida pela altura corporal que, na prática, elimina a necessidade do uso de dados populacionais nos cálculos,(68) evitando vieses na interpretação dos dados.

As variáveis utilizadas no estudo referentes à BES foram:

a) Volume de fluido em membros inferiores no início da noite;

b) Percentual de fluido em membros inferiores no início da noite em relação à água corporal total;

c) Variação do volume de fluido em membros inferiores ao longo da noite;

d) Variação do volume extracelular de membros inferiores ao longo da noite;

e) Volume de fluido em tronco no início da noite;

f) Volume extracelular do tronco no início da noite;

g) Volume intracelular do tronco no início da noite;

h) Variação do volume de fluido em tronco ao longo da noite;

i) Água corporal total no início da noite;

j) Variação de água corporal total ao longo da noite.

## 3.3 Meias elásticas compressivas

Todos os pacientes utilizaram MEC Sigvaris™ (Ganzoni Sigvaris Corp, Winterthur, Suíça, produzida pela Sigvaris do Brasil) de média compressão (20 a 30 mmHg) até a altura do joelho, individualizadas segundo os seguintes dados antropométricos: circunferência de tornozelo, circunferência de panturrilhas e comprimento tibial. Os pacientes eram orientados a calçar as meias logo ao despertar, usá-las durante todo o dia e somente removê-las à noite, antes de dormir. Esse processo foi feito por sete dias consecutivos. No último dia, o paciente realizou o exame de PSG. Tal protocolo foi adaptado de um estudo, que avaliou AOS em pacientes com insuficiência venosa periférica.(18)

A compressão escolhida (20 a 30 mmHg) é a indicada para evitar excesso de fluidos em MI ao longo do dia em pacientes com tendência à

hipervolemia.(69) Compressões inferiores são indicadas para população geral (para evitar o edema ocupacional) ou como profilaxia não farmacológica em pacientes cirúrgicos, enquanto compressões superiores são indicadas em situações patológicas, como linfedema crônico, trombose venosa profunda e como adjuvantes na cicatrização de úlceras varicosas.(69)

O comprimento da MEC utilizada também levou em consideração o objetivo do estudo (redução do DNF). Meias com comprimento até a altura da coxa ou quadril modificam a conformação anatômica da coxa, tornando-a mais arredondada, com consequente redução do diâmetro interno de veias profundas, dificultando o retorno venoso.(70) Esse efeito é observado até mesmo em compressões menores (6 mmHg).(71)

## 3.4 Pressão positiva contínua em vias aéreas

Todos os pacientes realizaram um exame de polissonografia com titulação de CPAP, por uma técnica habilitada. Foi utilizado o aparelho ResMed S9 Escape™ (ResMed Ltd, Austrália), além de máscaras nasais ou oronasais com tamanho específico para a anatomia da face de cada paciente. Para cada paciente, foi obtida uma pressão mínima para abolir apneias, hipopneias e roncos. A pressão inicial foi estabelecida em 4 $cmH_2O$, sendo aumentada a cada 5 minutos até obtenção do efeito desejado, de acordo com o guideline da AASM,(72) com avaliação através do software ResMed Easy Care Tx™ versão 6.10 (ResMed Ltd, Austrália).

## 3.5 Exames complementares

Foram utilizados resultados de exames complementares já realizados rotineiramente segundo protocolo do Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os exames laboratoriais séricos avaliados foram: ureia, creatinina, albumina, hemoglobina, ferro, ferritina, paratormônio intacto, cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina. Ureia pré e pós diálise foi

utilizada para cálculo da eficiência da diálise através da fórmula de Kt/V standard.(73) Foram também obtidos os dados de ecocardiograma realizado anualmente, a saber: fração de ejeção do ventrículo esquerdo (calculada pela fórmula de Teichholz), índice de massa de ventrículo esquerdo (IMVE), espessura de septo interventricular e de parede posterior do ventrículo esquerdo.

### 3.6 Dados antropométricos, circunferência do pescoço e diurese residual

Todos os pacientes recrutados para o estudo tiveram peso corporal e altura aferidos antes da realização do exame de PSG, por balança digital de peso corpóreo com régua medidora, do tipo plataforma, disponível na Enfermaria de Nefrologia do Instituto Central do HC/FMUSP. No momento da avaliação os pacientes permaneceram eretos, descalços, no centro da base da balança e somente com as vestimentas do hospital. O peso corporal era reavaliado após o término do exame.

A aferição da CC foi feita antes e após realização do exame de PSG utilizando-se uma fita métrica, à altura do osso hioide. Uma marca com caneta esferográfica era feita na altura da primeira medida (pré-exame) para orientar o ponto exato de determinação da segunda medida (pós-exame).

Quanto à diurese residual, foi realizado um inquérito sobre o volume urinário em 24h e número de micções/dia. Oligo-anúria (diurese < 500 ml/24h) foi caracterizada como ausência de diurese residual ou a presença de, no máximo, duas micções por dia com volume estimado não superior a 200 ml em cada micção.

### 3.7 Variabilidade da frequência cardíaca

A monitorização eletrocardiográfica obtida durante a PSG foi utilizada para determinação da variabilidade de frequência cardíaca (VFC), através de

análise espectral. Foram obtidos 5 minutos contínuos de monitorização eletrocardiográfica estável, sem artefatos de aquisição, em dois momentos: no início do exame de PSG, com o paciente ainda acordado e na segunda metade do sono, durante um despertar sustentado, após pelo menos um período de sono REM.

O sinal do eletrocardiograma, nos períodos selecionados, foi transferido para o software Kubius HRV v.2.2® (University of Eastern Finland, Kuopio, Finlândia),(74) que automaticamente detecta os eventos sistólicos eletrocardiográficos (onda R do complexo QRS). Consequentemente, há determinação dos intervalos R-R e geração do resultado final através da análise espectral, com as respectivas faixas de interesse:(75)

a) HF: frequências altas, entre 0,4 e 0,15 Hz, que refletem preponderantemente o componente parassimpático do sistema nervoso autônomo;

b) LF: frequências baixas, entre 0,15 e 0,04 Hz, que representam o componente simpático do sistema nervoso autônomo;

c) VLF: frequências muito baixas, menores que 0,04 Hz.

O resultado final foi a razão entre LF e HF (LF/HF), que permite estimar o balanço simpatovagal. Pacientes que apresentaram relação LF/HF maior durante a noite em relação ao seu início tiveram, consequentemente, aumento da atividade simpática durante o sono, sendo o inverso observado se houver redução da relação LF/HF no transcorrer do sono.

A análise espectral, em comparação à análise do domínio do tempo, é a ideal para períodos curtos de aquisição de frequência cardíaca.(76) Tal estratégia foi utilizada neste estudo pelos seguintes motivos:

a) O ciclo do sono é extremamente variável quanto ao balanço simpático. Por exemplo, durante o sono REM, há aumento da atividade simpática em relação ao sono NREM.(77, 78) Pode haver ainda diferença entre os próprios períodos de sono a depender o estágio que o precedeu;(79)

b) A forma de aquisição de sinal (eletrocardiograma) é sujeita a diversos artefatos de sinal devido à movimentação do paciente e que devem ser removidos da análise;

c) Padronização de um tempo fixo determinado em todos os exames aumenta a sensibilidade do método e reduz as chances de vieses.(76)

Portanto, utilizamos um período curto e padronizado de 5 minutos em todas as análises realizadas. Todos os pacientes foram avaliados antes de dormir e durante despertar após início do sono (após ao menos um evento de sono REM). Isso nos permitiu avaliar o balanço simpático no transcorrer da noite, nas diferentes situações estudadas (basal, CPAP e MEC). A figura 8 abaixo demonstra um exemplo da análise espectral da VFC de um mesmo paciente, em duas situações diferentes: a) maior componente parassimpático (LF/HF = 0,351) e b) redução da curva amarela, caracterizando aumento da atividade simpática (LF/HF = 1,918). Imagens obtidas a partir de exames deste protocolo (software Kubius®).

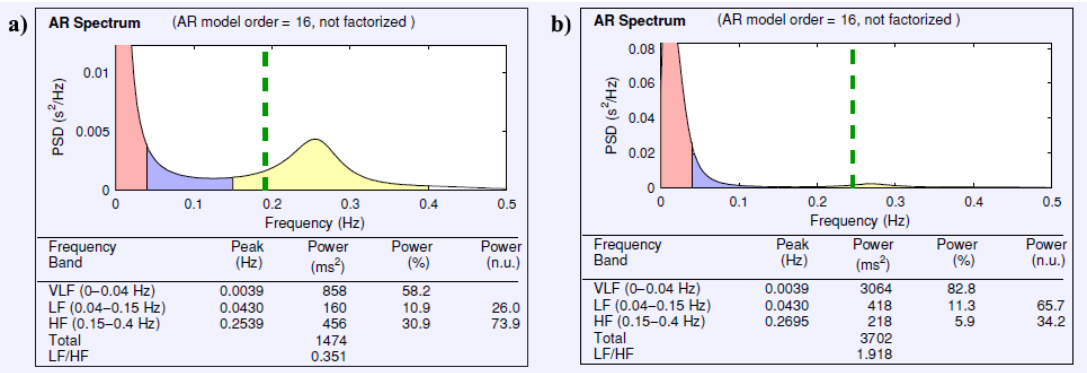



**Figura 8.** Análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca.

## 3.8 Questionário de Berlim e Escala de Sonolência de Epworth

Para triagem de pacientes com alto risco para AOS, foi utilizada o Questionário de Berlim, que possui sensibilidade e especificidade de 0,86 e 0,77, respectivamente, para diagnóstico de índice de IAH > 5/ h.(80) Pacientes

com alto risco para AOS (escore positivo em duas ou mais categorias do questionário) eram convidados a participar do estudo.

Na noite do estudo do sono, foi aplicado a Escala de Sonolência de Epworth validada para o português do Brasil.(81, 82) O questionário de Epworth foi aplicado a todos os pacientes antes da PSG. Este questionário avalia a probabilidade de cochilar ou dormir em 8 situações envolvendo atividades diárias através de uma pontuação que varia de 0 (nenhuma chance) a 3 (alta chance). A pontuação global varia, portanto, de 0 a 24 pontos, sendo que as pontuações acima de 10 são validadas para o diagnóstico do sintoma sonolência excessiva diurna, que pode estar presente em pacientes com AOS e outros distúrbios do sono.(82) A avaliação pela escala de Epworth foi realizada antes da realização da PSG, nas situações basal e após uso de MEC.

## 3.9 Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e percentis (25;75%), de acordo com distribuição paramétrica ou não-paramétrica, respectivamente. Para comparação entre os grupos (basal, CPAP e MEC) foram empregados os testes ANOVA para medidas repetidas ou Teste de Friedman, quando apropriados. Para análise entre os grupos, foi aplicado pós-teste de Dunn quando a hipótese nula foi rejeitada. Dados categóricos foram expressos em número e porcentagem e a comparação entre grupos foi feita por teste exato de Fisher ou $\chi^2$ sendo resultados expressos como risco relativo e intervalo de confiança 95%. Para obtenção dos gráficos e análise estatística foram utilizados os softwares SPSS™ versão 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, Estados Unidos) e Graphpad Prism™ versão 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA, Estados Unidos).

Significância estatística foi atribuída a $p < 0,05$.

## 3.10 Cálculo de amostra

Para cálculo do tamanho da amostra, utilizamos um estudo anterior, que observou redução de 35% do IAH após uso de MEC por uma semana em 12 pacientes com insuficiência venosa periférica.(18) Dessa forma, para um desenho de estudo em que os pacientes seriam avaliados em três situações diferentes por meio da análise de variância (Anova) para medidas repetidas, assumindo um nível de significância α bicaudal de 0,05 e erro β de 20%, determinamos que nossa amostra deveria ser composta por 14 pacientes.

# 4 Resultados

# 4 Resultados

No início do estudo, toda a população de pacientes do Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas/FMUSP, composta de 111 pacientes, foi abordada. Destes, 84 foram descartados segundo os critérios de exclusão. Dos 27 pacientes restantes, outros 10 foram retirados por não preencherem os critérios de inclusão. Dezessete pacientes triados aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Durante fase de randomização no protocolo, três pacientes foram excluídos do estudo pelos seguintes motivos: um paciente praticamente não conseguiu dormir após a instalação do aparelho, um paciente não tolerou usar o CPAP e um paciente não conseguiu calçar as MEC por dificuldades motoras (síndrome do túnel do carpo). A descrição detalhada do fluxo de pacientes deste estudo segue abaixo:

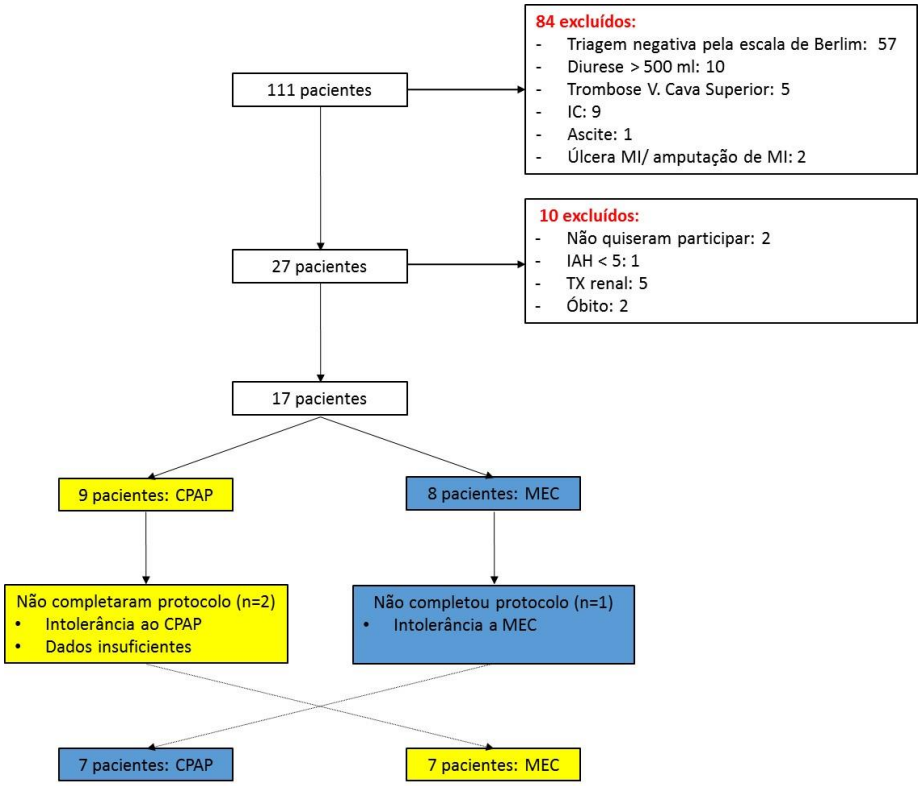



**Figura 9.** Fluxograma de inclusão de pacientes no estudo.

IC = insuficiência cardíaca, MI = membros inferiores, TX = transplante.

O intervalo de tempo transcorrido entre o exame basal e o segundo exame e entre este e o terceiro exame foi de 64 (26; 242) dias e 10 (7; 21) dias, respectivamente.

## 4.1 Características basais

As características basais dos 14 pacientes incluídos no estudo estão descritas na tabela 1. De modo geral, trata-se de uma população jovem, de predomínio do sexo masculino e caucasiana. Destacam-se também o longo tempo em HD e as altas prevalências de HAS e HVE. A maior parte dos pacientes não apresentava diurese residual.

**Tabela 1.** Características da coorte.

| **Variáveis** | **n = 14** |
|---|---|
| Idade (anos) | 53 ± 9 |
| Gênero (% homens) | 57 |
| Raça (% brancos) | 86 |
| IMC (kg/m²) | 29,7 ± 6,8 |
| Tempo em diálise (meses) | 32 (19; 109) |
| Anúria (% dos pacientes) | 64 |
| **Etiologia da DRC (%)** | |
| Nefroesclerose hipertensiva | 36 |
| Nefropatia túbulo-intersticial | 29 |
| Glomerulonefrite | 21 |
| Nefropatia diabética | 7 |
| Desconhecida | 7 |
| **Comorbidades (%)** | |
| Hipertensão Arterial | 57 |
| Doença Coronariana | 21 |
| Diabetes Mellitus | 14 |
| Tabagismo | 14 |
| **Ecocardiograma** | |
| Fração de Ejeção (%) | 65 ± 3,0 |
| Septo Interventricular (mm) | 11 ± 0,2 |
| Parede Posterior (mm) | 11 ± 0,1 |
| IMVE (g/m²) | 119 ± 38 |

DRC = doença renal crônica, IMC = índice de massa corpórea, IMVE = índice de massa de ventrículo esquerdo

A seguir são descritos os diversos dados clínicos, laboratoriais, polissonográficos, de circunferência cervical, distribuição de fluidos e atividade simpática obtidos ao longo do protocolo, nos três momentos estudados: basal, titulação de CPAP e uso de MEC.

## 4.2 Dados clínicos

A tabela 2 demonstra os dados clínicos da população estudada. Um dado relevante corresponde ao peso extra que o paciente chegou ao exame (peso acima do peso seco), que foi menor na situação basal, sugerindo menor hipervolemia em relação aos períodos CPAP e MEC. Não houve diferenças em relação à mudança de peso corporal durante a noite, apesar de uma tendência em sua redução com uso de MEC. A pressão arterial foi aferida antes da realização dos exames de PSG e o componente diastólico foi menor na situação basal. A ultrafiltração em litros na semana de cada fase do estudo não foi diferente. Destaca-se a elevada porcentagem de gordura corporal (dado obtido a partir da BES) dos pacientes.

**Tabela 2.** Comparação das variáveis clínicas nos períodos estudados

| **Variáveis Clínicas** | **Basal** | **CPAP** | **MEC** | **p (Anova)** |
|---|---|---|---|---|
| Peso Seco (Kg) | 77,2 ± 22,6 | 77,8 ± 23,2 | 78,0 ± 23,3 | 0,253 |
| Peso Extra (Kg) | 1,30 ± 1,54 | 1,85 ± 1,83† | 1,78 ± 1,87* | 0,028 |
| IMC (Kg/m²) | 29,7 ± 6,8 | 30,2 ± 7,2 | 30,2 ± 7,2 | 0,076 |
| ΔPC ao longo da noite (mg) | -5,9 ± 54,5 | 35,0 ± 455,9 | -340,9 ± 569,1 | 0,057 |
| Gordura corporal (%) | 32,9 ± 11,8 | 34,4 ± 11,6 | 33,8 ± 12,6 | 0,481 |
| PA Sistólica (mmHg) | 132 (109; 156) | 138 (123; 150) | 131 (121; 175) | 0,822 |
| PA Diastólica (mmHg) | 69 (60; 78) | 80 (73; 85)† | 80 (71; 109)* | 0,008 |
| UF total (l/semana) | 8,6 ± 2,3 | 8,8 ± 2,8 | 9,1 ± 3,0 | 0,524 |

IMC = índice de massa corpórea, ΔPC = variação do peso corporal, PA = pressão arterial, UF = ultrafiltração

† $p < 0,05$ CPAP vs basal; * $p < 0,05$ MEC vs basal

## 4.3 Laboratório e medicações

Na tabela 3 estão descritas as características laboratoriais observadas ao longo do estudo e que refletem as diversas alterações observadas em pacientes com DRC, tais como creatinina sérica elevada, anemia de doença crônica e hiperparatireoidismo secundário. Observa-se que a albumina sérica apresenta valores dentro da normalidade, o que reflete um adequado estado nutricional da população. A única diferença laboratorial observada entre os períodos do estudo corresponde a um menor nível sérico de fósforo quando da realização do exame de CPAP em relação ao exame basal.

**Tabela 3.** Características laboratoriais.

| **Dados Laboratoriais** | **Basal** | **CPAP** | **MEC** | **p (Anova)** |
|---|---|---|---|---|
| Creatinina (mg/dl) | 11,0 ± 2,9 | 11,0 ± 3,2 | 11,2 ± 3,2 | 0,49 |
| Albumina (mg/dl) | 4,15 ± 0,53 | 4,09 ± 0,41 | 4,05 ± 0,33 | 0,96 |
| Hb (g/dl) | 11,8 ± 1,0 | 11,5 ± 1,4 | 11,6 ± 1,3 | 0,77 |
| PTH (pg/ml) | 379 (311; 614) | 489 (349; 747) | 421 (226; 699) | 0,99 |
| VitD (ng/ml) | 33,5 (22,7; 37,5) | 30,5 (22,7; 37,5) | 28 (26,7; 33,5) | 0,33 |
| FA (U/l) | 80 (63; 102) | 92 (73; 124) | 84 (71; 112) | 0,32 |
| Cálcio t (mg/dl) | 9,2 ± 0,7 | 9,5 ± 0,7 | 9,3 ± 0,7 | 0,15 |
| Cálcio i (mg/dl) | 4,8 ± 0,3 | 4,9 ± 0,4 | 4,8 ± 0,4 | 0,78 |
| Fósforo (mg/dl) | 5,5 ± 1,4 | 5,1 ± 1,4† | 5,3 ± 1,3 | 0,049 |
| Ferritina (ng/ml) | 539 ± 262 | 567 ± 436 | 613 ± 429 | 0,4 |
| Ferro (ng/ml) | 68 (50; 77) | 70 (39; 93) | 66 (46; 87) | 0,5 |
| Standard Kt/V | 2,14 ± 0,54 | 2,41 ± 0,44 | 2,35 ± 0,31 | 0,17 |

Hb = hemoglobina, PTH = paratormônio, VitD = 25(OH) vitamina D, FA = fosfatase alcalina, t = total, i = iônico

† p = 0,012 (CPAP vs Basal)

A tabela 4 demonstra as medicações regularmente prescritas aos pacientes em HD. Não houve diferença significativa entre os 3 períodos de estudo.

**Tabela 4.** Medicações em uso durante o período de estudo.

| **Drogas** | **Basal** | **CPAP** | **MEC** | **p (Anova)** |
|---|---|---|---|---|
| Hipotensores (cp/dia) | 2,7 ± 2,5 | 2,4 ± 2,7 | 2,4 ± 2,6 | 0,45 |
| EPO (UI/semana) | 11357 ± 7880 | 8714 ± 9335 | 9143 ± 6735 | 0,25 |
| HDx. férrico (mg/mês) | 171 ± 173 | 128 ± 168 | 128 ± 168 | 0,52 |
| Sevelamer (mg/dia) | 2343 ± 2671 | 2007 ± 2186 | 2764 ± 2817 | 0,20 |
| $CaCO_3$ (% pcts em uso) | 29 | 29 | 36 | 0,61 |
| Calcitriol (µg/semana) | 0 (0; 1,75) | 0,375 (0; 3) | 0,375 (0; 3) | 0,14 |
| Colecalciferol (UI/mês) | 29429 ± 28785 | 25714 ± 28917 | 25429 ± 28785 | 0,07 |

EPO = Eritropoietina, HDx = hidróxido, $CaCO_3$ carbonato de cálcio, pcts = pacientes.

## 4.4 Circunferência cervical

Não houve diferenças quanto à CC no início da noite nas três fases do estudo. No entanto, ao longo da noite, enquanto houve aumento da CC na situação basal, ocorreu o inverso com uso de CPAP e MEC (tabela 5 e figura 10).

**Tabela 5.** Circunferência cervical.

| **Dados antropométricos** | **Basal** | **CPAP** | **MEC** | **p (Anova)** |
|---|---|---|---|---|
| CC noturna (cm) | 39,9 ± 4,4 | 40,4 ± 4,6 | 40,4 ± 4,8 | 0,15 |
| CC noturna corrigida para altura (cm/m) | 24,7 ± 2,0 | 25,0 ± 2,1 | 25,0 ± 2,2 | 0,16 |
| Variação da CC ao longo da noite (cm) | 0,7 ± 0,4 | -1,0 ± 0,4† | -0,4 ± 0,8*‡ | < 0,0001 |

CC = circunferência cervical

†p < 0,0001 CPAP vs. Basal; *p = 0,001 MEC vs. Basal; ‡ p = 0,01 MEC vs. CPAP

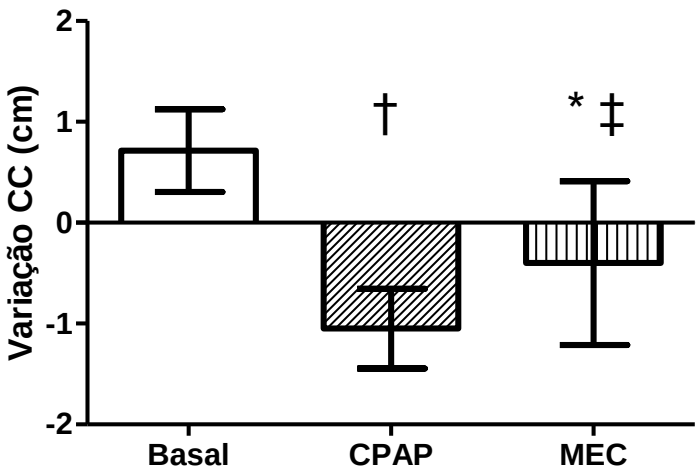



**Figura 10.** Variação da circunferência cervical ao longo da noite

CC = circunferência cervical

†p < 0,0001 CPAP vs. Basal; *p = 0,001 MEC vs. Basal; ‡p = 0,01 MEC vs. CPAP

## 4.5 Polissonografia

Com relação aos dados obtidos com a PSG, os pacientes apresentaram tempo total de sono entre 5 e 6 horas, eficiência do sono ao redor de 75% e percentual de sono REM entre 13 e 19%, com AOS de

intensidade moderada na situação basal (IAH 20,8/h). Cinco pacientes foram diagnosticados com AOS leve, outros quatro com AOS moderada e os cinco restantes, com AOS grave.

A avaliação do IAH, que corresponde ao objetivo primário do estudo, apresentou redução de 20,8 (14,2; 39,6) eventos/hora no exame basal para 7,9 (2,8; 25,4) e 16,7 (3,5; 28,9) eventos/hora nas condições CPAP e MEC, respectivamente (p = 0,004 basal vs. CPAP; p = 0,017 basal vs. MEC e p = 0,017 CPAP vs. MEC), conforme ilustrado na figura 11. Comparando os exames basal vs. MEC, houve uma redução de 20% do IAH.

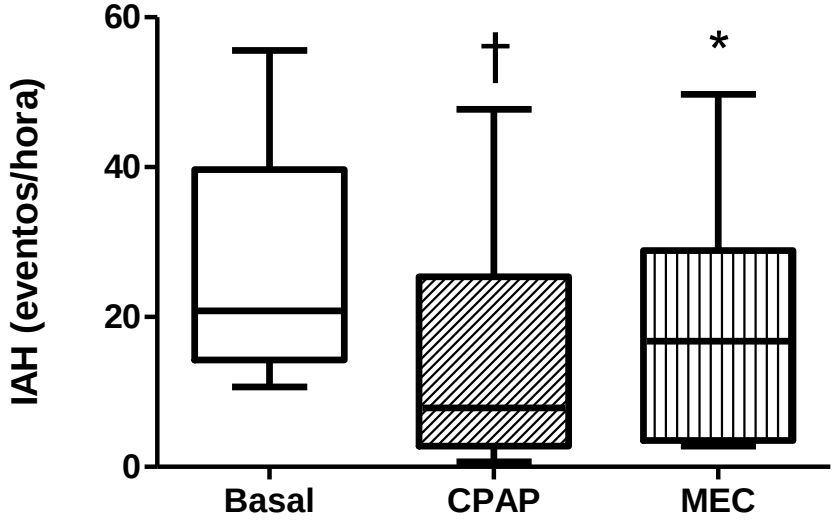



**Figura 11.** Índice de Apneia/hipopneia nas três situações do estudo.

IAH = índice de apneia/hipopneia

†p = 0,004 CPAP vs. Basal; *p = 0,017 MEC vs. Basal ; ‡p = 0,017 MEC vs. CPAP

O exame com titulação de CPAP, em comparação com a situação basal, também reduziu o índice de apneia obstrutiva (p = 0,021) e o índice de hipopneia (p = 0,05). O mesmo pôde ser observado para a duração máxima de hipopneia (p = 0,042), tempo total de hipopneia durante o sono (p = 0,049)

e o tempo total de apneia/hipopneia durante o sono (p = 0,008). Não houve diferenças com uso de MEC com relação a essas variáveis.

O tempo relativo de apneia/hipopneia em relação ao tempo total de sono apresentou redução de 11,2% (6,9; 17,1) na condição basal para 4,3% (1,4; 10,1) com CPAP (p = 0,017) e 8,1% (2,3; 13,9) com MEC (p = 0,013), conforme visualizado na figura 12.

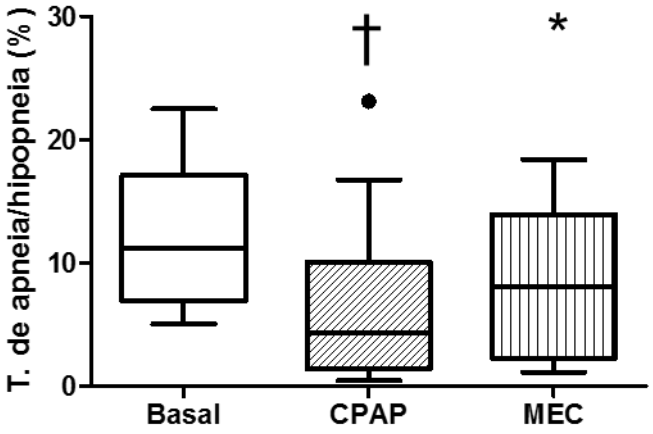



**Figura 12.** Tempo de apneia/hipopneia (% do tempo total de sono) nas três situações do estudo.

T = tempo

†p = 0,017 CPAP vs. Basal; * p = 0,013 MEC vs. Basal

Outro achado relevante foi a piora do movimento periódico de MI com uso de MEC em relação à situação basal (p = 0,027). Houve melhora da saturação média de oxigênio com o uso de CPAP em relação ao exame basal (p = 0,013) e MEC (p = 0,018).

As demais variáveis não apresentaram diferenças relevantes entre os grupos. Os principais achados polissonográficos nas 3 situações estudadas estão descritas na tabela 6.

**Tabela 6.** Dados polissonográficos nas três situações do estudo.

| **Variáveis** | **Basal** | **CPAP** | **MEC** | **p (Anova)** |
|---|---|---|---|---|
| IAH (eventos/h) | 20,8 (14,2; 39,6) | 7,9 (2,8; 25,4)† | 16,7 (3,5; 28,9)*‡ | 0,0004 |
| Apneia (n. de eventos) | 34 (9,7; 93,7) | 12 (5; 25,2) | 10 (4; 28,7) | 0,065 |
| I. de apneia (eventos/h) | 6,5 (2,6; 15,8) | 2,1 (0,9; 6,6) | 1,2 (0,7; 9,7) | 0,064 |
| AO (n. de eventos) | 16,5 (3; 68,5) | 4 (0,7; 15,7) | 7,5 (0,7; 25,5) | 0,066 |
| I. de AO (eventos/h) | 2,9 (1,1; 10) | 0,8 (0,1; 2,9)† | 1 (0; 7,2) | 0,033 |
| Duração total da AO (min) | 5,0 (0,9; 13,8) | 1,2 (0,1; 4,2) | 1,8 (0,4; 6,4) | 0,058 |
| AC (n. de eventos) | 3 (0,7; 15) | 2,5 (0; 11) | 2 (0; 4,25) | 0,941 |
| I. de AC (eventos/h) | 0,4 (0,1; 2,4) | 0,6 (0; 1,9) | 0,2 (0; 0,9) | 0,941 |
| Hipopneia (n. de eventos) | 70 (25,2; 109,5) | 13,5 (5,5; 51,7)† | 44,5 (17,7; 81,7) | 0,003 |
| I. de hipopneia (eventos/h) | 14,0 (6,8; 21,9) | 2,2 (0,9; 11,6)† | 7 (2,8; 21,6) | 0,011 |
| Duração total da hipopneia (min) | 29,5 (7,2; 34,7) | 4,7 (1,7; 14,5)† | 14,0 (7,4; 23,2) | 0,008 |
| Tempo total de apneia e hipopneia (min) | 36,4 (27,1; 40,8) | 11,2 (5,8; 30,8)† | 18,8 (8,8; 43,3) | 0,005 |
| Tempo de apneia e hipopneia (% do TS) | 11,2 (6,9; 17,1) | 4,3 (1,4; 10,1)† | 8,1 (2,3; 13,9)* | 0,004 |
| TTS (min) | 307,6 ± 83,7 | 321,7 ± 88,7 | 351,9 ± 107,5 | 0,203 |
| IMPP (eventos/h) | 0 (0; 0,2) | 4,5 (0; 60,7) | 8,9 (0; 74,2)* | 0,006 |
| REM (% do TTS) | 12,9 (8,8; 20,2) | 17,6 (14,0; 19,7) | 19,2 (11,3; 22,0) | 0,092 |
| N1 (% do TTS) | 10,1 (6,9; 31,1) | 10,2 (6,0; 21,4) | 8,6 (4,3; 15,1) | 0,223 |
| N2 (% do TTS) | 46,2 ± 8,9 | 43,1 ± 13,0 | 45,9 ± 13,8 | 0,528 |
| N3 (% do TTS) | 23,3 ± 12,2 | 25,8 ± 15,2 | 22,9 ± 11,8 | 0,535 |
| Início do Sono (min) | 9,2 (4,1; 18,9) | 12,9 (5,2; 26,6) | 16,1 (5,1; 28,5) | 0,171 |

| **Variáveis da Polissonografia** | **Basal** | **CPAP** | **MEC** | **p (Anova)** |
|---|---|---|---|---|
| Eficiência do sono (%) | 73,6 ± 16,4 | 74,7 ± 15,2 | 77,0 ± 18,1 | 0,492 |
| Despertares (número/h) | 10,8 ± 5,8 | 10,7 ± 7,1 | 7,9 ± 4,7 | 0,192 |
| Tempo acordado após início do sono (min) | 81,6 (50,1; 176,4) | 82,3 (44; 112,2) | 70,3 (45,3; 111,3) | 0,135 |
| Início do Sono (min) | 9,2 (4,1; 18,9) | 12,9 (5,2; 26,6) | 16,1 (5,1; 28,5) | 0,171 |
| Latência para REM (min) | 115 (81,0; 175,5) | 111,0 (85,2; 138,8) | 91,0 (64,2; 178,5) | 0,794 |
| Eficiência do sono (%) | 73,6 ± 16,4 | 74,7 ± 15,2 | 77,0 ± 18,1 | 0,492 |
| Despertares (número/h) | 10,8 ± 5,8 | 10,7 ± 7,1 | 7,9 ± 4,7 | 0,192 |
| Tempo acordado após início do sono (min) | 81,6 (50,1; 176,4) | 82,3 (44; 112,2) | 70,3 (45,3; 111,3) | 0,135 |
| Saturação mínima de Oxigênio (%) | 85,0 (81,5; 87,2) | 87,5 (80,7; 90,2) | 83,5 (76,7; 88,0) | 0,056 |
| Saturação média de Oxigênio (%) | 93,9 ± 1,9 | 94,8 ± 1,8† | 93,8 ± 1,9‡ | 0,019 |
| Índice de Apneia em sono REM (eventos/h) | 11,4 (0,5; 19,4) | 1,5 (0,5; 3,5) | 1,8 (0; 7,1) | 0,172 |
| Posição Supina (% do TTS) | 41,6 ± 24,6 | 44,9 ± 30,1 | 48,3 ± 32,8 | 0,654 |
| IAH em posição Supina (eventos/h) | 34,1 (21,9; 50,9) | 18,9 (6,5; 33,6) | 33,6 (5,7; 42,0) | 0,285 |

IAH = Índice de apneia/hipopneia; I. = Índice; N. = número; AO = Apneia obstrutiva; AC = Apneia central; TTS = Tempo total de sono; IMPP = Índice de movimentos periódicos de pernas

†p < 0,05 CPAP vs. Basal; *p < 0,05 MEC vs. Basal; ‡p < 0,05 MEC vs. CPAP

Quanto à avaliação da Escala de Sonolência de Epworth, não houve diferenças entre os grupos basal e MEC (10,2 ± 4,6 vs 8,4 ± 5,2, p = 0,132). Também não houve diferenças quanto ao número de pacientes com ESP > 10 nesses dois grupos: 8 no exame basal e 7 no exame com MEC (p = 0,71).

A pressão média ideal obtida durante a titulação de CPAP foi de 5,1 ± 1,4 cm $H_2O$.

Houve correlação entre AOS e hipertrofia ventricular esquerda, conforme verificado em regressão linear entre o IAH no exame basal e o IMVE (figura 13).

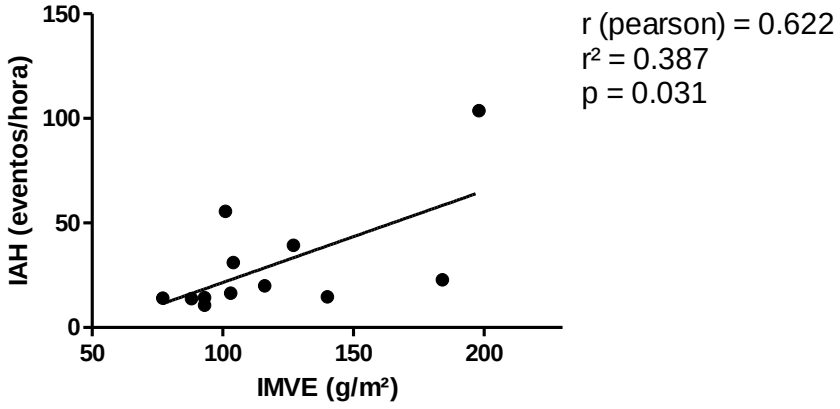



**Figura 13.** Correlação entre IAH e IMVE (exame basal)

IAH: índice de apneia/hipopneia; IMVE: índice de massa ventricular esquerda

## 4.6 Distribuição de fluidos

Com relação à distribuição de volume de fluidos nas 3 situações estudadas, os seguintes achados podem ser destacados:

a) Houve redução do volume relativo de água em MI ao final do dia com uso de MEC em relação ao exame com titulação com CPAP (p = 0,019). O mesmo pôde ser observado em relação ao exame basal, porém esta diferença não foi significativa (figura 14).

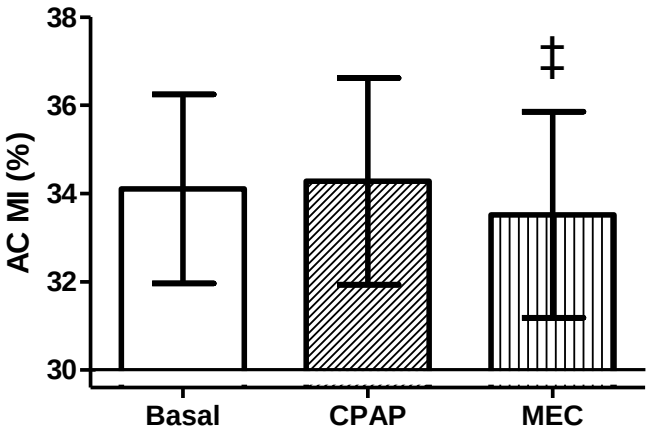



**Figura 14.** Percentual de água em membros inferiores em relação à ACT, no início da noite.

AC MI: água corporal em membros inferiores

‡p = 0,019 MEC vs. CPAP

b) O uso de MEC aumentou a quantidade de água corporal em tronco ao final do dia em relação ao exame basal (figura 15), com tendência de acúmulo deste líquido em compartimento intracelular, como observado na figura 16.

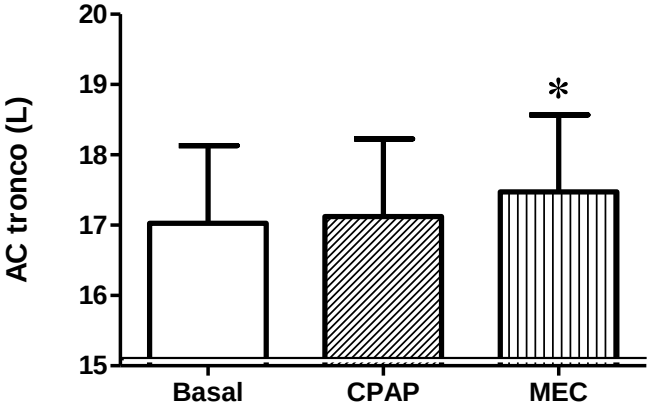



**Figura 15.** Água corporal em tronco no início da noite.

AC: água corporal

*p=0,019 MEC vs. Basal

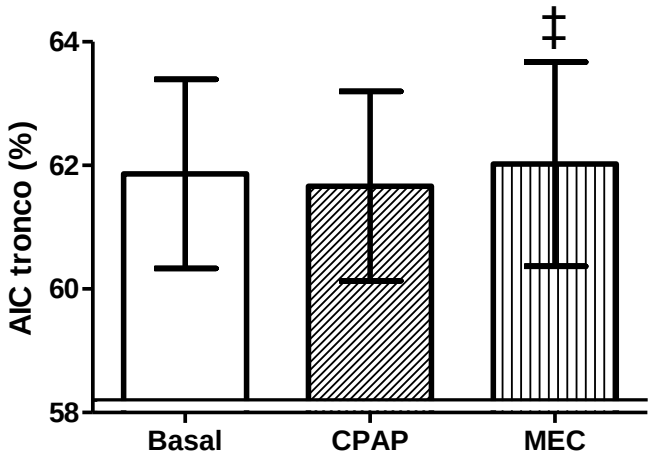



**Figura 16.** Água intracelular em tronco no início da noite (percentual em relação à água corporal em tronco)

AIC: água intracelular

‡p = 0,0317 MEC vs. CPAP

A tabela 7 abaixo demonstra os principais achados da BES nas três situações estudadas.

**Tabela 7.** Variáveis da bioimpedância elétrica segmentar nas três situações do estudo.

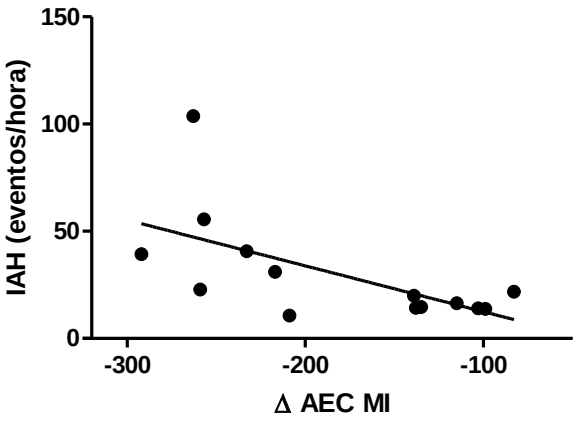
| Variáveis BES | Basal | CPAP | MEC | p (Anova) |
|---|---|---|---|---|
| V. noturno de água em MI (l) | 12,76 ± 3,18 | 12,87 ± 3,32 | 12,67 ± 3,19 | 0,628 |
| V. noturno relativo de água em MI (% de ACT) | 34,10 ± 2,14 | 34,28 ± 2,34 | 33,52 ± 2,33‡ | 0,048 |
| V. noturno de AEC em MI (l) | 4,92 ± 1,31 | 4,98 ± 1,40 | 4,86 ± 1,35 | 0,374 |
| V. noturno relativo de AEC em MI (% de AC de MI) | 38,47 ± 1,81 | 38,60 ± 2,02 | 38,19 ± 2,12 | 0,055 |
| Variação de AC em MI ao longo da noite (ml) | -571,4 ± 389,6 | -600,7 ± 488,6 | -517,9 ± 452,2 | 0,803 |
| Variação de AEC em MI ao longo da noite (ml) | -181,6 ± 72,4 | -343,4 ± 220,2† | -290,1 ± 212,6 | 0,006 |
| V. diurno de água em MI (l) | 12,18 ± 3,06 | 12,27 ± 3,09 | 12,15 ± 2,99 | 0,847 |
| V. diurno relativo de água em MI (% de ACT) | 32,56 ± 2,073 | 32,85 ± 2,049 | 32,60 ± 1,570 | 0,707 |
| V. noturno de água em tronco (l) | 17,03 ± 4,13 | 17,12 ± 4,14 | 17,47 ± 4,11* | 0,030 |
| V. noturno relativo de água em tronco (% de ACT) | 45,7 ± 2,93 | 45,90 ± 2,79 | 46,52 ± 3,17 | 0,165 |
| V. noturno de AEC em tronco (l) | 6,49 ± 1,59 | 6,56 ± 1,62 | 6,63 ± 1,60 | 0,104 |
| V. noturno relativo de AEC em tronco (% de AC de tronco) | 38,14 ± 1,53 | 38,34 ± 1,53 | 37,98 ± 1,65‡ | 0,032 |
| V. noturno relativo intracelular de tronco (% de AC de tronco) | 61,86 ± 1,53 | 61,66 ± 1,53 | 62,02 ± 1,65‡ | 0,032 |

| Variáveis BES | Basal | CPAP | MEC | p (Anova) |
|---|---|---|---|---|
| ACT noturna (l) | 37,14 ± 7,99 | 37,23 ± 8,13 | 37,48 ± 7,81 | 0,740 |
| Variação de ACT ao longo da noite (ml) | -42,86 ± 781,2 | -164,3 ± 512,3 | -442,9 ± 776,3 | 0,305 |
| AEC/MLG (l/Kg) | 0,28 ± 0,01 | 0,28 ± 0,01 | 0,28 ± 0,01 | 0,098 |

V. = volume; MI = membros inferiores; ACT = água corporal total; AC = água corporal; AEC = água extracelular; MLG = massa livre de gordura

†p < 0,05 CPAP vs. Basal; *p < 0,05 MEC vs. Basal; ‡p < 0,05 MEC vs. CPAP

Um dado relevante obtido através de regressão linear demonstra a influência do deslocamento de fluidos a partir dos membros inferiores sobre a AOS. Conforme ilustrado na figura 17, quanto maior o deslocamento de água extracelular a partir de MI, maior a intensidade do IAH na situação basal. No entanto, nos exames com titulação de CPAP ou após uso de MEC, tal deslocamento deixa de apresentar influência sobre esse índice (figura 18).




r (pearson) = -0.622
$r^2$ = 0,387
p = 0,017

**Figura 17.** Regressão linear: correlação entre variação de AEC em membros inferiores ao longo da noite e IAH na situação basal

IAH: índice de apneia/hipopneia, Δ AEC MI: variação da água extracelular em membros inferiores ao longo da noite.

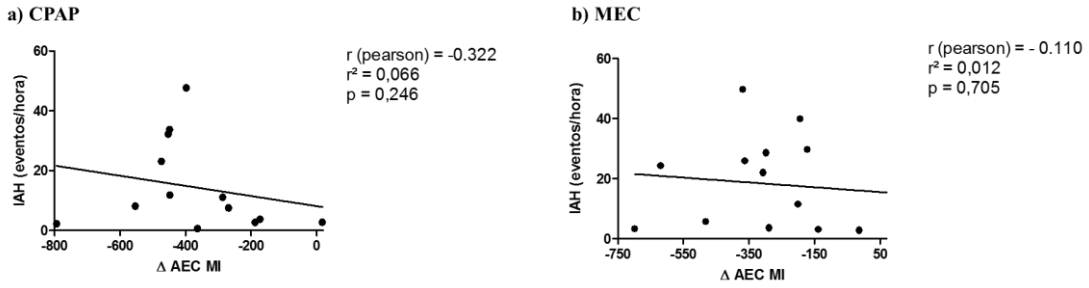



**Figura 18.** Regressão linear: correlação entre variação de AEC em membros inferiores ao longo da noite e IAH nas situações CPAP (a) e MEC (b)

IAH: índice de apneia/hipopneia, ΔAEC MI: variação da água extracelular em membros inferiores ao longo da noite.

## 4.7 Atividade simpática

Com relação à avaliação do SNA, dois pacientes foram excluídos da análise: um por não ter apresentado despertares sustentados durante a noite e outro por problemas técnicos na captação do sinal do eletrocardiograma. Dos doze pacientes analisados, o seguinte comportamento foi observado: houve aumento da atividade simpática ao longo da noite em 92% dos pacientes no exame basal, enquanto tal comportamento foi observado em somente 50% dos pacientes sob titulação de CPAP e em 58% dos pacientes com uso de MEC. Os valores obtidos pela variabilidade de frequência cardíaca, expressos em LF/HF e a comparação entre os que apresentaram ou não maior atividade simpática ao longo da noite nas 3 situações estudadas estão descritos na tabela 8 e figura 19, respectivamente.

**Tabela 8.** Comportamento da análise espectral da frequência cardíaca (LF/HF) antes e após o sono.

| Período Acordado | Basal | CPAP | MEC | p (Anova) |
|---|---|---|---|---|
| Antes do Sono | 1,843 (0,686; 2,240) | 2,339 (0,520; 4,407) | 1,848 (0,811; 2,474) | 0,78 |
| Após início do Sono | 2,583 (1,192; 6,639) | 2,523 (1,808; 3,942) | 1,938 (1,161; 3,694) | 0,92 |

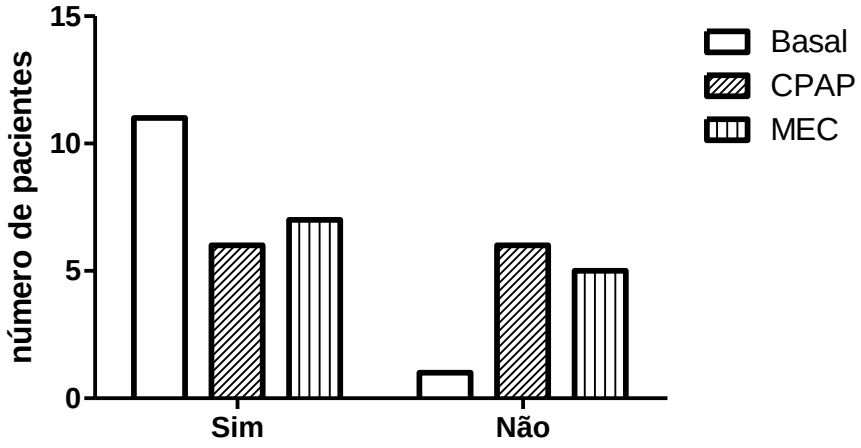



**Figura 19.** Representação gráfica dos pacientes que apresentaram ou não aumento de atividade simpática ao longo do sono

Chi-Square/Odds Ratio:

Basal vs CPAP: p = 0,025. OR: 11 (95% IC: 1.06 - 114.2)

Basal vs MEC: p = 0,059. OR: 7,8 (95% IC: 0.75 - 82.2)

# 5 Discussão

# 5 Discussão

Este trabalho apresentou, como objetivo primário, avaliar o impacto do uso de meias elásticas compressivas sobre os eventos respiratórios durante o sono, mais especificamente o índice de apneia e hipopneia, assim como na redistribuição rostral de fluidos durante a noite em pacientes com DRC dialítica, em comparação com o uso de CPAP, em um estudo randomizado, prospectivo e *cross-over*. Como objetivos secundários, figuraram a influência desses tratamentos sobre a variação da circunferência do pescoço, a redistribuição de fluidos entre tórax e membros inferiores e sobre a atividade simpática. Observamos que, tanto MEC quanto CPAP promoveram redução da circunferência cervical e do IAH em relação ao exame basal, mas por mecanismos diferentes: MEC alteraram a distribuição de fluidos corporais e o CPAP, por meio de pressão local em VAS. Adicionalmente, o CPAP reduziu a atividade simpática durante a noite. É importante salientar que, até onde pudemos verificar, não há dados na literatura que tenham avaliado o comportamento de deslocamento rostral de fluidos com uso de CPAP e MEC, particularmente em pacientes com DRC e pouca ou nenhuma diurese.

A população do estudo era relativamente jovem, com predomínio de brancos e homens. HAS foi a principal etiologia da DRC e também consistiu na comorbidade mais prevalente. HVE também foi uma característica marcante desta população. Todos apresentavam diurese residual diária estimada inferior a 500 ml/dia. Este último dado, que caracterizou um dos critérios de inclusão do estudo, possivelmente explica o elevado tempo em diálise desta população, uma vez que, quanto maior o tempo em HD, maior a tendência de redução da diurese residual.(83)

Os pacientes apresentaram IMC ao redor de 30 Kg/m², com elevado percentual de gordura corporal (cerca de 33%), configurando um perfil de obesidade leve. Com relação ao peso de admissão ao exame de PSG, na situação basal, os pacientes encontravam-se com peso real mais próximo ao peso seco em comparação aos demais exames do protocolo. Este dado é

relevante e deve ser levado em consideração especialmente na análise de distribuição de fluidos. Por exemplo, o percentual de água em MI em relação à ACT foi menor somente na comparação MEC vs. CPAP. Como os pacientes estavam mais próximos ao peso seco no exame basal, não houve diferença estatisticamente significante em comparação ao uso de MEC.

Um dos achados deste estudo foi o comportamento da variação da CC ao longo da noite. Diversos trabalhos demonstraram que o deslocamento de fluidos a partir de MI acarreta aumento de CC, seja ele promovido pela posição ortostática(84) ou induzido por compressão positiva nas pernas,(13, 15, 16) reduzindo o calibre de vias aéreas superiores. Neste estudo, a variação da CC ao longo da noite se comportou de maneira diversa segundo o momento do estudo: enquanto houve aumento no exame basal, houve redução da circunferência nos exames com CPAP e com MEC. Outros estudos já demonstraram efeito similar com MEC, porém em pacientes com função renal preservada. Além disso, até onde temos conhecimento, este é o primeiro estudo a demonstrar redução da CC com uso de pressão positiva durante a noite.

Quanto aos principais objetos de estudo, os eventos respiratórios do sono, observamos que houve uma redução de 20% no IAH com uso de MEC e de 62% durante o exame de titulação de CPAP, em relação ao exame basal. Quando levado em consideração que os pacientes em uso de MEC estavam mais hipervolêmicos em relação ao exame basal, esse achado ganha ainda mais destaque. Existem somente outros 3 estudos na literatura que utilizaram a estratégia de uso de MEC em AOS: o primeiro foi um estudo não controlado envolvendo 6 pacientes sedentários e não obesos, que constatou redução em 24% no IAH após uso de MEC por apenas um dia, associada à redução de 40% do volume deslocado a partir das pernas e redução do aumento da CC em 42%.(17) O segundo estudo também utilizou metodologia *cross-over* para avaliar 12 pacientes sedentários, não obesos e com diagnóstico de insuficiência venosa periférica. Nele, foi observada redução de 36% no IAH com uso de MEC, bem como redução de 60% do aumento da CC.(18) O terceiro estudo incluiu pacientes com diagnóstico de AOS, definida como um

IAH > 10 eventos/hora, que foram randomizados para dois grupos: 23 pacientes para o grupo controle (sem intervenção) e 22 para uso de MEC por duas semanas. Houve melhora do IAH em 27%, porém não houve diferenças na variação da circunferência cervical. No entanto, houve aumento da secção transversal de vias aéreas superiores aferida por ressonância magnética durante a noite com uso da meia, enquanto houve redução no grupo sem intervenção.(19) Em nenhum desses estudos foi utilizado CPAP como comparador ativo.

Um achado relevante foi a piora dos movimentos periódicos de membros inferiores com uso de MEC, que consistiu no único efeito colateral deste protocolo. Esse é um achado novo, uma vez que os estudos anteriores que avaliaram o uso de MEC em AOS não citaram tal complicação. Esse achado pode estar relacionado simplesmente a um efeito local de MEC, pela compressão de MI durante o dia, ou possivelmente a uma consequência da melhora do IAH: alguns estudos que avaliaram o impacto de CPAP ou cirurgia de avanço mandibular sobre a AOS também descreveram aumento do movimento periódico de MI à proporção que havia redução dos eventos obstrutivos do sono.(85, 86)

Com relação à análise dos fluidos corporais, os principais achados foram: o uso de MEC reduziu o volume relativo de fluidos em membros inferiores ao final do dia, com aumento do volume absoluto em região de tronco. Houve ainda tendência ao acúmulo desse líquido deslocado em região intracelular de tronco. Alguns estudos já haviam demonstrado que a mudança de decúbito (posição ortostática para decúbito dorsal) acarreta translocação de fluidos para a o compartimento intracelular,(87-89) conforme demonstrado na figura 20.

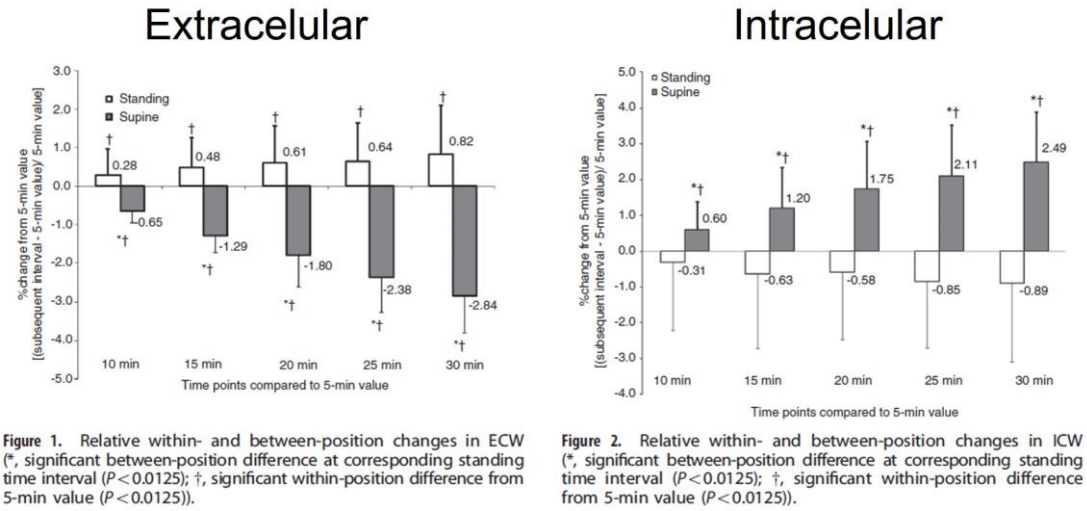



**Figure 1.** Relative within- and between-position changes in ECW (*, significant between-position difference at corresponding standing time interval ($P<0.0125$); †, significant within-position difference from 5-min value ($P<0.0125$)).

**Figure 2.** Relative within- and between-position changes in ICW (*, significant between-position difference at corresponding standing time interval ($P<0.0125$); †, significant within-position difference from 5-min value ($P<0.0125$)).

**Figura 20.** Evolução temporal da quantidade relativa de água corporal nos compartimentos extracelular e intracelular com a mudança de decúbito. Observamos redução do volume extracelular e aumento do intracelular com decúbito dorsal (barras escuras). Adaptado de referência 80.

Além disso, observamos que a quantidade de fluido extracelular deslocado a partir de MI apresentou correlação significativa com o IAH na situação basal, mas não nos demais exames (figuras 17 e 18). Analisando a regressão linear na situação basal, aproximadamente 39% do IAH pôde ser explicado pelo deslocamento de fluidos extracelulares a partir de membros inferiores durante a noite. Já nos demais exames (CPAP e MEC), não houve nenhuma correlação entre o DNF e o IAH, evidenciando uma menor influência dos fluidos deslocados a partir de MI sobre a AOS.

Um outro dado relevante foi a avaliação da redistribuição de fluidos com CPAP: não houve alterações relevantes tanto no DNF quanto no volume de tronco em comparação com a situação basal, a despeito de redução importante da CC. Isso corrobora a teoria de que o CPAP apresenta somente um efeito local sobre VAS, sem interferências relevantes na redistribuição de fluidos. No exame com CPAP houve até mesmo maior translocação de AEC de MI ao longo da noite em relação ao exame basal, possivelmente porque os pacientes estavam mais hipervolêmicos.

A comparação dos nossos dados com os achados da literatura nos trazem revelações interessantes: os demais trabalhos que analisaram o impacto de MEC sobre AOS o fizeram em populações saudáveis e com função renal preservada. Por exemplo, no estudo de Redolfi *et al*,(18) o uso de MEC por uma semana acarretou redução do volume absoluto de água em MI em 150 ml. Além disso, houve redução da ACT após uso de MEC: de 39,1 para 38,5 l, p = 0,026. Apesar de não ter sido mensurada, essa redução da volemia provavelmente decorreu do aumento de fluidos em região de tronco, com consequente aumento de pressão hidrostática em artéria renal e de diurese diurna. Ou seja, a redução do IAH observada nesse estudo (35%) possivelmente não foi somente obtida somente através da interferência sobre o DNF, mas também pela menor expansão volêmica (no caso, 600 ml a menos com uso de MEC). Este presente estudo, ao incluir somente pacientes oligúricos, excluiu esse fator confundidor: a ACT noturna com MEC foi inclusive maior em relação ao exame basal, porém sem diferenças estatísticas (respectivamente, 37,5 vs 37,1 l, p=0,74). Ou seja, a despeito de os pacientes estarem mais hipervolêmicos (cerca de 600 ml a mais de ACT), houve melhora do IAH quase que exclusivamente por efeito da redução do DNF. Podemos inferir que a deslocamento de fluidos para o tronco em pacientes com insuficiência venosa periférica e com função renal preservada aumenta a diurese, porém existem benefícios mesmo em pacientes com DRC e com função renal desprezível, uma vez que o excesso de fluido parece permanecer “inerte” no compartimento intracelular de tronco, evitando assim o seu fluxo para a região cervical.

O aumento de fluidos para a região do tronco com o uso de MEC em pacientes sem função renal residual foi uma preocupação durante a elaboração do estudo, uma vez que parte desse volume poderia se deslocar para os pulmões, agravando a congestão pulmonar. Felizmente, nenhum evento adverso foi encontrado e o ganho de peso interdialítico durante o período do uso de MEC não se modificou. Não incluímos pacientes com antecedentes de IC por conta desta mesma preocupação. No entanto, não observamos repercussões sobre o componente central da AOS, que

geralmente está mais associado a quadros de insuficiência cardíaca e edema pulmonar.

Além disso, outros estudos também já demonstraram que a mudança de decúbito da posição ortostática para supina acarreta redução do volume de água extracelular e consequente aumento do componente intracelular.(87, 90) No entanto, os efeitos provocados pelo CPAP ou MEC sobre tais alterações de fluidos transcelulares ainda não foram explorados, consistindo portanto, em uma novidade neste assunto.

Por fim, a análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca revelou que o tônus simpático aumentou ao longo da noite em virtualmente todos os pacientes na situação basal, enquanto esse aumento somente ocorreu em 50% dos pacientes durante a titulação do CPAP. Ainda que tenha havido uma tendência à redução desse tônus com uso de MEC, não houve diferenças estatísticas em relação ao período basal. O motivo pelo qual foram escolhidos momentos em que o paciente estava acordado foi justamente para eliminar possíveis fatores confundidores, uma vez que nos pacientes com AOS, episódios repetidos de apneia podem induzir mudanças na frequência cardíaca por si só e não necessariamente pelo controle neural.(56) Nosso objetivo não foi avaliar como se comportou a atividade simpática em cada período do sono e sim como a totalidade do sono impactou o comportamento do SNA. Diversos estudos apontaram um aumento do tônus simpático nos pacientes com AOS.(57, 91, 92) Já o uso de pressão positiva, mesmo por uma só noite, demonstrou redução desse tônus em relação a uma noite sem seu uso, especialmente no período de sono NREM. A redução do IAH com o uso de MEC não foi suficiente para demonstrar melhora da atividade simpática nessa população. Possivelmente, a magnitude da redução do IAH em relação ao basal não foi suficiente para permitir alteração do balanço simpatovagal durante o sono ou simplesmente a amostra não foi suficiente para demonstrar diferenças entre os grupos.

# 6 Conclusões

# 6 Conclusões

O uso de MEC em pacientes com DRC dialítica e oligo-anúricos promove melhora do componente obstrutivo da apneia do sono por meio da alteração da redistribuição da água corporal durante o dia e consequente modificação do DNF durante a noite. Já o CPAP não interfere em tal deslocamento de fluidos e sua ação sobre a AOS é exercida por efeito local sobre as VAS, reduzindo de modo importante o edema/circunferência cervical.

Quanto aos objetivos secundários concluímos que:

a) Enquanto ocorre um aumento da circunferência cervical durante a noite no exame basal, houve uma redução desta tanto com o CPAP quanto com MEC;

b) O CPAP não alterou a redistribuição de fluidos, enquanto MEC promoveram uma redistribuição de fluidos dos MI para o compartimento intracelular do tronco;

c) O CPAP promoveu melhora da ativação simpática;

d) A correlação entre a redistribuição de fluidos e o IAH presente no momento basal desapareceu com CPAP e com MEC.

# 7 Anexos

# 7 Anexos

## Anexo A - Termo de consentimento livre e esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

---

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : M □ F □

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO..... Nº .....APTO: .....

BAIRRO:.....CIDADE .....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: EFEITO DE MEIAS DE COMPRESSÃO NA APNÉIA DO SONO E SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO EM PACIENTES EM HEMODIÁLISE

PESQUISADOR: Rosilene Motta Elias

CARGO/FUNÇÃO: médica assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 84868

UNIDADE DO HCFMUSP: ICHC-serviço de nefrologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO □

RISCO BAIXO □ RISCO MAIOR □

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

**1 – Desenho do estudo e objetivo(s)**

Estamos fornecendo informações para sua participação voluntária neste estudo, que visa descobrir as alterações do sono que podem ocorrer antes e depois o uso de meias elásticas que o(a) senhor(a) irá receber. Sabemos que pacientes com o mesmo problema renal que o(a) senhor(a), podem apresentar problemas relacionados ao sono. Estudos mostram que o uso de meias elásticas compressivas pode melhorar os distúrbios do sono em pacientes com problemas cardíacos ou varizes de membros inferiores. Como o senhor(a) apresenta maiores riscos de apresentar distúrbios do sono pela doença renal, gostaríamos de avaliar o efeito do uso de meias elásticas sobre a qualidade do seu sono.

**2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros**

A pesquisa envolve a realização de um exame do sono que será realizado em um laboratório de sono, neste Hospital. O exame será realizado enquanto o(a) senhor(a) dorme. Todas as informações ficam em um computador da pesquisa e depois vamos analisar cada detalhe do seu sono: quanto tempo o(a) senhor(a) dormiu, quais os etágios do sono e a quantidade deles, o oxigênio, a respiração, os movimentos de pernas, se ocorreu ou não alguma interrupção da respiração, a frequência dos seus batimentos cardíacos, presença de arritmias e outros. Além disso, será realizado exame de bioimpedância segmentar para avaliação da quantidade de líquidos no seu corpo, antes e após o exame do sono.

**3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;**

O nome do exame de sono é polissonografia. Para esse exame, alguns fios serão colocados na sua cabeça, uma faixa no seu tórax e outra no seu abdome, eletrodos para ver a parte do coração (iguais aos utilizados para fazer eletrocardiograma), um pequeno detector de oxigênio será colocado no seu dedo, eletrodo na sua perna, queixo e perto dos olhos e uma pequeno caninho para ver o fluxo de ar no nariz.Todo esse material já é usado de rotina para fazer este exame em laboratório de sono e usado para qualquer diagnóstico de problema do sono.

A depender da gravidade da apneia do sono, poderá ser colocado o CPAP, que se trata de uma máscara colocada em seu rosto e que gera uma pressão positiva. Esse tratamento é utilizado rotineiramente para quem tem apneia obstrutiva do sono grave.

Para a Bioimpedância Segmentar alguns fios serão colocados nos seus dedos e tornozelos, este exame demora apenas alguns minutos para ser realizado.

Ao término da hemodiálise, o(a) senhor(a) colocará as meias elásticas compressivas, que deverão ser usadas somente durante o dia e removidas durante a noite. Todo esse procedimento será repetido após uma semana, quando o protocolo será encerrado.

**4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;**

Os fios e faixas usados no exame do sono não causam dor. Pequeno desconforto pode ser sentido com o caninho do nariz. Para a realização do CPAP, você poderá sentir um certo desconforto em face e para respirar no início, com melhora logo nos primeiros minutos, após adaptação ao método. Você sentirá uma discreta compressão pelo uso de meias elásticas em suas pernas que, no entanto, não interferem na circulação do sangue, pelo contrário podem ajudar.

**5 – Benefícios para o participante**

Não há benefício direto para o participante.Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que o seu sono vai melhorar após o uso de meias elásticas. Caso algum problema de sono seja encontrado, o senhor será informado e orientado.

**6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;**

Esta pesquisa não vai mudar em nada o procedimento da sua hemodiálise. Somente orientamos que não mude seu peso seco na semana em que estiver usando as meias elásticas. Não existe procedimento alternativo. O(A) senhor(a) porém pode optar por não fazer parte da pesquisa.

**7 – Garantia de acesso:** em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. Os investigadores são a Dra Rosilene Motta Elias e o Dr Bruno Caldin da Silva que poderão ser encontrados no endereço Rua Enéas de Cravalho Aguiar 155, Cerqueira Cesar Telefone 2661-7167. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

**9 – Direito de confidencialidade** – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

**11 – Despesas e compensações:** não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeito de meias de compressão na Apnéia do Sono e Sistema Nervoso Autônomo em pacientes em Hemodiálise”

Eu discuti com a Dra. Rosilene Motta Elias ou Dr Bruno Caldin da Silva sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

---

Assinatura do paciente/representante legal Data / /

---

Assinatura da testemunha Data / /

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

---

Assinatura do responsável pelo estudo Data / /

## Anexo B - Escala de Berlim para língua portuguesa

Altura_____m Peso _____kg Idade _____ Sexo M/F_____

Escolha a resposta correta para cada questão

**Categoria 1:**

1. Ronca?

a. Sim

b. Não

c. Não sei

Se ronca:

2. O seu ronco é:

a. Ligeiramente mais alto do que a sua respiração

b. Tão alto como quando fala

c. Mais alto do que quando fala

d. Tão alto que pode ser ouvido em outros cômodos da casa

3. Com que frequência ronca?

a. Quase todos os dias

b. 3-4 vezes por semana

c. 1-2 vezes por semana

d. 1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

4. O seu ronco alguma vez incomodou outras pessoas?

a. Sim

b. Não

c. Não sei

5. Alguém notou que parava de respirar durante o sono?

a. Quase todos os dias

b. 3-4 vezes por semana

c. 1-2 vezes por semana

d. 1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

**Categoria 2**

6. Com que frequência se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

a. Quase todos os dias

b. 3-4 vezes por semana

c. 1-2 vezes por semana

d. 1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

7. Durante o dia, sente-se cansado, fatigado ou não se sente bem?

a. Quase todos os dias

b. 3-4 vezes por semana

c. 1-2 vezes por semana

d. 1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

8. Alguma vez cochilou ou adormeceu enquanto guiava?

a. Sim

b. Não

Se respondeu sim

9. Com que frequência é que isso ocorre?

a. Quase todos os dias

b. 3-4 vezes por semana

c. 1-2 vezes por semana

d. 1-2 vezes por mês

e. Nunca ou quase nunca

**Categoria 3**

10. Tem pressão arterial alta?

a. Sim

b. Não

c. Não sei

**Pontuação do Questionário de Berlim:**

Categoria 1: itens 1, 2, 3, 4 e 5

Item 1 – se a resposta foi sim – 1 ponto

Item 2 – se a resposta foi c ou d – 1 ponto

Item 3 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 4 – se a resposta foi a – 1 ponto

Item 5 – se a resposta foi a ou b – 2 pontos

Categoria 1 é positiva se a pontuação é maior ou igual a 2 pontos

Categoria 2: itens 6, 7 e 8 (item 9 deve ser considerado separadamente)

Item 6 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 7 – se a resposta foi a ou b – 1 ponto

Item 8 – se a resposta foi a – 1 ponto

Categoria 2 é positiva se a pontuação é maior ou igual a 2 pontos

Categoria 3 é positiva se a reposta ao item 10 é sim ou se o índice de massa corporal (IMC) do doente é superior a 30 kg/m2

Doente de alto risco para SAOS: duas ou mais categorias com pontuação positiva

Doente de baixo risco para SAOS: nenhuma ou apenas uma categoria com pontuação positiva

## Anexo C - Escala de sonolência de Epworth em português do Brasil

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)

Nome: _____

Data: _____ Idade (anos) _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = probabilidade média de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

| **Situação** | **Probabilidade de cochilar** | | | |
|---|---|---|---|---|
| Sentado e lendo | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Assistindo TV | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Em um carro parado no trânsito por alguns minuto | 0 | 1 | 2 | 3 |

BERTOLAZI, Alessandra Naimaier et al . Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. J. bras. pneumol., São Paulo , v. 35, n. 9, p. 877-883, Sept. 2009 .

# 8 Referências

# 8 Referências

1. Miller MA. The Role of Sleep and Sleep Disorders in the Development, Diagnosis, and Management of Neurocognitive Disorders. Front Neurol. 2015;6:224. Epub 2015/11/12.

2. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2005;352(12):1206-14. Epub 2005/03/25.

3. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA. 2000;283(14):1829-36. Epub 2000/04/19.

4. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. Eur Respir J. 1999;14(1):179-84. Epub 1999/09/18.

5. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. 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. Epub 2001/02/24.

6. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. N Engl J Med. 2005;353(19):2034-41. Epub 2005/11/12.

7. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. N Engl J Med. 2000;342(19):1378-84. Epub 2000/05/11.

8. Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. Arch Intern Med. 2008;168(3):297-301. Epub 2008/02/13.

9. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. J Am Coll Cardiol. 2007;49(15):1625-31. Epub 2007/04/17.

10. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. J Am Soc Nephrol. 2006;17(12):3503-9. Epub 2006/11/04.

11. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Munoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. Nephron Clin Pract. 2007;105(1):c35-42. Epub 2006/11/23.

12. 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. Epub 2009/04/29.

13. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. Am J Respir Crit Care Med. 2006;174(12):1378-83. Epub 2006/09/26.

14. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009;179(3):241-6. Epub 2008/11/18.

15. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. Thorax. 2007;62(10):868-72. Epub 2007/04/20.

16. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. Respiratory physiology & neurobiology. 2008;161(3):306-12. Epub 2008/04/29.

17. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. Respiratory physiology & neurobiology. 2011;175(3):390-3. Epub 2011/01/12.

18. 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. American journal of respiratory and critical care medicine. 2011;184(9):1062-6. Epub 2011/08/13.

19. White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2015;16(2):258-64. Epub 2015/01/27.

20. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. Sleep. 2006;29(3):375-80. Epub 2006/03/24.

21. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):173-8. Epub 2008/02/06.

22. Chai-Coetzer CL, Luo YM, Antic NA, Zhang XL, Chen BY, He QY, et al. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in the SAVE study. Sleep. 2013;36(12):1929-37. Epub 2013/12/03.

23. Rosas SE. Sleep apnea in individuals with chronic kidney disease: a wake-up call. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(5):954-6. Epub 2011/04/30.

24. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010;11(5):441-6. Epub 2010/04/07.

25. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. JAMA. 2004;291(16):2013-6. Epub 2004/04/29.

26. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. Chest. 2014;146(5):1387-94.

27. Davidson TM. The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2003;4(3):185-94. Epub 2003/11/01.

28. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiol Rev. 2010;90(1):47-112. Epub 2010/01/21.

29. Yumino D, Bradley TD. Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. Proc Am Thorac Soc. 2008;5(2):226-36. Epub 2008/02/06.

30. Floras JS, Bradley TD. Treating obstructive sleep apnea: is there more to the story than 2 millimeters of mercury? Hypertension. 2007;50(2):289-91. Epub 2007/06/06.

31. Bradley TD, Floras JS. Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. J Card Fail. 1996;2(3):223-40. Epub 1996/09/01.

32. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. Circulation. 1999;99(12):1574-9. Epub 1999/03/30.

33. Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS, Bradley TD. Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. Am J Respir Crit Care Med. 1997;156(5):1549-55. Epub 1997/12/31.

34. Masuda T, Murata M, Honma S, Iwazu Y, Sasaki N, Ogura M, et al. Sleep-disordered breathing predicts cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2011;26(7):2289-95. Epub 2011/01/12.

35. 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. Epub 2011/11/08.

36. Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, Peter JH, von Wichert P, Schutterle S, et al. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. Clin Nephrol. 2000;53(6):460-6. Epub 2000/07/06.

37. Wadhwa NK, Mendelson WB. A comparison of sleep-disordered respiration in ESRD patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. Adv Perit Dial. 1992;8:195-8. Epub 1992/01/01.

38. Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE, Gujavarty K, Bergofsky E. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. Clin Nephrol. 1990;33(5):247-51. Epub 1990/05/01.

39. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. Am J Med. 1989;86(3):308-14. Epub 1989/03/01.

40. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD. A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEEPO study). Am J Kidney Dis. 1999;34(6):1089-95. Epub 1999/12/10.

41. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. N Engl J Med. 2001;344(2):102-7. Epub 2001/01/11.

42. Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol. 2006;17(9):2607-16. Epub 2006/08/04.

43. Lyons OD, Chan CT, Yadollahi A, Bradley TD. Effect of ultrafiltration on sleep apnea and sleep structure in patients with end-stage renal disease. Am J Respir Crit Care Med. 2015;191(11):1287-94. Epub 2015/03/31.

44. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(5):986-94. Epub 2011/03/29.

45. Elias RM, Chan CT, Bradley TD. Altered sleep structure in patients with end-stage renal disease. Sleep Med. 2016;20:67-71. Epub 2016/06/19.

46. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship? J Clin Sleep Med. 2015;11(8):915-24. Epub 2015/04/08.

47. Young JW, McDonald JP. An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. Surgeon. 2004;2(3):145-51. Epub 2004/12/02.

48. Isono S, Feroah TR, Hajduk EA, Brant R, Whitelaw WA, Remmers JE. Interaction of cross-sectional area, driving pressure, and airflow of passive velopharynx. J Appl Physiol (1985). 1997;83(3):851-9. Epub 1997/09/18.

49. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(5 Pt 1):1673-89. Epub 1995/11/01.

50. Chowdhury M, Adams S, Whellan DJ. Sleep-disordered breathing and heart failure: focus on obstructive sleep apnea and treatment with continuous positive airway pressure. J Card Fail. 2010;16(2):164-74. Epub 2010/02/10.

51. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, 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. Circulation. 2010;121(14):1598-605. Epub 2010/03/31.

52. Ogna A, Forni Ogna V, Mihalache A, Pruijm M, Halabi G, Phan O, et al. Obstructive Sleep Apnea Severity and Overnight Body Fluid Shift before and after Hemodialysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10(6):1002-10. Epub 2015/04/12.

53. Nigam G, Pathak C, Riaz M. A systematic review of central sleep apnea in adult patients with chronic kidney disease. Sleep Breath. 2016. Epub 2016/01/28.

54. 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. Epub 2012/11/09.

55. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. Circ Res. 1986;59(2):178-93. Epub 1986/08/01.

56. Tobaldini E, Nobili L, Strada S, Casali KR, Braghiroli A, Montano N. Heart rate variability in normal and pathological sleep. Front Physiol. 2013;4:294. Epub 2013/10/19.

57. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. N Engl J Med. 1993;328(5):303-7. Epub 1993/02/04.

58. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. Hypertension. 1998;32(6):1039-43. Epub 1998/12/18.

59. Kufoy E, Palma JA, Lopez J, Alegre M, Urrestarazu E, Artieda J, et al. Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. PLoS One. 2012;7(3):e33769. Epub 2012/03/23.

60. Iber CA-I, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specification. American Academy of Sleep Medicine. 2007.

61. Chumlea WC, Guo SS. Bioelectrical impedance and body composition: present status and future directions. Nutr Rev. 1994;52(4):123-31. Epub 1994/04/01.

62. Talluri A, Maggia G. Bioimpedance analysis (BIA) in hemodialysis: technical aspects. Int J Artif Organs. 1995;18(11):687-92. Epub 1995/11/01.

63. Chertow GM, Lowrie EG, Wilmore DW, Gonzalez J, Lew NL, Ling J, et al. Nutritional assessment with bioelectrical impedance analysis in maintenance hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol. 1995;6(1):75-81. Epub 1995/07/01.

64. Dumler F, Kilates C. Use of bioelectrical impedance techniques for monitoring nutritional status in patients on maintenance dialysis. J Ren Nutr. 2000;10(3):116-24. Epub 2000/08/02.

65. Deurenberg P, Tagliabue A, Schouten FJ. Multi-frequency impedance for the prediction of extracellular water and total body water. Br J Nutr. 1995;73(3):349-58. Epub 1995/03/01.

66. Zhu F, Schneditz D, Levin NW. Sum of segmental bioimpedance analysis during ultrafiltration and hemodialysis reduces sensitivity to changes in body position. Kidney Int. 1999;56(2):692-9. Epub 1999/08/05.

67. Zhu F, Schneditz D, Wang E, Martin K, Morris AT, Levin NW. Validation of changes in extracellular volume measured during hemodialysis using a segmental bioimpedance technique. ASAIO J. 1998;44(5):M541-5. Epub 1998/11/06.

68. Piccoli A. Identification of operational clues to dry weight prescription in hemodialysis using bioimpedance vector analysis. The Italian Hemodialysis-Bioelectrical Impedance Analysis (HD-BIA) Study Group. Kidney Int. 1998;53(4):1036-43. Epub 1998/04/29.

69. Partsch H, Flour M, Smith PC. Indications for compression therapy in venous and lymphatic disease consensus based on experimental data and scientific evidence. Under the auspices of the IUP. Int Angiol. 2008;27(3):193-219. Epub 2008/05/29.

70. Partsch H. Compression therapy: clinical and experimental evidence. Ann Vasc Dis. 2012;5(4):416-22. Epub 2012/01/01.

71. Partsch H, Mosti G. Thigh compression. Phlebology. 2008;23(6):252-8. Epub 2008/11/26.

72. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2008;4(2):157-71. Epub 2008/05/13.

73. Leypoldt JK. Urea standard Kt/V(urea) for assessing dialysis treatment adequacy. Hemodial Int. 2004;8(2):193-7. Epub 2004/04/01.

74. Tarvainen MP, Niskanen JP, Lipponen JA, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Kubios HRV--heart rate variability analysis software. Comput Methods Programs Biomed. 2014;113(1):210-20. Epub 2013/09/24.

75. Xhyheri B, Manfrini O, Mazzolini M, Pizzi C, Bugiardini R. Heart rate variability today. Prog Cardiovasc Dis. 2012;55(3):321-31.

76. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur Heart J. 1996;17(3):354-81. Epub 1996/03/01.

77. Berlad II, Shlitner A, Ben-Haim S, Lavie P. Power spectrum analysis and heart rate variability in Stage 4 and REM sleep: evidence for state-specific changes in autonomic dominance. J Sleep Res. 1993;2(2):88-90. Epub 1993/06/01.

78. Baharav A, Kotagal S, Gibbons V, Rubin BK, Pratt G, Karin J, et al. Fluctuations in autonomic nervous activity during sleep displayed by power spectrum analysis of heart rate variability. Neurology. 1995;45(6):1183-7. Epub 1995/06/01.

79. Busek P, Vankova J, Opavsky J, Salinger J, Nevsimalova S. Spectral analysis of the heart rate variability in sleep. Physiol Res. 2005;54(4):369-76. Epub 2004/12/14.

80. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999;131(7):485-91. Epub 1999/10/03.

81. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. J Bras Pneumol. 2009;35(9):877-83. Epub 2009/10/13.

82. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5. Epub 1991/12/01.

83. Moist LM, Port FK, Orzol SM, Young EW, Ostbye T, Wolfe RA, et al. Predictors of loss of residual renal function among new dialysis patients. J Am Soc Nephrol. 2000;11(3):556-64. Epub 2000/03/07.

84. Baccelli G, Pacenti P, Terrani S, Checchini M, Riglietti G, Prestipino F, et al. Scintigraphic recording of blood volume shifts. J Nucl Med. 1995;36(11):2022-31. Epub 1995/11/01.

85. Guerrero ML, Kim D, Rupp TL, Balkin TJ. Oral appliance titration in patients with obstructive sleep apnea induces the appearance of periodic limb movements. Sleep Breath. 2010;14(4):359-63. Epub 2010/01/26.

86. Fry JM, DiPhillipo MA, Pressman MR. Periodic leg movements in sleep following treatment of obstructive sleep apnea with nasal continuous positive airway pressure. Chest. 1989;96(1):89-91. Epub 1989/07/01.

87. Gibson AL, Beam JR, Alencar MK, Zuhl MN, Mermier CM. Time course of supine and standing shifts in total body, intracellular and extracellular water for a sample of healthy adults. Eur J Clin Nutr. 2015;69(1):14-9. Epub 2014/01/09.

88. Hagan RD, Diaz FJ, Horvath SM. Plasma volume changes with movement to supine and standing positions. J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol. 1978;45(3):414-7. Epub 1978/09/01.

89. Chamney PW, Wabel P, Moissl UM, Muller MJ, Bosy-Westphal A, Korth O, et al. A whole-body model to distinguish excess fluid from the hydration of major body tissues. Am J Clin Nutr. 2007;85(1):80-9. Epub 2007/01/09.

90. Fenech M, Jaffrin MY. Extracellular and intracellular volume variations during postural change measured by segmental and wrist-ankle bioimpedance spectroscopy. IEEE Trans Biomed Eng. 2004;51(1):166-75. Epub 2004/01/16.

91. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154(5):1490-6. Epub 1996/11/01.

92. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. J Clin Invest. 1995;96(4):1897-904. Epub 1995/10/01.

# 9 Apêndices

Apêndice 1. Aprovação pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)

Apêndice 2. Submissão dos resultados à plataforma “Clinical Trials”

Apêndice 3. Letter publicada na revista *Sleep and Breathing*

Apêndice 4. Artigo submetido na revista *Frontiers in Medicine*

Apêndice 5. Artigo de revisão submetido na revista *The Journal of Physiology*

**Apêndice 1.**

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

DA

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

**DIRETORIA CLÍNICA**

**COMISSÃO DE ÉTICA PARA ANÁLISE DE PROJETOS DE PESQUISA - CAPPesq**

**CADASTRO DE PROTOCOLO DE PESQUISA**

**Registro** (uso reservado à Secretaria da CAPPesq )

Nº do Protocolo: Tipo: Humanos

Instituto: ICHC

Registro on-line nº: 11302 Data de Entrada: 05/09/2013

**Este projeto envolve:**

Pacientes HC .....Sim

Médicos ou Funcionários HC (como sujeitos de pesquisa) .....Não

Documentos HC(Prontuários e Outros) .....Sim

Materiais estocados no HC .....Não

Peças anatômicas de cadáveres .....Não

Haverá necessidade de recrutamento de pacientes na mídia .....Não

**1. Título do Protocolo de Pesquisa**

Efeito de meias de compressão na apnéia do sono e sistema nervoso autônomo em pacientes em hemodiálise

**2. Palavras-chaves que caracterizam o assunto da Pesquisa**

Apneia obstrutiva do sono, Doença renal crônica, hemodiálise, meias de compressão

**3. Resumo do Protocolo de Pesquisa:**

A doença renal crônica (DRC) apresenta incidência crescente no mundo e uma parcela significativa evolui com necessidade de terapias de substituição renal, em especial a hemodiálise. Tais pacientes apresentam um risco de mortalidade por doença cardiovascular (DCV) elevado em relação à população geral, com destaque para a morte súbita (MS). Além dos fatores de risco tradicionais para DCV, tal população apresenta riscos adicionais, como sobrecarga crônica de volume, distúrbios do metabolismo ósseo e maior chance de desenvolver apneia obstrutiva do sono (AOS). Este último, em particular, é frequentemente subdiagnosticado, caracterizando um fator de risco potencialmente tratável.A hipervolemia acarreta acúmulo de líquido intersticial, notadamente em membros inferiores em pacientes com DRC em hemodiálise. Durante a noite, ocorre translocação desse fluido em sentido rostral, acarretando aumento de circunferência cervical, edema de tecidos perifaríngeos e, consequentemente, agravamento da obstrução ao fluxo respiratório, o que pode predispor ou agravar a AOS.Alguns estudos revelaram que o uso de meias elásticas compressivas (MEC) em pacientes com risco de retenção intersticial

de fluidos (como em insuficiência cardíaca e insuficiência venosa periférica) acarreta melhora dos índices de apneia/hipopneia à polissonografia. Nós fizemos a hipótese que o uso de MEC durante o dia em pacientes com DRC poderia apresentar impacto semelhante tanto com relação à AOS quanto sobre a variabilidade da frequência cardíaca, que é um marcador de atividade do sistema nervoso autônomo e que está associadaà maior incidência de MS em pacientes em hemodiálise. Até o momento, não há estudos que tenham feito tal avaliação nessa população de pacientes com DRC em hemodiálise.

**4. Pesquisador Responsável:**

Rosilene Motta Elias

http://lattes.cnpq.br/9742090948110017

Graduação: Médico

Vínculo: HC, FFM

**5. Pesquisador Executante:**

Bruno Caldin da Silva

http://lattes.cnpq.br/0820490184443018

**6. Possui co-autores?**

Não, Quantidade: 0

Nome dos co-autores: Não se aplica

**7. Onde a Pesquisa será realizada?**

Departamento: Clínica Médica

Disciplina: Nefrologia

LIM: Nenhum

**8. Existe entidade externa envolvida?**

Não

**9. Possui participação Estrangeira**

Não

**10. O projeto é multicêntrico**

Não

**11. Outros serviços/ divisões do HCFMUSP envolvidos na pesquisa**

Não

**12. Finalidade acadêmica da pesquisa e classificação**

Doutorado

Outros:

Orientador: Rosilene Motta Elias

**13. Investigação**

Prospectiva

**14. Materiais e métodos**

Entrevistas e questionários

Prontuários de pacientes

Outros

Polissonografia, avaliação cardiovascular não invasiva, bioimpedância

**15. Gênero, classificação da Pesquisa**

Clínica

**16. Áreas temáticas previstas na Res. 196/96**

Nenhuma das alternativas

**17. Patrocínio**

Não há patrocínio

**18. Valor do financiamento**

0,00

**19. Cronograma de execução da pesquisa**

Prazo: 12 meses

**20. Assinaturas**

Rosilene Motta Elias
Nefrologista
CRM 84258

Assinatura e carimbo do Pesquisador
5/9/13.

Aprovado em

Assinatura e carimbo da Chefia
com data de aprovação
pelo Conselho do Departamento
____/____/____.

Aprovado em

Aprovado "ad-referendum" o encaminhamento à Comissão de Ética de Projetos de Pesquisa - CAPPesq 09/09/13

Prof. Dr. Irineu Tadeu Velasco
Chefe do Departamento de Clínica Médica
Faculdade de Medicina USP

# Apêndice 2.

ClinicalTrials.gov PRS
Protocol Registration and Results System

ID: 21833413.0.0000.0068 | Effects of Compression Stockings on Obstructive Sleep Apnea in Patients Under Hemodialysis | NCT02503215

**Protocol Registration and Results Preview**

**Effects of Compression Stockings on Obstructive Sleep Apnea in Patients Under Hemodialysis (EComStockOSA)**

**This study has been completed.**

**Sponsor:**
University of Sao Paulo

**Collaborators:**
Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo

**Information provided by (Responsible Party):**
Bruno Caldin da Silva, University of Sao Paulo

**ClinicalTrials.gov Identifier:**
NCT02503215

First received: December 26, 2014
Last updated: May 27, 2016
Last verified: May 2016

**Purpose**

To study the effects of compression stockings on sleep apnea in hemodialysis patients with diagnosed obstructive sleep apnea. The rationale of this study consists in the fluid shift theory, which consists in the nocturnal rostral fluid shift from legs, which causes upper airways edema.

The aim of this study is to evaluate if compression stockings could improve such nocturnal volume redistribution and, therefore, improve obstructive sleep apnea.

| Condition | Intervention | Phase |
|---|---|---|
| Renal Failure Chronic Requiring Dialysis<br>Obstructive Sleep Apnea | Device: Compression Stockings | N/A |

Study Type: Interventional
Study Design: Primary Purpose: Treatment
Study Phase: N/A
Interventional Study Model: Single Group Assignment
Masking: No masking
Allocation: N/A

Official Title: Effects of Compression Stockings on Obstructive Sleep Apnea and Autonomic Nervous System in Patients Under Hemodialysis

**Further study details as provided by Bruno Caldin da Silva, University of Sao Paulo:**

Primary Outcome Measure:

- Change of Obstructive Apnea Severity Index Score From Baseline [Time Frame: 1 week]
  Apnea/Hypopnea index (AIH) was assessed by a validated polysomnography (EMBLA®S4500, Embla Systems Inc., Broomfield, CO, USA) at baseline and 1 week after compression stockings use. The observed results are expressed as median and interquartile range (25,75 percentiles): - AIH at baseline: 20.8 (14.2; 39.6) events/hour; - AIH after compression stockings use: 16.7 (3.5; 28.9) events/hour

Secondary Outcome Measures:

- Change of Heart Rate Variability Change From Baseline [Time Frame: 1 week]
  Electrocardiogram performed during polysomnography examination will be downloaded to a specific software for heart rate variability assessment (Kubius HRV™, University of Eastern Finland, Finland), which provides spectral assessment of heart rate variability in its both components: low frequency (LF) and high frequency (HF). Patients who present higher LF/HF during the night compared to the beggining of the polysomnography exam have, by definition, increased sympathetic activity during the night. Such evaluation will be accessed in both baseline and after compression stockings use.

- Change in Fluid Distribution From Baseline [Time Frame: 1 week]
  Segmental and total body water will be non-invasively assessed before sleeping and after awakening by a bioimpedance device (InBody S10 Analyser™, Biospace, South Korea), which will provide information regarding nighttime fluid shift at baseline and after compression stocking use. The amount of water, expressed in liters, is assessed in both extra and intracellular components.

Enrollment: 14
Study Start Date: August 2014
Study Completion Date: March 2016
Primary Completion Date: December 2015

| Arms | Assigned Interventions |
|---|---|
| Experimental: Compression Stockings<br>Patients will wear graduated lower limb compression stockings for a week. The investigators will evaluate if such procedure will cause better sleep performance | Device: Compression Stockings<br>To evaluate the effects of compression stockings on fluid shift and sleep apnea in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea |

Investigators will apply the following methods:

- Sleep study, performed through polysomnography
- Fluid redistribution, by bioimpedance analysis
- Autonomic nervous system evaluation, by spectral heart rate variability analysis.

The study protocol comprises two moments: baseline evaluation (in patients with diagnosed sleep apnea) and after using compression stockings for a one-week period.

**Eligibility**

Ages Eligible for Study: 18 Years to 70 Years
Sexes Eligible for Study: All

Inclusion Criteria:

- Patients under hemodialysis
- Patients with diagnosed obstructive sleep apnea

Exclusion Criteria:

- Congestive heart failure
- Urine output > 500 ml/day
- non-sinusal cardiac rhythm
- refusal to give written consent

**Contacts and Locations**

**Locations**

**Brazil**

Hospital das Clínicas 05302050
São Paulo, São Paulo, Brazil, 05403-000

**Investigators**

Principal Investigator: Bruno C Silva, MD University of São Paulo

**More Information**

Publications:


Elias RM, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, Spiller N, Bradley TD. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. Nephrol Dial Transplant. 2013 Apr;28(4):937-44. doi: 10.1093/ndt/gfs473.

Kasai T, Motwani SS, Elias RM, Gabriel JM, Taranto Montemurro L, Yanagisawa N, Spiller N, Paul N, Bradley TD. Influence of rostral fluid shift on upper airway size and mucosal water content. J Clin Sleep Med. 2014 Oct 15;10(10):1069-74. doi: 10.5664/jcsm.4102.

White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. Sleep Med. 2015 Feb;16(2):258-64. doi: 10.1016/j.sleep.2014.12.005.

Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. Am J Respir Crit Care Med. 2011 Nov 1;184(9):1062-6. doi: 10.1164/rccm.201102-0350OC.


Plan to Share IPD?: Yes
ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02503215
Responsible Party: Bruno Caldin da Silva, MD, University of Sao Paulo
Other Study ID Numbers: 21833413.0.0000.0068
Human Subjects Protection Review Board Status: Approved

## Study Results

### Participant Flow

| | |
|---|---|
| Recruitment Details | Patients were screened for sleep apnea from August to October 2014. Screening consisted of applying the Berlin Questionnaire. Patients at risk for sleep-disordered breathing were then submitted to polysomnography in order to confirm obstructive sleep apnea.<br>Patients with apnea/hypopnea index > 5 were recruited. |
| Pre-Assignment Details | Patients who did not have obstructive sleep apnea at the initial polysomnography evaluation were excluded from study. Additionally, patients who were unable to wear compression stockings or use positive airway pressure after enrollment were also excluded from study |

| Arm/Group Title | Compression Stockings | Total (Not public) |
|---|---|---|
| Arm/Group Description | Patients wore graduated lower limb compression stockings for a week. The investigators evaluated if such procedure caused better sleep performance Compression Stockings: To evaluate the effects of compression stockings on fluid shift and sleep apnea in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea | |
| Period Title: **Overall Study** | | |
| Started | 17 | 17 |
| Completed | 14 | 14 |
| Not Completed | 3 | 3 |
| Reason Not Completed | | |
| Unable to wear compression stockings | 1 | 1 |
| Unable to use positive airway pressure | 2 | 2 |
| (Not Public) | Not Completed =3<br>Total from all reasons =3 | |

### Baseline Characteristics

| | | Arm/Group Title | Compression Stockings | |
|---|---|---|---|---|
| | | Arm/Group Description | Patients wore graduated lower limb compression stockings for a week. The investigators evaluated if such procedure caused better sleep performance Compression Stockings: To evaluate the effects of compression stockings on fluid shift and sleep apnea in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea | |
| | | **Overall Number of Baseline Participants** | 14 | |
| | | Baseline Analysis Population Description [Not specified] | | |
| Age, Categorical<br>Measure Type: Count of Participants<br>Unit of measure: participants | Number Analyzed | | 14 participants | |
| | <=18 years | | 0 | 0% |
| | Between 18 and 65 years | | 13 | 92.86% |
| | >=65 years | | 1 | 7.14% |
| Sex: Female, Male<br>Measure Type: Count of Participants<br>Unit of measure: participants | Number Analyzed | | 14 participants | |
| | Female | | 6 | 42.86% |
| | Male | | 8 | 57.14% |
| Ethnicity (NIH/OMB)<br>Measure Type: Count of Participants<br>Unit of measure: participants | Number Analyzed | | 14 participants | |
| | Hispanic or Latino | | 11 | 78.57% |
| | Not Hispanic or Latino | | 3 | 21.43% |
| | Unknown or Not Reported | | 0 | 0% |
| Race (NIH/OMB)<br>Measure Type: Count of Participants<br>Unit of measure: participants | Number Analyzed | | 14 participants | |
| | American Indian or Alaska Native | | 0 | 0% |
| | Asian | | 1 | 7.14% |
| | Native Hawaiian or Other Pacific Islander | | 0 | 0% |
| | Black or African American | | 1 | 7.14% |
| | White | | 2 | 14.29% |
| | More than one race | | 10 | 71.43% |
| | Unknown or Not Reported | | 0 | 0% |
| Region of Enrollment<br>Measure Type: Number<br>Unit of measure: participants | Number Analyzed | | 14 participants | |
| Brazil | | | 14 | |

### Outcome Measures

1. Primary Outcome

| | |
|---|---|
| Title: | Change of Obstructive Apnea Severity Index Score From Baseline |
| Description: | Apnea/Hypopnea index (AIH) was assessed by a validated polysomnography (EMBLA®S4500, Embla Systems Inc., Broomfield, CO, USA) at baseline and 1 week after compression stockings use. The observed results are expressed as median and interquartile range (25,75 percentiles):<br>• AIH at baseline: 20.8 (14.2; 39.6) events/hour;<br>• AIH after compression stockings use: 16.7 (3.5; 28.9) events/hour |
| Time Frame: | 1 week |

Outcome Measure Data ✓

Analysis Population Description
Apnea/Hypopnea Index

| Arm/Group Title | Compression Stockings |
|---|---|
| Arm/Group Description: | Patients wore graduated lower limb compression stockings for a week. The investigators evaluated if such procedure caused better sleep performance<br>Compression Stockings: To evaluate the effects of compression stockings on fluid shift and sleep apnea in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea |
| Overall Number of Participants Analyzed | 14 |
| Median (Inter-Quartile Range)<br>Unit of Measure: events/hour | |
| Row Title | |
| Baseline | 20.8 (14.2 to 39.6) |
| Compression Stockings | 16.7 (3.5 to 28.9) |

2. Secondary Outcome

| | |
|---|---|
| Title: | Change of Heart Rate Variability Change From Baseline |
| Description: | Electrocardiogram performed during polysomnography examination will be downloaded to a specific software for heart rate variability assessment (Kubius HRV™, University of Eastern Finland, Finland), which provides spectral assessment of heart rate variability in its both components: low frequency (LF) and high frequency (HF). Patients who present higher LF/HF during the night compared to the beggining of the polysomnography exam have, by definition, increased sympathetic activity during the night. Such evaluation will be accessed in both baseline and after compression stockings use. |
| Time Frame: | 1 week |

Outcome Measure Data ✓

Analysis Population Description

Overnight increase in LF/HF ratio at baseline: 11/12 patients (92%) Overnight increase in LF/HF ratio after compression stockings use: 7/12 patients (58%)

| Arm/Group Title | Compression Stockings |
|---|---|
| Arm/Group Description: | Patients wore graduated lower limb compression stockings for a week. The investigators evaluated if such procedure caused better sleep performance<br>Compression Stockings: To evaluate the effects of compression stockings on fluid shift and sleep apnea in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea |
| Overall Number of Participants Analyzed | 12 |
| Measure Type: Number<br>Unit of Measure: percentage of participants | |
| Row Title | |
| Baseline | 92 |
| Compression Stockings | 58 |

3. Secondary Outcome

| | |
|---|---|
| Title: | Change in Fluid Distribution From Baseline |
| Description: | Segmental and total body water will be non-invasively assessed before sleeping and after awakening by a bioimpedance device (InBody S10 Analyser™, Biospace, South Korea), which will provide information regarding nighttime fluid shift at baseline and after compression stocking use. The amount of water, expressed in liters, is assessed in both extra and intracellular components. |
| Time Frame: | 1 week |

Outcome Measure Data ✓

Analysis Population Description

Volume distribution evaluated by bioimpedance analysis evaluated fluid shift from the legs at baseline and after wearing compression stockings. The amount overnight fluid that moved rostrally from the legs is depicted below (results expressed as mean ± standard deviation):

- Baseline: 571.4 ± 389.6 ml
- Compression stockings: 517.9 ± 452.2 ml

| Arm/Group Title | Compression Stockings |
|---|---|
| Arm/Group Description: | Patients wore graduated lower limb compression stockings for a week. The investigators evaluated if such procedure caused better sleep performance<br>Compression Stockings: To evaluate the effects of compression stockings on fluid shift and sleep apnea in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea |
| Overall Number of Participants Analyzed | 14 |
| Mean (Standard Deviation)<br>Unit of Measure: milliliters | |
| Row Title | |
| Baseline | 571.4 (389.6) |
| Compression Stockings | 517.9 (452.2) |

**Adverse Events**

| | |
|---|---|
| Time Frame | Data regarding adverse events were collected during the one-week period while patients wore the compression stockings. Events assessed: dyspnea, and lower limbs pain. |
| Adverse Event Reporting Description | |
| Source Vocabulary Name for Table Default | [Not specified] |
| Collection Approach for Table Default | Systematic Assessment |

| | |
|---|---|
| Arm/Group Title | Compression Stockings |
| Arm/Group Description | Patients wore graduated lower limb compression stockings for a week. The investigators evaluated if such procedure caused better sleep performance<br>Compression Stockings: To evaluate the effects of compression stockings on fluid shift and sleep apnea in hemodialysis patients with obstructive sleep apnea |

**All-Cause Mortality**

| | **Compression Stockings** |
|---|---|
| | Affected / at Risk (%) |
| Total | --- /--- |

**Serious Adverse Events**

| | **Compression Stockings** |
|---|---|
| | Affected / at Risk (%) |
| Total | 0/14 (0%) |

**Other (Not Including Serious) Adverse Events**

| | |
|---|---|
| Frequency Threshold for Reporting Other Adverse Events | 0% |
| | **Compression Stockings** |
| | Affected / at Risk (%) |
| Total | 0/14 (0%) |

**Limitations and Caveats**

During heart rate variability analysis, two patients had techinical problems during electrocardiogram aquisition and could not habe their data analysed and were therefore excluded from final results.

**More Information**

**Certain Agreements**

Principal Investigators are NOT employed by the organization sponsoring the study.
There is NOT an agreement between the Principal Investigator and the Sponsor (or its agents) that restricts the PI's rights to discuss or publish trial results after the trial is completed.

**Results Point of Contact**


| | |
|---|---|
| Name/Official Title: | Dr Bruno Caldin da Silva |
| Organization: | Nephrology Division, University of São Paulo |
| Phone: | 5511997620521 |
| Email: | brunocaldin@hotmail.com |

## Apêndice 3.

Sleep Breath
DOI 10.1007/s11325-016-1403-3

SLEEP BREATHING PHYSIOLOGY AND DISORDERS • LETTER TO THE EDITORS

# Relationship between chronic kidney disease and central sleep apnea: the importance of volume management

**Bruno C. Silva**[1] • **Rosilene M. Elias**[1]

Received: 25 February 2016 / Revised: 13 June 2016 / Accepted: 29 August 2016
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

Dear editor:
Nigam et al. [1] described the prevalence of central sleep apnea (CSA) in patients with chronic kidney disease (CKD) through a systematic review, in which they found an aggregate point prevalence of 9.6 % of CSA. Even though they have listed some limitations in this review, such as the small number of studies included, the heterogeneity regarding the definition of sleep-disordered breathing (SDB), and the characterization of central apneas and hypopneas, there are probably some other factors which might have underestimated CSA prevalence in this subgroup of patients.

It is well recognized that CSA is more prevalent in edematous states, notably congestive heart failure (CHF). In such condition, the increased left filling pressure leads to pulmonary congestion, which causes stimulation of vagal receptors, with consequent augmentation of respiratory drive, lowering $PaCO_2$ [2]. Nevertheless, not only volume overload and fluid shift but also other factors such as chemoreflex activation and upper airway collapsibility may guide the propensity for both CSA and OSA development [3]. In patients with CHF, factors such as male sex, hypocapnia, atrial fibrillation, and increasing age were already implicated in the pathogenesis of CSA. It is not clear whether such factors have the same impact on CSA in patients with CKD. Even so, the permanent volume overload state remains the most important cause of CSA in edematous states and volemic status is exactly our major concern regarding the findings of this review.

Even though patients referred to renal replacement therapies (RRT) have all a unifying characteristic, which is (generally) a creatinine clearance lower than 10 ml/min/1.73 $m^2$, the similarities among them stop right there. There is a huge variability regarding baseline disease, age, performance status, cardiovascular disease, and residual diuresis. To this extent, there is a variety of hemodialysis (HD) and peritoneal dialysis (PD) modalities, which can be prescribed to CKD patients. The most commonly used—the conventional HD (which is performed on a thrice-week schedule) and the continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD), in which a dialysate fluid is maintained within the peritoneal cavity throughout the 24-h period—are completely different methods. There are also variations in each modality, such as daily HD, long nocturnal HD, and automated peritoneal dialysis (APD). The choice among all these methods depends upon the clinical characteristics of the patient.

Therefore, unlike CHF (which is characterized by chronic volume overload), patients under RRT are an extreme heterogeneous population regarding fluid status. Some patients might present normal diuresis, with no volume retention at all, while others behave as a seesaw: normovolemic after dialysis and hypervolemic during the inter-dialytic interval. Likewise, patients who are under daily dialysis might not exhibit such volemic fluctuations.

Some studies have assessed SDB in patients under different RRT methods. In one of them, the conversion from conventional HD to long nocturnal hemodialysis, which is usually

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria, educational grants, participation in speakers' bureaus, membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge, or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

✉ Bruno C. Silva
brunocaldin@hotmail.com

[1] Nephrology Division. Hospital das Clínicas, University of São Paulo, Av. Dr Eneas de Carvalho Aguiar, 255, 7° andar. Cerqueira César, São Paulo, SP 05403-000, Brazil

Published online: 08 September 2016

performed 5–6 times a week in a 6- to 8-h session, improved sleep apnea: the apnea-hypopnea index (AHI) decreased from 25 ± 25 to 8 ± 8 episodes per hour of sleep ($p = 0.03$), accompanied by increases in the minimal oxygen saturation [4]. This study, which included 14 patients, found that central, obstructive, and mixed apnea and hypopnea were equally distributed among patients. The authors demonstrated there was a marked decrease in AHI after nocturnal HD initiation, unveiling the impact of volume overload on SDB. In another study that included patients on PD, which was not included in this review, Tang et al. demonstrated that when patients were converted from nocturnal APD to CAPD there as an increase in AHI (from 9.6 ± 2.7 to 21.5 ± 4.2/h) [5]. Both central and obstructive apnea increased while on CAPD. This study also evaluated volume status through bioimpedance analysis method, and total body water content was significantly lower during stable APD while on CAPD (32.8 ± 7.4 vs. 35.1 ± 7.4 l, $p = 0.004$). Such findings unveil the importance of dialysis therapy modality on volume overload and, consequently, on CSA prevalence.

In conclusion, this review article might have found a relatively low prevalence of CSA because there was a considerable heterogeneity in patients included in the analysis (CKD not on HD, conventional HD, and CAPD). Analogous to CHF, where hypervolemia is a hallmark of such condition and, therefore, CSA is highly prevalent, it would be interesting to assess the prevalence of CSA in CKD patients at true high risk of volume overload (anuric patients on conventional HD or patients on CAPD) rather than in a heterogeneous population. Nevertheless, the relatively low number of studies available for this review certainly limited a more complete analysis. Maybe that is the most important lesson that we have learned from this interesting article: we need more studies to understand the true relationship between CKD and CSA. And, more importantly, the question that remains is whether treatment of volume overload in CKD improves overall SDB severity, sleep-related quality of life, and other health outcomes.

## References


1. Nigam G, Pathak C, Riaz M (2016) A systematic review of central sleep apnea in adult patients with chronic kidney disease. Sleep Breath. doi:10.1007/s11325-016-1317-0
2. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT (2000) Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. Am J Respir Crit Care Med 162:2194–2200
3. White LH, Bradley TD (2013) Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. J Physiol 591:1179–1193
4. Hanly PJ, Pierratos A (2001) Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. N Engl J Med 344:102–107
5. Tang SC, Lam B, PP K, Leung WS, Chu CM, et al. (2006) Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. J Am Soc Nephrol 17:2607–2616

**Apêndice 4.**

frontiers

# Impact of Compression Stockings vs. CPAP on Overnight Fluid shift among patients on Hemodialysis

Bruno C. Silva[1], Roberto S. Santos[2], Luciano Drager[1, 3], Fernando M. Coelho[4], Rosilene M. Elias[1*]

[1]Universidade de Sao Paulo, Brazil, [2]Universidade Federal do Espírito Santo, Brazil, [3]Instituto do Coração, Brazil, [4]Universidade Federal de Sao Paulo, Brazil

***Submitted to Journal:***
Frontiers in Medicine

***Specialty Section:***
Nephrology

***Article type:***
Original Research Article

***Manuscript ID:***
260245

***Received on:***
12 Feb 2017

***Revised on:***
23 Mar 2017

***Frontiers website link:***
www.frontiersin.org

frontiers

### *Conflict of interest statement*

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest

### *Author contribution statement*

Conception and design: BCS, RME
Data acquisition: BCS, RSSS
Analysis: BCS, RME
Interpretation of data: BCS, LD, FMC, RME
Drafting the work or revising it critically for important intellectual content: BCS, FMC, LD, RME
Final approval of the version to be published; BCS, RSSS, LD, FMC, RME

### *Keywords*

osa, Compression stockings, CPAP, Fluid shift, hemodialysis, Neck circumference

### *Abstract*

Word count: 282

Introduction: Obstructive Sleep Apnea (OSA) is common in edematous states, notably in hemodialysis patients. In this population, overnight fluid shift can play an important role on the pathogenesis of OSA. The effect of compression stockings (CS) and continuous positive airway pressure (CPAP) on fluid shift is barely known. We compared the effects of CS and CPAP on fluid dynamics in a sample of patients with OSA in hemodialysis, through a randomized crossover study.
Methods: Each participant performed polysomnography (PSG) at baseline, during CPAP titration and after one week of wearing CS. Neck circumference (NC) and segmental bioelectrical impedance were done before and after PSG.
Results: Fourteen patients were studied (53±9 years; 57% men; body mass index 29.7±6.8 kg/m²). AHI decreased from 20.8 (14.2;39.6) at baseline to 7.9 (2.8;25.4) during CPAP titration and to 16.7 (3.5;28.9) events/hour after wearing CS (CPAP vs. baseline, p=0.004; CS vs. baseline, p=0.017; and CPAP vs. CS, p=0.017). Nocturnal intracellular trunk water was higher during CS when comparing baseline, CPAP and CS (p=0.03). CS reduced the fluid accumulated in lower limbs during the day, although not significantly. Overnight fluid shift at baseline, CPAP and CS was -183±72, -343±220, and -290±213ml, respectively (p=0.006). Overnight NC increased at baseline (0.7±0.4cm), decreased after CPAP (-1.0±0.4cm), and while wearing CS (-0.4±0.8cm) (CPAP vs. baseline, p<0.0001; CS vs. baseline, p=0.001; CPAP vs. CS, p=0.01).
Conclusions: CS reduced AHI by avoiding fluid retention in the legs, favoring accumulation of water in the intracellular component of the trunk. However, CPAP had no action on overnight fluid shift. It seems that CPAP action is more restricted to the upper airway area. Complementary studies are needed to elucidate the mechanisms by which CPAP and CS reduce NC.

### *Ethics statements*

(Authors are required to state the ethical considerations of their study in the manuscript, including for cases where the study was exempt from ethical approval procedures)

*Does the study presented in the manuscript involve human or animal subjects:* Yes

*Please provide the complete ethics statement for your manuscript. Note that the statement will be directly added to the manuscript file for peer-review, and should include the following information:*

- Full name of the ethics committee that approved the study
- Consent procedure used for human participants or for animal owners
- Any additional considerations of the study in cases where vulnerable populations were involved, for example minors, persons with disabilities or endangered animal species

*As per the Frontiers authors guidelines, you are required to use the following format for statements involving human subjects:*
*This study was carried out in accordance with the recommendations of 'name of guidelines, name of committee' with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the 'name of committee'.*
*For statements involving animal subjects, please use:*

*This study was carried out in accordance with the recommendations of 'name of guidelines, name of committee'. The protocol was approved by the 'name of committee'.*

*If the study was exempt from one or more of the above requirements, please provide a statement with the reason for the exemption(s).*
*Ensure that your statement is phrased in a complete way, with clear and concise sentences.*

**This study was carried out in accordance with the recommendations of Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Comissão de Ética para Análises de Projetos de Pesquisa.**

# Impact of Compression Stockings vs. CPAP on Overnight Fluid shift among patients on Hemodialysis

**Authors:** Bruno C. da Silva[1]; Roberto S.S. Santos[1,2]; Luciano F. Drager[1,3]; Fernando M. Coelho[4]; Rosilene M. Elias[1]

**Institutions:** [1] Department of Medicine, Renal Division, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; [2] Department of Medicine, Renal Division, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitoria, Brazil; [3] Instituto do Coração (InCor), Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil; [4] Department of Psychobiology, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil and Department of Neurology and Neurosurgery, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.

**Corresponding author:**
Rosilene Motta Elias, M.D., Ph.D.
Hospital das Clinicas da FMUSP - Disciplina de Nefrologia.
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar,
São Paulo, SP, Brazil,
CEP 05403-000
Phone: +55-11-3085.5350 Fax: +55-11-30967683
e-mail: rosilenemotta@hotmail.com

**ABSTRACT**

*Introduction:* Obstructive Sleep Apnea (OSA) is common in edematous states, notably in hemodialysis patients. In this population, overnight fluid shift can play an important role on the pathogenesis of OSA. The effect of compression stockings (CS) and continuous positive airway pressure (CPAP) on fluid shift is barely known. We compared the effects of CS and CPAP on fluid dynamics in a sample of patients with OSA in hemodialysis, through a randomized crossover study.

*Methods:* Each participant performed polysomnography (PSG) at baseline, during CPAP titration and after one week of wearing CS. Neck circumference (NC) and segmental bioelectrical impedance were done before and after PSG.

*Results:* Fourteen patients were studied (53±9 years; 57% men; body mass index 29.7±6.8 kg/m$^2$). AHI decreased from 20.8 (14.2;39.6) at baseline to 7.9 (2.8;25.4) during CPAP titration and to 16.7 (3.5;28.9) events/hour after wearing CS (CPAP vs. baseline, p=0.004; CS vs. baseline, p=0.017; and CPAP vs. CS, p=0.017). Nocturnal intracellular trunk water was higher during CS when comparing baseline, CPAP and CS (p=0.03). CS reduced the fluid accumulated in lower limbs during the day, although not significantly. Overnight fluid shift at baseline, CPAP and CS was -183±72, -343±220, and -290±213ml, respectively (p=0.006). Overnight NC increased at baseline (0.7±0.4cm), decreased after CPAP (-1.0±0.4cm), and while wearing CS (-0.4±0.8cm) (CPAP vs. baseline, p<0.0001; CS vs. baseline, p=0.001; CPAP vs. CS, p=0.01).

In review

*Conclusions:* CS reduced AHI by avoiding fluid retention in the legs, favoring accumulation of water in the intracellular component of the trunk. However, CPAP had no action on overnight fluid shift. It seems that CPAP action is more restricted to the upper airway area. Complementary studies are needed to elucidate the mechanisms by which CPAP and CS reduce NC.

*Keywords:* OSA, compression stockings, CPAP, fluid shift, hemodialysis

In review

**Introduction**

Obstructive sleep apnea (OSA) is a clinical condition characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway obstructions during sleep, promoting intermittent hypoxia and sleep fragmentation.(1) The prevalence of OSA among patients with end-stage renal disease (ESRD) varies according to the diagnostic criteria used and whether it was based on questionnaires (reaching 50-80%)(2, 3) or polysomnography (16-46%)(4, 5), and is associated with mortality among patients on hemodialysis (HD).(6, 7)

Several factors contribute to the pathophysiology of OSA in patients with ESRD, such as uremia and associated comorbidities in ESRD.(8) Volume overload, which is commonly observed in these patients, plays a pivotal role in this context. It leads to edema formation in upper airways and, consequently, to pharyngeal narrowing.(9, 10) Hypervolemia also augments overnight spontaneous fluid shift, which occurs as the fluid accumulated in the legs during the day moves rostrally during bedtime, while on recumbent position. This is associated with overnight increase in neck circumference (NC) and the severity of OSA, not only in patients with OSA from the general population (11) but particularly in patients with fluid retaining states, such as congestive heart failure (CHF)(12) and ESRD.(4)

In review

Avoiding fluid accumulation in the legs during the day by wearing compression stockings (CS) is an option to attenuate the overnight fluid shift as the compression exerted increases the pressure applied to the interstitium, thus reducing fluid filtration from capillaries in the legs.(13) It has been demonstrated that wearing CS during the day attenuates OSA.(14-16) It is still unclear why avoiding leg swelling leads to lower obstructive respiratory events during the night. A plausible mechanism is that the hydraulic pressure exerted upwards leads to fluid retention in the trunk, thus increasing daytime diuresis and consequently, lowering total body water. It is unknown the effects of wearing CS in oliguric and anuric patients, not only regarding fluid redistribution, but also on OSA severity.

On the other hand, the standard treatment for OSA, the continuous positive airway pressure (CPAP), avoids airway collapsibility, by mechanically exerting pressure on airways, thus preventing some critical points to collapse, such as the retropalatal region of the oropharynx.(17) However, another consequence of such pressure is avoiding fluid accumulation in upper airways, once relatively small amounts of fluid (100 to 200 ml) enlarge airway soft tissues and may cause airway constriction.(18) Even though CPAP may reduce such local edema, it is not clear whether such local and "downward" pressure interferes in overall body fluid shift.

Therefore, this randomized crossover clinical trial was conducted to evaluate the short-term impact of wearing CS and CPAP on the severity of OSA and fluid redistribution between legs and trunk in a sample of oliguric or anuric patients on HD. We also evaluated the impact of these interventions on overnight changes in NC. We hypothesized that CS would interfere in overnight rostral fluid shift from the legs, with consequent improvement of OSA, while CPAP would act locally on upper airways and improve OSA regardless of fluid shift.

In review

**Methods**

**Study design**

This was a randomized crossover trial that compared the effect of CS and CPAP on apnea-hypopnea index (AHI), NC and fluid redistribution in oliguric or anuric patients on HD. OSA was screened by Berlin questionnaire, and further confirmed (defined as AHI >5 events/h) by a baseline polysomnography (PSG). Patients were randomly assigned for another PSG either for CPAP titration or after wearing CS for one week during daytime, and then crossed over to the other treatment. Randomization was done by block, with two possibilities: baseline-CS-CPAP or baseline-CPAP-CS. Patients had not been previously treated with CPAP or CS before study entry. The study was approved by the local Ethics Committee for

Research Project Analysis - Cappesq (#11302 /2013) and registered in Clinical Trials platform (NCT02503215). All patients have signed written informed consent.

**Subjects**

Patients were recruited from the HD service of the Hospital das Clínicas, Universidade de São Paulo, Brasil. Inclusion criteria were: (1) dialysis vintage of at least six months; (2) age between 18 and 70 years; (3) diagnosis of OSA by overnight PSG; (4) residual diuresis lower than 500 ml/day. Exclusion criteria were: (1) diagnosed heart failure, atrial fibrillation, chronic obstructive pulmonary disease or neoplasias; (2) inferior limbs prosthesis or amputation; (3) current CPAP treatment; (4) negative screening by the Berlin scale; (5) thrombosis of superior vena cava; (6) presence of ascites or pleural effusion. During the study, there was no change in any prescribed medication, including anti-hypertensive drugs and erythropoietin stimulating agents.

In review

**Hemodialysis**

All dialysis were performed using 4008S machines and high flux polysulfone membranes from Fresenius Medical Care™ (Bad Homburg, Germany). The prescription was according to the attending nephrologists with no interference in the duration of the sessions and ultrafiltration rates during the study protocol. Routine exams performed regularly in our service were assessed and included. Dialysis dose, as measured by standard Kt/V, where k= dialyzer clearance; t=time; V= volume of body water. We also assessed annual echocardiogram data, which provided the following variables: ejection fraction calculated by Teichholz's formula and left ventricular mass index (LVMI).

**Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale**

Berlin questionnaire was administered to all patients as screening for OSA.(19) Patients at low risk for OSA according to this scale were excluded from study protocol. Epworth

Sleepiness Scale (ESS)(20) was applied before PSG exam in two moments: at baseline and after wearing CS for one week.

**Polysomnography**

Overnight PSG was performed using the Embla™ S 4500 (Embla Systems, Inc., Broomfield, CO, USA) at the Sleep Laboratory of Hospital das Clínicas. Sleep stages and arousals were scored according to standard techniques.(21) All subjects slept with a single pillow on a flat bed. Thoracoabdominal motion was monitored by respiratory inductance plethysmography and nasal airflow by nasal pressure cannulas,(22) while arterial oxyhemoglobin saturation was continuously monitored by pulse oximetry. Obstructive apneas were defined as cessation of airflow for at least 10 seconds, while hypopnea was defined as a 50% or greater reduction in airflow from baseline, yet remaining above zero for more than 10 seconds with thoracoabdominal motion or flow limitation on the nasal pressure tracing associated with either an oxygen desaturation of greater than 3% or an arousal. Central apneas or hypopneas were diagnosed by the absence of such thoracoabdominal movements. AHI was calculated as the total overnight number of obstructive and central apneas and hypopneas divided by total sleep time (TST). Sleep efficiency was calculated as percentage of TST of the time spent in bed after lights out. Both REM sleep and all stages of non-REM sleep were quantified as percentage of TST. Electromyographic recordings of leg movements from the anterior tibialis muscles by standard surface electrodes allowed assessment of periodic leg movement index (PLMI). Patients were allowed to wake-up freely. All sleep studies were scored by the same physician, who was blinded to the use of CS or baseline and to the measurements of leg fluid volume and neck circumference.

Each patient underwent the baseline and the two others PSG exams in the same interdialytic interval, specifically in the same weekday.

In review

**Body fluid volumes, body weight, neck circumference and residual urine output**

Segmental tetrapolar bioelectrical impedance (BIS) was performed in all patients while recumbent, before and after each PSG exam, by the multifrequency InBody™ S10 (Biospace Co, Ltd, Korea) device, which allowed assessment of the following parameters: total body water (TBW), lower limbs total and extracellular water content (LLW and ecLLW, respectively), trunk total and extracellular water content (TW and ecTW, respectively). NC was measured above the cricothyroid cartilage with a tape measure just before bedtime and right after waking in the morning; body weight was verified in the same period. We considered "excess weight" the amount above the dry weight (defined as a routine by the dialysis team and commonly achieved at the end of dialysis session). Residual urinary output was assessed using a questionnaire and patients should be either anuric or have no more than 2 episodes of diuresis per day, with an estimated volume lower than 200 ml each (<500 ml/day). Overnight variations of studied parameters were defined as delta, which represents the nocturnal variation (difference between measurements in the evening, just before the polysomnography and that obtained in the next morning)

In review

**CPAP titration**

All subjects underwent PSG for CPAP titration, with ResMed S9 Escape™ (ResMed Ltd, Australia) CPAP device, which was manually titrated by the same technician to determine the optimal pressure level according AASM.(23) The lowest CPAP pressure (4 $cmH_2O$) was initially applied to all patients and increased progressively as needed. The optimal CPAP pressure was determined when the pressure could eliminate apnea, hypopnea, desaturation, arousals and snoring in supine position.

**Compression stockings**

Patients were fitted with appropriately sized below-the-knee Sigvaris™ (Sigvaris Corp, Switzerland, manufactured by Sigvaris Brazil) CS, exerting an ankle pressures between 20 to 30 mmHg. Patients were instructed to wear CS for one week, immediately after wake up and removing them just before going to sleep. On the last day of this period, PSG was repeated.

**Outcome measures**

The primary outcome was the overnight fluid redistribution assessed in the three PSG exams. Secondary outcomes were: variation of NC and. change in AHI in PSG exam after CPAP titration and after wearing CS in comparison to baseline.

**Statistical analysis**

Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation or median (25, 75 percentiles) according to normal or abnormal data distribution, respectively. Categorical variables were expressed as proportions. Repeated measures analyses of variance (ANOVA) or Friedman's test were used to compare changes in variables among baseline, CPAP or CS exams, as appropriate. For between-group analyses, Dunn's test was applied when null hypothesis was rejected. Statistical analyses were performed by SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA), and GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, La Jolla, CA, USA). The sample size was calculated assuming a 35% reduction in AHI after wearing CS, based on a previous randomized trial,(15) with a two-tailed α of 0.05 and β of 80%. The resulting sample size was 14 patients.

**Results**

**Baseline characteristics, enrollment and dialysis parameters**

In review

From January to December 2015, 111 patients from HD service were screened, of which 18 underwent PSG and 14 completed the study protocol, as depicted in Figure 1. The baseline characteristics of the studied population are described in Table 1. Overall, patients were middle aged, mainly men and Caucasian. Dialysis efficiency, assessed by standard Kt/V, was within recommended targets.(24) LVMI was within normal range (<95 g/m² in women and <115 g/m² in men) in 8 patients (57%). The majority of patients were anuric and none of them were taking any diuretic. Time from baseline PSG to the second exam was 64 (26, 242) days, and from the second to the third PSG exam was 10 (7, 21) days.

**Sleep data**

Epworth sleepiness scale was performed at baseline and after wearing CS, and neither changed: 10.2 ± 4.6 vs. 8.4 ± 5.2, respectively, p=0.132. Table 2 shows polysomnography data. Patients slept on average 5 to 6 hours, with 75% sleep efficiency.

In review

**Effect of interventions on AHI**

The baseline AHI was 20.8 (14.2; 39.6) events/h, indicating that patients exhibited moderate OSA and this index reduced to 7.9 (2.8; 25.4) during CPAP titration and to 6.7 (3.5; 28.9) events/hour after wearing CS for one week (Table 2 and Figure 2). CS also reduced apnea-hypopnea time, but increased PLMI in comparison to baseline. When limiting our analysis only to obstructive events, CPAP reduced obstructive apnea index from 2.9 (1.1, 10) to 0.8 (0.1, 2.9) events/h, p=0.021; and hypopnea index from 14 (6.8, 21.9) to 2.2 (0.9, 11.6) events/h, p=0.05. CPAP also increased $SaO_2$. CS did not improve any of these parameters. Central apneas were virtually absent in this population, representing 0.4 (0.1, 2.4) events/h at baseline with no changes in either CS or during CPAP titration.

**Effect of interventions on Neck Circumference**

There were no differences regarding NC before sleep in the three exams, however its overnight change presented a distinct behavior: while there was an increase at baseline, CPAP and CS promoted significant reductions in NC, as shown in Table 3 and Figure 3.

**Effect of interventions on fluid shift**

Table 3 shows a comparison of the three moments of the study protocol (baseline, CPAP titration and after wearing CS for one week) regarding fluid distribution. As weight and ultrafiltration are strongly associated to fluid status in patients on dialysis, data on these parameters are also shown in Table 3. Although estimated dry weight and ultrafiltration did not change during the study, excess weight (above predicted dry weight) was lower at baseline.

CS promoted the followings changes in body fluid distribution: they increased TW before sleep as compared to baseline (p=0.030), which is illustrated in Figure 4); they reduced extracellular TW as compared to CPAP (p=0.032). As TW is equal to the sum of ecTW and intracellular trunk water (icTW), this excess fluid shifted to the intracellular compartment of the trunk (Figure 5). CPAP did not avoid extracellular volume displacement from the legs (ΔecLLW), which was even higher than at baseline.

Fluid shift from the legs, represented by overnight variation of ecLLW, was only significantly associated with AHI at baseline ($r^2$=0.493, p=0.007), as shown in Figure 6a. Fluid shift observed during CPAP titration and after wearing CS had no significant impact on AHI (Figure 6 b and c, respectively).

In review

**Discussion**

To our knowledge, this is the first study comparing overnight fluid shift and neck circumference changes between CS and CPAP in a population on hemodialysis. We have also compared the effect of both therapies, CS and CPAP, on the severity of OSA. Our results revealed that: 1) daytime use of below-the-knee CS for one week attenuated OSA severity in oliguric/anuric patients on HD although this effect was lower in comparison to CPAP; 2) the effects of CS were most likely attributed to displacement of fluid from the legs to the intracellular compartment of the trunk during the day, thus avoiding overnight rostral shift of extracellular fluid from the legs to the neck; 3) Short-term CPAP therapy, on the other hand, did not avoid overnight fluid shift, yet it promoted a prominent reduction NC. Taken together, our findings suggest that CS may be an alternative and feasible treatment for attenuating OSA in HD patients. Furthermore, they suggest that CS and CPAP are effective on the treatment of OSA through distinct influences on overnight fluid distribution.

In review

OSA is associated with a myriad of cardiovascular complications in the general population, such as coronary artery disease, stroke, congestive heart failure and arterial hypertension.(25-28) In patients with ESRD, who already exhibit an excessive cardiovascular risk,(29) the impact of OSA can be even more devastating. Fluid overload is a possible link between high prevalence of cardiovascular disease and OSA in the setting of ESRD.(30-32) Recently, hypervolemia has also been associated with more severe OSA in patients on HD.(33) Indeed, there is an established background in literature in favor of fluid shift as a pathogenic factor for OSA in edematous states. In this regard, inflation of anti-shock trousers shifts fluid rostrally, mimicking spontaneous fluid shift, thus increasing pharyngeal resistance and narrowing the upper airway cross-sectional area in healthy individuals.(34-36) In addition, magnetic resonance imaging study has shown that severity of OSA correlates with

jugular vein volume and the amount of mucosal water content surrounding the upper-airway in patients on HD,(37) suggesting an important role of hypervolemia in the pathogenesis of OSA in this population. In this regard, proof of concept was demonstrated by ultrafiltration without interference in uremic status in patients on HD, which attenuated OSA in this population. (38)

So far, three studies have evaluated the impact of CS in individuals with preserved renal function and reported reductions in AHI from 24 to 36%.(14-16) Redolfi *et al*. evaluated the impact of wearing CS for one week in patients with venous insufficiency, (15) showing that despite the same body weight in both control group and after CS period, there was a 150 ml reduction in leg fluid volume after wearing CS and, more importantly, a 600 ml reduction in TBW. Therefore, less fluid was available to move rostrally, which reduced NC increase. Neither trunk volumes nor diuresis were evaluated. Nevertheless, in light of their and our findings, we can postulate that CS may avoid translocation of fluid from the trunk to the legs during the day, which increases diurnal diuresis, thus reducing TBW. In our study, patients were oliguric or anuric and TBW was not different at baseline or after wearing CS. Still, there was a marked difference regarding fluid arrangement, once CS prevented fluid from shifting from the trunk to the legs during the day and also led to an increased intracellular TW.

To explain why intracellular TW increases after wearing CS, it is important to understand how fluid shifts according to body position. In healthy individuals, moving from recumbent to standing position, extracellular volume increases while intracellular water decreases.(39) While standing up, gravitational forces exert pressure on the liquid column of the body and, consequently, hydrostatic pressure increases in the lower limbs.(40) The capillary pressure in the legs when standing (90-120 $cmH_2O$) exceeds the pressure needed for moving fluid to interstitial compartment (15-20 $cmH_2O$).(41, 42) Additionally, intravascular

In review

volume decreases 300 to 400 ml while standing.(43, 44) Therefore, fluid shifts from intravascular and intracellular spaces, increasing extracellular volume in the lower limbs.

In this study, wearing CS prevented fluid movement from the trunk to the lower limbs and also from the intracellular to the extracellular space of the trunk. Therefore, the upward pressure exerted by CS partially counteracted gravity forces, avoiding leg swelling and keeping more fluid in the intracellular space, which is less likely to move freely to other regions of the body.

Besides fluid distribution with CS, another novelty of this study was the analysis of body fluid kinetics during CPAP titration exam. We demonstrated that positive pressure exerted on upper airways had no effect on fluid shift from the legs. Still, NC reduced significantly during the night, suggesting an important reduction in upper airways edema. Therefore, regardless of excess body water volume or nocturnal fluid shift, CPAP therapy effectively abolishes obstructive events by exerting local pressure that moves fluid away from the neck, thus avoiding the upstream volume to reach upper airways.

This study has strengths and limitations. The main strengths were the randomized and crossover study design, as well as the use of multifrequency BIS, which allowed us to precisely estimate total, extracellular and intracellular fluid volumes in each body segment. We also provided a novelty by demonstrating that CS can alleviate OSA in patients on HD. Additionally, new insights regarding the physiology involved in the overnight fluid shift contributed to elucidate the mechanisms of action of CS and CPAP therapy. One of the limitations of this study was the small sample size, which make the study prone for both type I and II errors. ~~is susceptible to bias during data analysis. We partially overcame this issue by performing PSG three times for each patient.~~ Another limitation was the non-precise assessment of residual diuresis volume, although most patients were anuric. Even though the referred urinary output was estimated (and not measured) to be lower than 200 ml per

In review

episode, this information is likely to be accurate since there is a trend towards a lower bladder reservoir in patients with long dialysis vintage.(45) The neck circumference measurement is also prompt to error, although there is no gold standard method to access it. Finally, this study is a short-term clinical trial. Our main focus were the mechanisms of fluid kinetics during the night in three different situations. In order to ascertain the clinical outcomes of both CPAP and CS therapies in this population, a longer treatment period for each of these treatments would be necessary. Therefore, further studies are required to evaluate adherence and long-term effect of CS and CPAP on OSA in HD patients.

In conclusion, CS and short-term CPAP can alleviate OSA in patients on HD by two different predominant mechanisms. While CS exert pressure on the lower limbs, maintaining fluid in the intracellular compartment of the trunk, CPAP therapy had no action on fluid shift, yet prevented it from reaching the neck. Even though the effect of CS is inferior to the standard CPAP treatment, CS may be an alternative and feasible treatment to attenuate OSA in HD patients. Moreover, the association of these two treatments can be useful to treat OSA and requires further investigation on ESRD patients.

In review

**Acknownledgment**

We are grateful to Giomara Sousa Rodrigues, whose dedication and care for each patient were essential for the completion of this study.

**Disclosure statement**

Financial arrangements: FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) provided financial support for polysomnography exams, compression stockings and CPAP device.

Non-financial arrangements: nothing to declare

In review

## Figure legends

**Figure 1.** Study Flow

CHF, congestive heart failure; LL, lower limb; AHI, apnea-hypopnea index; CS, compression stockings.

**Figure 2.** Apnea-hypopnea index at baseline, with CPAP titration and while wearing compression stockings (CS).

† $p < 0.004$ CPAP vs. Baseline; * $p = 0.017$ CS vs. Baseline; ‡ $p = 0.017$ CS vs. CPAP

**Figure 3**. Overnight neck circumference variation at baseline, with CPAP titration and after wearing compression stockings (CS).

NC: neck circumference

† $p < 0.0001$ CPAP vs. baseline; * $p = 0.001$ compression stockings vs. baseline;

‡ $p = 0.01$ compression stockings vs. CPAP

**Figure 4.** Total trunk water volume before sleep, at baseline, before polysomnography for CPAP titration and after wearing compression stockings (CS)

*$p = 0.019$ compression stockings vs. baseline

**Figure 5**. Intracellular trunk volume (relative to total trunk water) before sleep, at baseline, before polysomnography for CPAP titration and after wearing compression stockings (CS).

‡ $p = 0.01$ compression stockings vs. CPAP

**Figure 6.** Correlation between extracellular fluid shift from the legs (ecLLW) and AHI at baseline (a), CPAP titration (b) and compression stockings (c).

In review

**Tables**

**Table 1.** Cohort characteristics

| **Characteristic** | **N = 14** |
|---|---|
| Age (years) | 53 ± 9 |
| Gender (% male) | 57 |
| Race (% Caucasian) | 86 |
| Body mass index (kg/m²) | 29.7 ± 6.8 |
| Dialysis vintage (months) | 32 (19 ; 109) |
| Anuria (%) | 64 |
| Standard Kt/V | 2.14 ± 0.54 |
| Blood flow (ml/min) | 350 (337; 350) |
| Dialysate flow (ml/min) | 714 ± 140 |
| Dialysis duration (h/session) | 4 (3.8; 4) |
| Arteriovenous fistula (%) | 86 |
| Arterial hypertension (%) | 57 |
| Diabetes Mellitus (%) | 14 |
| Smoking habitus (%) | 14 |
| Ejection Fraction (%) | 64 ± 3 |
| LVMI (g/m²) | 119 ± 38 |
| ACE Inhibitors (%) | 50 |
| CCB (%) | 21 |
| β-Blockers (%) | 21 |

LVMI, left ventricular mass index; ACE, angiotensin-converting enzyme; CCB, calcium-channel blockers

Data are presented as mean ± SD or percentage.

In review

**Table 2.** Sleep study data in the three moments of study

| Sleep variables | Baseline | CPAP | Compression Stockings | p |
|---|---|---|---|---|
| TST, min | 307.6 ± 83.7 | 321.7 ± 88.7 | 351.9 ± 107.5 | 0.203 |
| PLMI, events/h | 0 (0; 0.2) | 4.5 (0; 60.7) | 8.9 (0; 74.2)* | 0.006 |
| N1 sleep, % of TST | 10.1 (6.9; 31.1) | 10.2 (6.0; 21.4) | 8.6 (4.3; 15.1) | 0.223 |
| N2 sleep, % of TST | 46.2 ± 8.9 | 43.1 ± 13.0 | 45.9 ± 13.8 | 0.528 |
| N3 sleep, % of TST | 23.3 ± 12.2 | 25.8 ± 15.2 | 22.9 ± 11.8 | 0.535 |
| REM, % of TST | 12.9 (8.8; 20.2) | 17.6 (14.0; 19.7) | 19.2 (11.3; 22.0) | 0.092 |
| Rem latency, min | 115 (81.0; 175.5) | 111 (85.2; 138.8) | 91 (64.2; 178.5) | 0.794 |
| Arl, events/h of sleep | 10.8 ± 5.8 | 10.7 ± 7.1 | 7.9 ± 4.7 | 0.192 |
| WASO, min | 81.6 (50.1; 176.4) | 82.3 (44; 112.2) | 70.3 (45.3; 111.3) | 0.135 |
| Minimal $SaO_2$, % | 85.0 (81.5; 87.2) | 87.5 (80.7; 90.2) | 83.5 (76.7; 88.0) | 0.056 |
| Mean $SaO_2$, % | 93.9 ± 1.9 | 94.8 ± 1.8† | 93.8 ± 1.9‡ | 0.019 |
| AHI, events/h | 20.8 (14.2; 39.6) | 7.9 (2.8; 25.4) † | 16.7 (3.5; 28.9)*‡ | 0.0004 |
| AH time, % of TST | 11.2 (6.9; 17.1) | 4.3 (1.4; 10.1) † | 8.1 (2.3; 13.9)* | 0.004 |
| OAI, events/h | 2.9 (1.1; 10) | 0.8 (0.1; 2.9) † | 1 (0; 7.2) | 0.033 |
| CAI, events/h | 0.4 (0.1; 2.4) | 0.6 (0; 1.9) | 0.2 (0; 0.9) | 0.941 |
| REM AHI, events/h | 11.4 (0.5; 19.4) | 1.5 (0.5; 3.5) | 1.8 (0; 7.1) | 0.172 |
| Supine position, % | 41.6 ± 24.6 | 44.9 ± 30.1 | 48.3 ± 32.8 | 0.654 |
| Supine AHI, events/h | 34.1 (21.9; 50.9) | 18.9 (6.5; 33.6) | 33.6 (5.7; 42.0) | 0.285 |

Abbreviations: AHI, apnea-hypopnea index; AH, apnea-hypopnea; Arl, arousals; WASO, wake after sleep onset; TST, total sleep time; SE, sleep efficiency; PLMI, periodic limb movement index; OAI, obstructive apnea index; CAI, central apnea index.

† $p < 0.05$ CPAP vs. Baseline; * $p < 0.05$ CS vs. Baseline; ‡ $p < 0.05$ CS vs. CPAP

In review

**Table 3.** Data on weight, total and segmental fluid volumes assessed before sleep (nocturnal) and their overnight variation (Δ) and neck circumference, obtained at baseline, during CPAP titration and compression stockings (CS) use.

| | Baseline | CPAP | Compression Stockings | P |
|---|---|---|---|---|
| Ultrafiltration, L/week | 8.6 ± 2.3 | 8.8 ± 2.8 | 9.1 ± 3.0 | 0.524 |
| Dry Weight, kg | 77.2 ± 22.6 | 77.8 ± 23.2 | 78.0 ± 23.3 | 0.253 |
| Excess weight, kg | 1.3 ± 1.5 | 1.8 ± 1.8† | 1.8 ± 1.9* | 0.028 |
| ΔWeight, mg | -5.9 ± 54 | 35 ± 456 | -341 ± 570 | 0.057 |
| Nocturnal TBW, L | 37.14 ± 7.99 | 37.23 ± 8.13 | 37.48 ± 7.81 | 0.740 |
| ΔTBW, L | -0.04 ± 0.78 | -0.16 ± 0.51 | -443 ± 776 | 0.305 |
| Nocturnal LLW, L | 12.76 ± 3.18 | 12.87 ± 3.32 | 12.67 ± 3.19 | 0.628 |
| Nocturnal ecLLW, % of LLW | 38.5 ± 1.8 | 38.6 ± 2.0 | 38.2 ± 2.1 | 0.055 |
| ΔecLLW, ml | -183 ± 72 | -343 ± 220† | -290 ± 213 | 0.006 |
| Nocturnal TW, L | 17.0 ± 4.1 | 17.1 ± 4.1 | 17.5 ± 4.1* | 0.030 |
| ΔTW, ml | 400 ± 464 | 414 ± 417 | 186 ± 513 | 0.227 |
| Nocturnal ecTW, % of TW | 38.1 ± 1.5 | 38.3 ± 1.5 | 37.9 ± 1.6‡ | 0.032 |
| Nocturnal NC, cm | 39.9 ± 4.4 | 40.4 ± 4.6 | 40.4 ± 4.8 | 0.150 |
| ΔNC, cm | 0.7 ± 0.4 | -1.0 ± 0.4† | -0.4 ± 0.8*‡ | < 0.0001 |

NC, neck circumference; TBW, total body water; LLW, lower limbs total water content; ecLLW, lower limbs extracellular water content; TW, trunk total water content; ecTW, trunk extracellular water content.

† $p < 0.05$ CPAP vs. Baseline; * $p < 0.05$ CS vs. Baseline; ‡ $p < 0.05$ CS vs. CPAP

In review

## REFERENCES


1. White DP. Sleep-related breathing disorder.2. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. Thorax. 1995 Jul;50(7):797-804. PubMed PMID: 7570420. Pubmed Central PMCID: 474658. Epub 1995/07/01. Eng.
2. Wadhwa NK, Seliger M, Greenberg HE, Bergofsky E, Mendelson WB. Sleep related respiratory disorders in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. Perit Dial Int. 1992;12(1):51-6. PubMed PMID: 1543782. Epub 1992/01/01. Eng.
3. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. The American journal of medicine. 1989 Mar;86(3):308-14. PubMed PMID: 2919612.
4. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2012 Apr;27(4):1569-73. PubMed PMID: 22058175. Epub 2011/11/08. eng.
5. Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, Peter JH, von Wichert P, Schutterle S, et al. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. Clinical nephrology. 2000 Jun;53(6):460-6. PubMed PMID: 10879666.
6. Masuda T, Murata M, Honma S, Iwazu Y, Sasaki N, Ogura M, et al. Sleep-disordered breathing predicts cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2011 Jul;26(7):2289-95. PubMed PMID: 21220756.
7. Tang SC, Lam B, Yao TJ, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Sleep apnea is a novel risk predictor of cardiovascular morbidity and death in patients receiving peritoneal dialysis. Kidney international. 2010 Jun;77(11):1031-8. PubMed PMID: 20237456.
8. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship? Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2015 Aug 15;11(8):915-24. PubMed PMID: 25845900. Pubmed Central PMCID: 4513269.
9. Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, McFarlane PA, Hanly PJ. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: implications for obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2007 Nov;30(5):965-71. PubMed PMID: 17626107. Epub 2007/07/13. Eng.
10. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. J Appl Physiol (1985). 1997 Apr;82(4):1319-26. PubMed PMID: 9104871. Epub 1997/04/01. Eng.
11. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. American journal of respiratory and critical care medicine. 2009 Feb 1;179(3):241-6. PubMed PMID: 19011149. Epub 2008/11/18. eng.
12. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, 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. Circulation. 2010 Apr 13;121(14):1598-605. PubMed PMID: 20351237. Epub 2010/03/31. eng.
13. Partsch H. Compression therapy: clinical and experimental evidence. Annals of vascular diseases. 2012;5(4):416-22. PubMed PMID: 23641263. Pubmed Central PMCID: 3641539. Epub 2012/01/01. eng.
14. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. Respiratory physiology & neurobiology. 2011 Mar 15;175(3):390-3. PubMed PMID: 21220055. Epub 2011/01/12. eng.
15. 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. American journal of

respiratory and critical care medicine. 2011 Nov 1;184(9):1062-6. PubMed PMID: 21836140. Epub 2011/08/13. eng.

16. White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. Sleep medicine. 2015 Feb;16(2):258-64. PubMed PMID: 25620198. Epub 2015/01/27. eng.

17. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. Physiological reviews. 2010 Jan;90(1):47-112. PubMed PMID: 20086074. Pubmed Central PMCID: 3970937. Epub 2010/01/21. eng.

18. Schwab RJ, Gefter WB, Pack AI, Hoffman EA. Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. J Appl Physiol (1985). 1993 Apr;74(4):1504-14. PubMed PMID: 8514663. Epub 1993/04/01. eng.

19. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Annals of internal medicine. 1999 Oct 5;131(7):485-91. PubMed PMID: 10507956.

20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991 Dec;14(6):540-5. PubMed PMID: 1798888.

21. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. Sleep. 1992 Apr;15(2):173-84. PubMed PMID: 11032543. Epub 1992/04/01. eng.

22. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999 Aug 1;22(5):667-89. PubMed PMID: 10450601. Epub 1999/08/18. eng.

23. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, et al. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2008 Apr 15;4(2):157-71. PubMed PMID: 18468315. Pubmed Central PMCID: 2335396. Epub 2008/05/13. eng.

24. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. The New England journal of medicine. 2002 Dec 19;347(25):2010-9. PubMed PMID: 12490682.

25. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. Jama. 2000 Apr 12;283(14):1829-36. PubMed PMID: 10770144. Epub 2000/04/19. eng.

26. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. The European respiratory journal. 1999 Jul;14(1):179-84. PubMed PMID: 10489848. Epub 1999/09/18. eng.

27. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001 Jan;163(1):19-25. PubMed PMID: 11208620. Epub 2001/02/24. eng.

28. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. The New England journal of medicine. 2005 Nov 10;353(19):2034-41. PubMed PMID: 16282178. Epub 2005/11/12. eng.

29. Spiegel DM, Raggi P, Smits G, Block GA. Factors associated with mortality in patients new to haemodialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2007 Dec;22(12):3568-72. PubMed PMID: 17617651. Epub 2007/07/10. eng.

30. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. The New England journal of medicine. 2004 Sep 23;351(13):1296-305. PubMed PMID: 15385656. Epub 2004/09/24. eng.

31. Kottgen A, Russell SD, Loehr LR, Crainiceanu CM, Rosamond WD, Chang PP, et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities

(ARIC) study. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2007 Apr;18(4):1307-15. PubMed PMID: 17344421. Epub 2007/03/09. eng.

32. Wizemann V, Wabel P, Chamney P, Zaluska W, Moissl U, Rode C, et al. The mortality risk of overhydration in haemodialysis patients. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2009 May;24(5):1574-9. PubMed PMID: 19131355. Pubmed Central PMCID: 2668965. Epub 2009/01/10. eng.

33. Ogna A, Forni Ogna V, Mihalache A, Pruijm M, Halabi G, Phan O, et al. Obstructive Sleep Apnea Severity and Overnight Body Fluid Shift before and after Hemodialysis. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2015 Jun 5;10(6):1002-10. PubMed PMID: 25862778. Pubmed Central PMCID: 4455216. Epub 2015/04/12. eng.

34. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006 Dec 15;174(12):1378-83. PubMed PMID: 16998093. Epub 2006/09/26. eng.

35. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. Thorax. 2007 Oct;62(10):868-72. PubMed PMID: 17442706. Pubmed Central PMCID: 2094267. Epub 2007/04/20. eng.

36. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. Respiratory physiology & neurobiology. 2008 May 31;161(3):306-12. PubMed PMID: 18439881. Epub 2008/04/29. eng.

37. 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. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 2013 Apr;28(4):937-44. PubMed PMID: 23136217. Epub 2012/11/09. eng.

38. Lyons OD, Chan CT, Yadollahi A, Bradley TD. Effect of ultrafiltration on sleep apnea and sleep structure in patients with end-stage renal disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2015 Jun 1;191(11):1287-94. PubMed PMID: 25822211.

39. Gibson AL, Beam JR, Alencar MK, Zuhl MN, Mermier CM. Time course of supine and standing shifts in total body, intracellular and extracellular water for a sample of healthy adults. European journal of clinical nutrition. 2015 Jan;69(1):14-9. PubMed PMID: 24398638.

40. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. J Physiol. 1896 May 5;19(4):312-26. PubMed PMID: 16992325. Pubmed Central PMCID: 1512609. Epub 1896/05/05. Eng.

41. Krogh A, Landis EM, Turner AH. The Movement of Fluid through the Human Capillary Wall in Relation to Venous Pressure and to the Colloid Osmotic Pressure of the Blood. J Clin Invest. 1932 Jan;11(1):63-95. PubMed PMID: 16694035. Pubmed Central PMCID: 435798. Epub 1932/01/01. Eng.

42. Levick JR, Michel CC. The effects of position and skin temperature on the capillary pressures in the fingers and toes. J Physiol. 1978 Jan;274:97-109. PubMed PMID: 625016. Pubmed Central PMCID: 1282479. Epub 1978/01/01. Eng.

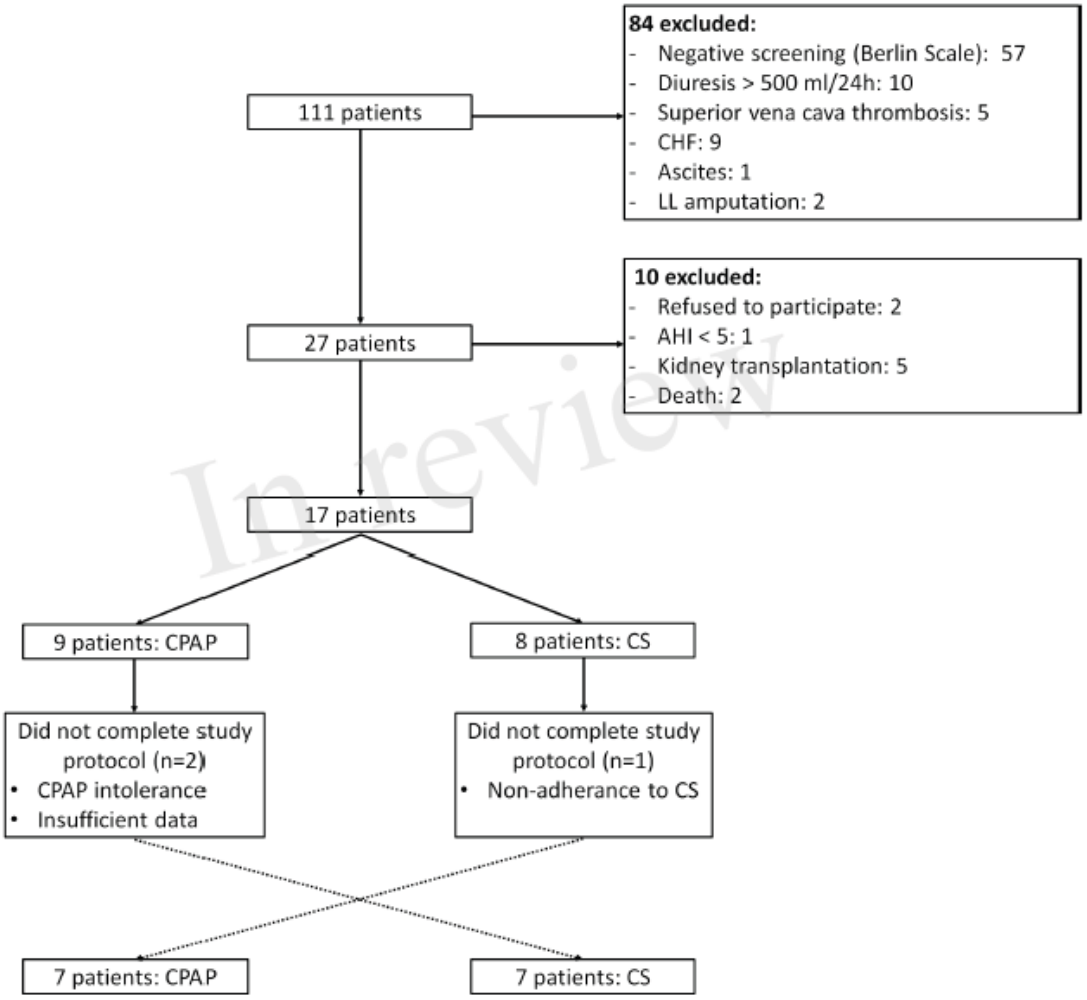
43. Thompson WO, Thompson PK, Dailey ME. The Effect of Posture Upon the Composition and Volume of the Blood in Man. J Clin Invest. 1928 Jun;5(4):573-604. PubMed PMID: 16693813. Pubmed Central PMCID: 434731. Epub 1928/06/01. Eng.

44. Waterfield RL. The effects of posture on the circulating blood volume. J Physiol. 1931 Jun 6;72(1):110-20. PubMed PMID: 16994195. Pubmed Central PMCID: 1403108. Epub 1931/06/06. Eng.

45. Song M, Park J, Kim YH, Han DJ, Song SH, Choo MS, et al. Bladder capacity in kidney transplant patients with end-stage renal disease. International urology and nephrology. 2015 Jan;47(1):101-6. PubMed PMID: 25262149. Epub 2014/09/30. eng.

In review

Figure 1.TIF




In review

Figure 2.TIF

In review

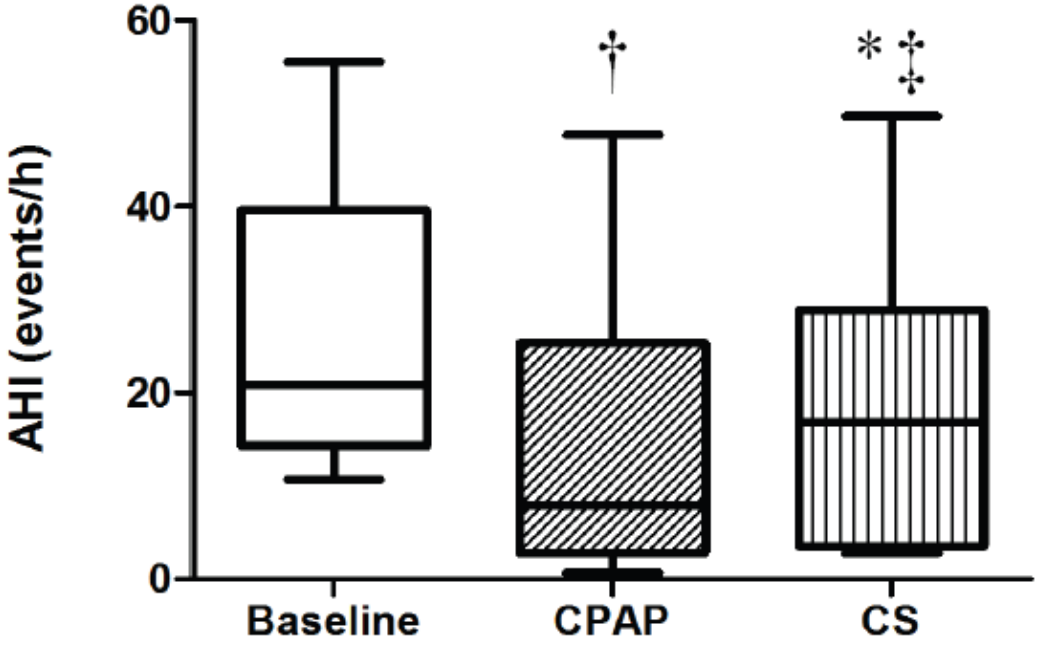


Figure 3.TIF

In review

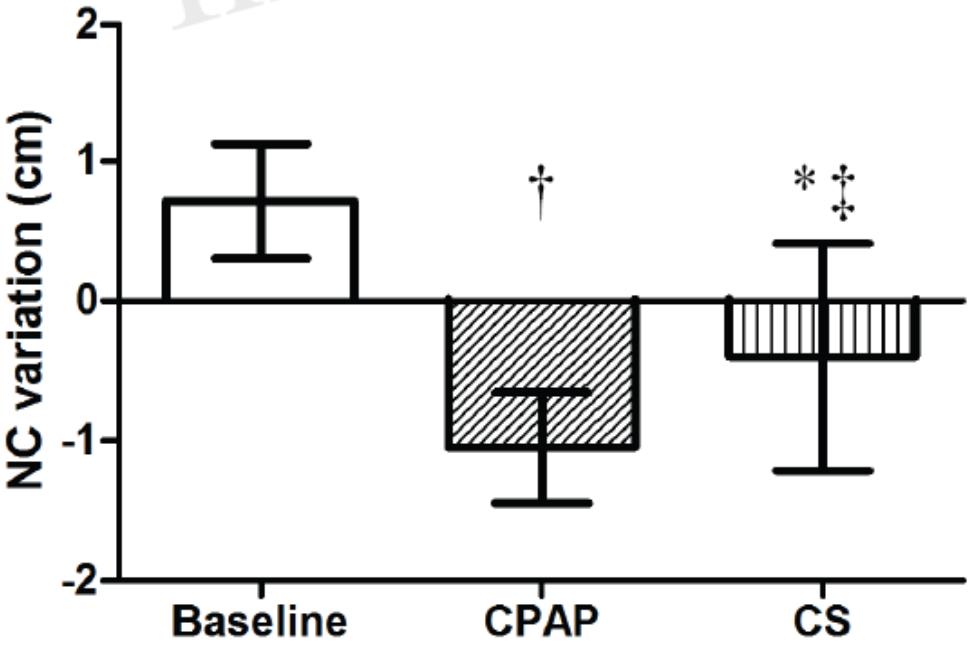
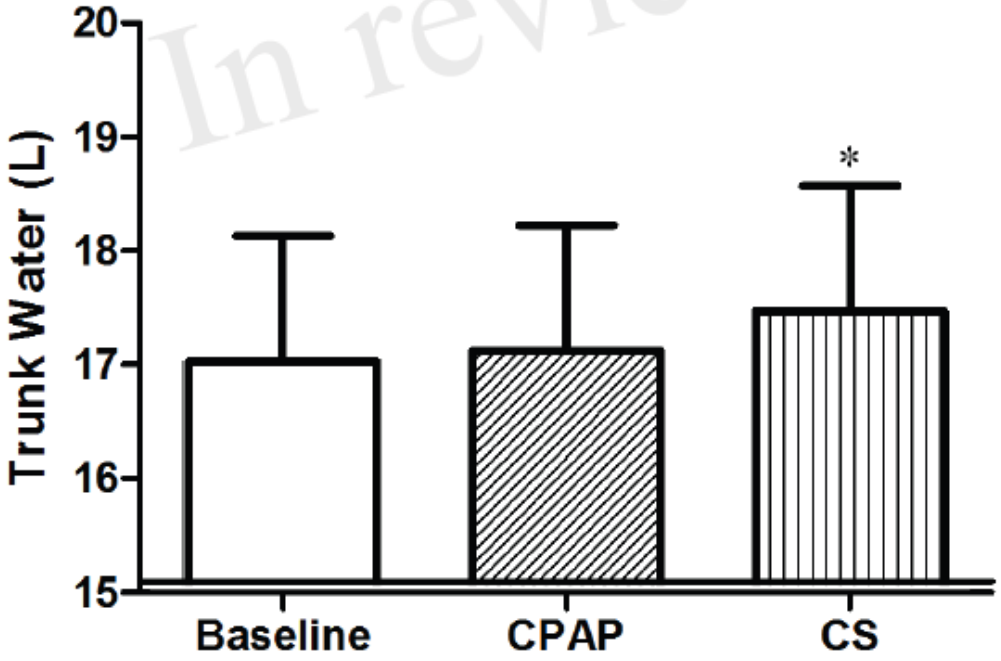


Figure 4.TIF




In review

Figure 5.TIF

In review

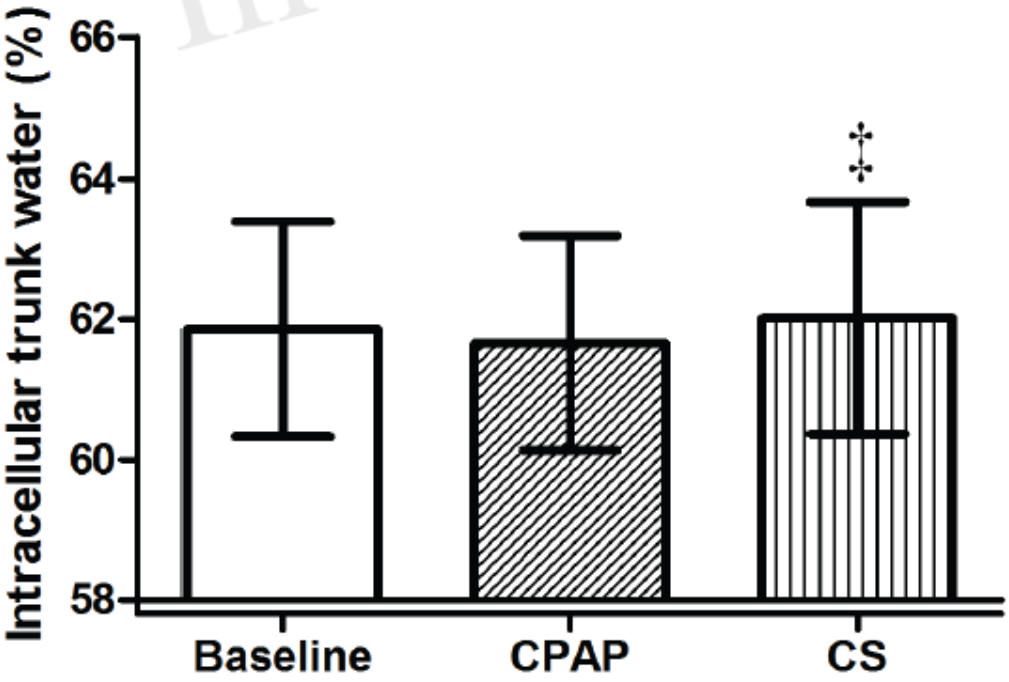
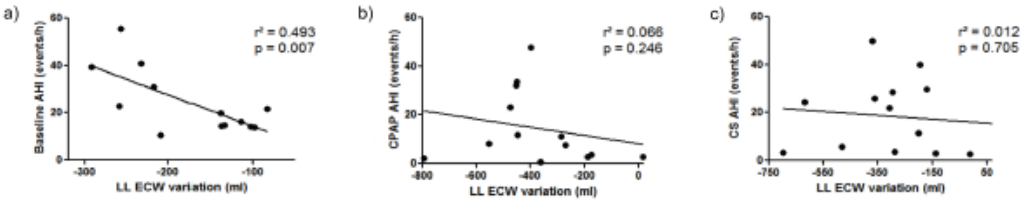


Figure 6.TIF

In review



**Apêndice 5.**

The Journal of Physiology

https://jp.msubmit.net

**JP-TR-2017-274232**

**Title:** TREATMENT FOR SLEEP APNEA BEYOND CPAP: TARGETING FLUID SHIFT IN EDEMATOUS STATES

**Authors:** Bruno Silva
Takatoshi Kasai
Fernando Coelho
Roberto Zatz
Rosilene Elias

**Author Conflict:** No competing interests declared

**Author Contribution:** Bruno Silva: Conception and design; Data analysis and interpretation; Manuscript Writing; Final approval of manuscript (required) Takatoshi Kasai: Manuscript Writing; Final approval of manuscript (required) Fernando Coelho: Data analysis and interpretation; Manuscript Writing; Final approval of manuscript (required) Roberto Zatz: Data analysis and interpretation; Manuscript Writing; Final approval of manuscript (required) Rosilene Elias: Conception and design; Administrative support; Data analysis and interpretation; Manuscript Writing; Final approval of manuscript (required)

**Running Title:** Fluid overload on sleep apnea

**Dual Publication:** No

**Funding:** No Funding: Bruno C Silva, N/A; No Funding:, N/A

**Disclaimer: This is a confidential document.**

# TREATMENT FOR SLEEP APNEA BEYOND CPAP:

# TARGETING FLUID SHIFT IN EDEMATOUS STATES

**Authors:** Bruno Caldin da Silva[1], Takatoshi Kasai[2], Fernando Morgadinho Coelho[3], Roberto Zatz[1], Rosilene M. Elias[1]

**Institutions:**

1. Department of Medicine, Renal Division, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

2. Cardiovascular Respiratory Sleep Medicine, Department of Cardiology, Juntendo University Graduate School of Medicine, Tokyo, Japan

3. Neurology and Psychobiology Departments, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

**Running Title:** fluid overload on sleep apnea

Main body manuscript: 3560 words

**Corresponding author:**
Rosilene Motta Elias, M.D., Ph.D.
Renal Division, University of São Paulo.
Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar,
São Paulo, SP, Brazil,
Postal Code: 05403-000, São Paulo, SP, Brazil
Phone: +55-11-3085.5350; +55-11-98187-5578; Fax: +55-11-30967683
E-mail: rosilenemotta@hotmail.com

**ABSTRACT**

Sleep apnea (SA) is a condition associated with increased cardiovascular risk and has been traditionally associated with obesity and aging. However, in patients with fluid-retaining states, such as congestive heart failure, nephrotic syndrome, and end-stage renal disease, both the prevalence and the severity of SA are increased. Recently, fluid shift has been recognized to play an important role in the pathogenesis of SA, since the fluid retained in the legs during the day tends to shift rostrally in the recumbent position, leading to edema of the upper airways. CPAP, which is the standard treatment for SA, has low compliance rates and has failed to consistently reduce cardiovascular outcomes. In fluid overload conditions, correction of the excess fluid volume has risen as a potential target therapy to improve SA by attenuation of nocturnal fluid shift. This review focuses on the pathophysiology of edema and fluid shift, summarizing the most relevant studies of the impact of fluid retention on SA.

**INTRODUCTION**

Sleep apnea (SA), a condition of repeated episodes of apnea and hypopnea during sleep, is found in 9% of women and 24% of men in the general population (Young *et al.*, 1993). Although SA is often underdiagnosed, its impact is unquestionable, as this disorder leads to daytime sleepiness (Dias *et al.*, 2012) and even to chronic sleep deprivation (Levy *et al.*, 2012), causing catastrophic events such as motor vehicle accidents (Karimi *et al.*, 2014). Other important adverse consequences of SA include neuropsychiatric disorders such as depression (Hayley *et al.*, 2014) and cognitive impairment (Bruin & Bagnato Mda, 2010), abnormal sympathetic activity (Abboud & Kumar, 2014), and cardiovascular abnormalities such as hypertension (Pedrosa *et al.*, 2011), stroke and arterial obstruction (Dong *et al.*, 2013).

Even though aging and obesity are clearly the most relevant associated risk factors, the prevalence of SA is much higher among patients with edematous states, such as end-stage renal disease (ESRD) (Merlino *et al.*, 2006) and congestive heart failure (CHF) (Yumino *et al.*, 2010). Hypervolemia and overnight rostral fluid shift from the legs are the likely cause of the high frequency of SA in edematous states, as indicated by several recent studies of ESRD (Elias *et al.*, 2012), CHF (Yumino *et al.*, 2010), and nephrotic syndrome (Tang *et al.*, 2012). (Table 1)

Despite its high prevalence in edematous patients, SA is often overlooked because of its oligosymptomatic nature (Redeker & Hilkert, 2005; Roumelioti *et al.*, 2011). Even when SA is adequately diagnosed by polysomnography, management of this condition is problematic, since the efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) is questionable (Pressman *et al.*, 1993; Owada *et al.*, 2013; Yogasundaram & Oudit, 2015; McEvoy *et al.*, 2016), whereas adherence to treatment is low (Sawyer *et al.*, 2011).

Although prevention of fluid accumulation is a plausible alternative strategy to alleviate SA in edematous patients, current guidelines do not include treatment of edema as part of the therapeutic effort against this condition. In this review, we discuss the impact of edema on the pathogenesis of SA

in patients with CHF, ESRD and nephrotic syndrome, as well as the corresponding implications for innovative therapeutic strategies.

**PATHOPHYSIOLOGY OF EDEMA**

*Edema: interstitial accumulation of sodium and water retained by the kidneys*

Edema is defined as an abnormal buildup of fluid anywhere in the body. When utilized with no qualifier, the term "edema" usually refers to the accumulation of a plasma transudate in the interstitial space, as occurs in CHF, nephrotic syndrome and hepatic cirrhosis (Bekheirnia & Schrier, 2006; Schrier, 2006; Ellis, 2016).

Since plasma volume is extremely limited, translocation of fluid from plasma to the interstitial space cannot account for the formation of significant amounts of edema. For interstitial fluid accumulation to occur, it is mandatory that a positive sodium balance be established. Because the kidneys are ultimately responsible for the maintenance of sodium balance, it follows that the accumulation of edema always demands some limitation of the renal ability to excrete sodium.

Despite being a prerequisite for edema formation, impaired sodium excretion is not sufficient to ensure fluid accumulation. For instance, in primary hyperaldosteronism, excess sodium reabsorption by the distal nephron translates into hypertension, rather than edema formation. To accumulate in the interstitial space, fluid retained by the kidneys must be driven by a predominance of hydraulic over oncotic pressure at the capillaries, caused by either an elevation of the former, such as in CHF, or a decrease of the latter, as in some cases of nephrotic syndrome. In other words, edema formation requires both renal sodium retention and an imbalance of Starling forces (transcapillary hydraulic and oncotic pressure differences) at the complex interface between the intravascular and interstitial compartments (Guyton AC, 2015).

Under normal conditions, small amounts of fluid do reach the interstitial compartment due to a slight predominance of the hydrostatic over the oncotic force. Three main mechanisms prevent the extravasated fluid from accumulating as edema. The first one is the action of the lymphatic capillaries,

which carry whatever fluid reaches the interstitium back to the circulation. Actually, the lymph flow can be increased by several times to accommodate excessive transudation into the interstitium. The second major defense against edema is the dilution of interstitial protein that results from increased transcapillary fluid passage. Finally, the physical characteristics of the normal interstitial matrix – a complex web of proteoglycans and collagen fibers, among other proteins – severely limits the movement of fluid, preventing its accumulation at the lower limbs, and conferring the skin its normal turgor. Moreover, the normal interstitial space is subjected to a slight negative pressure, in the order of a few mmHg, caused by the activity of the lymphatic vessels and by the elasticity of the interstitial framework. Because of this arrangement, the compliance of the normal interstitium is very low, i.e., substantial elevation of hydraulic pressure is required to accommodate even small amounts of fluid. The combined action of all these mechanisms allows the dimensions of the normal interstitial compartment to be kept within narrow limits (Guyton AC, 2015).

Although the classical view centered on Starling forces still predominates, recent evidence suggests that this theory should be revised taking into account the segmentation of the capillary wall and the adsorption of ions by interstitial macromolecules (Levick & Michel, 2010; Woodcock & Woodcock, 2012). An overview of the mechanisms evolved in edema formation is summarized in figure 2.

*Edema primarily due to impaired renal sodium excretion: the overflow mechanism*

When sodium excretion is restricted due to intrinsic renal disease, a positive sodium balance establishes, leading to expansion of the extracellular and intravascular volumes. If Starling equilibrium is not disrupted, the effect of sodium retention will be limited to blood pressure elevation, according to the mechanisms proposed by Guyton et al. (Guyton AC, 2015). However, if autoregulation fails, and capillary hydraulic pressure is allowed to rise, the resulting imbalance of Starling forces will lead to fluid extravasation to the interstitium. This process may be worsened by an increase in circulating levels of natriuretic peptides, which may increase the capillary permeability to proteins, hence lowering the effective transcapillary oncotic pressure difference. This mechanism of fluid retention, known as

overflow (also overfill), operates in primary renal disease, such as glomerulonephritis (Kurtzman, 2001) and advanced chronic kidney disease. As extracellular and intravascular volumes are expanded, mechanisms that increase sodium excretion are triggered, overcoming the renal limitation and allowing a new sodium balance to be reached. For this reason, edemas accumulated by overflow are relatively modest and confined to the lower limbs and eyelids.

In patients on chronic dialysis, maintenance of fluid balance is entirely dependent on an artificial procedure. Therefore, development of edema in this context usually results from insufficient dialysis dose (Akonur et al., 2013) or poor adherence to treatment. Thus, the mechanism of edema formation in these patients can be considered as analogous to overflow.

*Don´t blame the kidneys: edema formation due to circulatory underfilling*

In a number of situations, effective arterial blood volume (EABV), hence renal perfusion cannot be maintained despite normal or even increased total blood volume. In the rare but instructive situation of a high output arteriovenous fistula, the heart will be forced to maintain an abnormally high blood flow to meet the demand imposed by this heart-fistula "circuit". If this overload is too heavy, even a healthy heart may be overwhelmed and rendered unable to keep adequate perfusion of the normal circulation. The kidneys (assumed to be normal) react to this reduction of EABV by retaining sodium and water. Because of retrograde transmission of elevated venous pressure to the capillary bed, disequilibrium of the Starling forces is established. In this manner, the retained fluid tends to accumulate at the interstitial compartment, instead of recomposing the EABV (Abbadi et al., 1998).

This mechanism of edema formation resulting from chronic reduction of the EABV is known as underfilling. Unlike what happens with overflow, renal dysfunction is not the primary cause of sodium retention. Rather, the kidneys act as expected, responding to hypoperfusion by reabsorbing as much sodium as possible. Underfilling is central to the pathogenesis of edema in CHF, hepatic cirrhosis and some cases of nephrotic syndrome.

*Edema in CHF: weak pump, low EABV, high venous pressure*

Under normal conditions, the heart easily meets the needs of all tissues, keeping cardiac output at physiological levels. In CHF, the weakened myocardium can no longer maintain adequate perfusion of the peripheral territories, including the renal circulation. The consequent fall of EABV stimulates the kidneys to retain sodium. On the other hand, the malfunctioning pump leads to venous damming of blood. Retrograde transmission of the resulting venous hypertension to the capillaries promotes the passage of fluid to the interstitial space. This process is continuously fueled by the renal retention of sodium, which nevertheless fails to restore the EABV. Therefore, the basic mechanism of edema formation in CHF is underfillling (Schrier et al., 2001).

*Formation of edema in nephrotic syndrome: underfilling or overflow?*

About one third of patients with nephrotic syndrome exhibit clear signs of hypovolemia despite massive extracellular fluid expansion. In these patients, edema formation is believed to result from hypoalbuminemia, hence decreased systemic oncotic pressure, leading to an imbalance of Starling forces, fluid displacement to the interstitium, EABV reduction and incessant renal sodium retention. This sequence is fully compatible with the concept of underfilling (Palmer & Alpern, 1997; Ellis, 2016). However, two-thirds of nephrotic patients exhibit clear clinical evidence of fluid overload. It is believed that, in these patients, the basic phenomenon is primary retention of sodium by the kidneys, with hypoalbuminemia accelerating the ultrafiltration of fluid through the capillary walls, so that the magnitude of swelling is much higher than in the nephritic syndrome. Therefore, the basic mechanism of edema formation in most cases of nephrotic syndrome is overflow, facilitated by the simultaneous decrease in plasma oncotic pressure (2,12).

*Edema accumulation deeply changes the physical properties of the interstitial space*

If the disequilibrium of Starling forces persists and overcomes the interstitial defenses, the initially slow accumulation of edema raises gradually the local hydraulic pressure, until it becomes positive. When this happens, the normally tight architecture of the interstitial compartment is disrupted, leading to an abrupt increase of compliance. As a result, the interstitium is enabled to accommodate increasing

amounts of plasma ultrafiltrate with a relatively small rise of the local hydraulic pressure. The movement of fluid throughout the interstitial compartment is no longer restricted, being now governed by gravity: during daytime, edema tends to accumulate in the lower limbs; in the recumbent position, the interstitial fluid tends to redistribute throughout the body, including the cervical region. This concept is crucial to understand the occurrence of airway obstruction and SA in edematous states.

**SLEEP APNEA IN CONGESTIVE HEART FAILURE**

The apnea-hypopnea index (AHI), defined as the total number of episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep, is routinely used to diagnose SA and to classify it as mild (AHI between 5-15), moderate (15-30) or high (>30) (Redline *et al.*, 2007).

SA can be classified as obstructive (OSA), associated with airway obstruction and therefore respiratory effort, or central (CSA), in which the main pathogenic factor is respiratory center instability. Both SA modalities are more prevalent in patients with CHF, compared to the general population (Young et al., 1993; Kasai & Bradley, 2011; Kasai, 2012; Kasai et al., 2012a), especially in the case of CSA, which affects 21 to 40% of CHF patients, as compared to less than 1% of the general population (Bixler et al., 1998). In CHF patients, fluid retention, and in particular fluid shift can cause not only upper airway obstruction by local fluid accumulation, but also pulmonary congestion. Despite their different pathogeneses, OSA and CSA can occur simultaneously in patients with CHF. Actually, fluid shift can participate in both SA types and fluid overload can explain the higher prevalence of both OSA and CSA in patients with CHF (Yumino et al., 2010).

*Role of edema and fluid shift in OSA in CHF*

In CHF, fluids displaced from the lower body during the night can accumulate at cervical and head areas, thus promoting upper airway obstruction and OSA. It has been postulated that systemic fluid retention, with consequent venous engorgement and mucosal fluid accumulation, can increase tongue volume, facilitating airway obstruction (Inoshita et al., 2014). Of note, fluid accumulation in the neck,

amounts of plasma ultrafiltrate with a relatively small rise of the local hydraulic pressure. The movement of fluid throughout the interstitial compartment is no longer restricted, being now governed by gravity: during daytime, edema tends to accumulate in the lower limbs; in the recumbent position, the interstitial fluid tends to redistribute throughout the body, including the cervical region. This concept is crucial to understand the occurrence of airway obstruction and SA in edematous states.

**SLEEP APNEA IN CONGESTIVE HEART FAILURE**

The apnea-hypopnea index (AHI), defined as the total number of episodes of apnea and hypopnea per hour of sleep, is routinely used to diagnose SA and to classify it as mild (AHI between 5-15), moderate (15-30) or high (>30) (Redline *et al.*, 2007).

SA can be classified as obstructive (OSA), associated with airway obstruction and therefore respiratory effort, or central (CSA), in which the main pathogenic factor is respiratory center instability. Both SA modalities are more prevalent in patients with CHF, compared to the general population (Young et al., 1993; Kasai & Bradley, 2011; Kasai, 2012; Kasai et al., 2012a), especially in the case of CSA, which affects 21 to 40% of CHF patients, as compared to less than 1% of the general population (Bixler et al., 1998). In CHF patients, fluid retention, and in particular fluid shift can cause not only upper airway obstruction by local fluid accumulation, but also pulmonary congestion. Despite their different pathogeneses, OSA and CSA can occur simultaneously in patients with CHF. Actually, fluid shift can participate in both SA types and fluid overload can explain the higher prevalence of both OSA and CSA in patients with CHF (Yumino et al., 2010).

*Role of edema and fluid shift in OSA in CHF*

In CHF, fluids displaced from the lower body during the night can accumulate at cervical and head areas, thus promoting upper airway obstruction and OSA. It has been postulated that systemic fluid retention, with consequent venous engorgement and mucosal fluid accumulation, can increase tongue volume, facilitating airway obstruction (Inoshita et al., 2014). Of note, fluid accumulation in the neck,

retention, and consequently nocturnal overnight rostral fluid shift can also be favored by excessive sodium intake (Kasai et al., 2011).

**SLEEP APNEA IN KIDNEY DISEASE**

The presentation of SA in patients with ESRD is quite distinct from that in the general population. First, the typical history of loud snoring and witnessed apnea during sleep is seldom obtained. Second, the association with age, gender and body mass index is less clearcut. Third, even classical symptoms such as daytime sleepiness are infrequent and dissociated from the severity of SA (Hanly, 2004). Together, these atypical clinical characteristics can render the diagnosis of SA quite difficult in ESRD patients.

SA can exert a high impact on CKD mortality (Xu *et al.*, 2016), given is very high prevalence (up to 80%) among these patients (de Oliveira Rodrigues *et al.*, 2005; Elias *et al.*, 2012; Santos *et al.*, 2016), and its well known association with cardiovascular events (Tang *et al.*, 2010; Masuda *et al.*, 2011; Pedrosa *et al.*, 2011). Therefore, recognizing SA in this population is imperative.

Uremia has been implicated as a possible cause of SA (Rodrigues et al., 2010; Lee et al., 2011) This concept, based on anecdotal reports of symptom improvement following renal transplantation, have been disputed (Beecroft et al., 2007). It must be noted that, even if these observations were confirmed by large clinical trials, interpretation would be problematic, given the plethora of factors that can be ameliorated after kidney transplantation.

Rostral fluid shift may exert a similar influence in CKD as in CHF. In a study of 26 patients on conventional hemodialysis, Elias and coworkers (Elias et al., 2012) showed that SA, present in 46.1% of subjects, was associated with age, male gender and time spent in the sitting position during the day. Rostral fluid shift correlated significantly with the severity of SA and with the overnight increase of neck circumference. In a related study, fluid shift was shown to correlate with the increase of internal jugular vein volume, mucosal water content and AHI (Elias et al., 2013). Likewise, Lyons et al. (Lyons et al., 2014) showed a correlation between the magnitude of rostral fluid shift and the severity of both OSA and left atrial size in 40 patients on conventional hemodialysis, reinforcing the view that fluid

shift may have an impact on both OSA and cardiac dysfunction in ESRD. This concept was corroborated by Lyons and coworkers, who showed that AHI fell by 36% after removal of an average of 2.2 L by ultrafiltration alone in ESRD patients (Lyons *et al.*, 2015).

The importance of fluid retention in the pathogenesis of SA is not restricted to CKD and ESRD. In patients with nephrotic syndrome, even with normal renal function, the treatment of hypervolemia, with contraction of extracellular volume and disappearance of lower limb edema, was shown to alleviate SA (Tang et al., 2012).

**TARGET THERAPY OF SLEEP APNEA IN FLUID-RETAINING STATES**

*CPAP*

Basically, the therapeutic action of CPAP is to mechanically impede the collapse of the upper airways, thus preventing OSA. In addition, CPAP prevents CSA because it maintains a continuous airflow. However, CPAP seems to have no effect on overnight fluid shift in patients on hemodialysis (Silva, 2016). No evidence is available as to the effect of CPAP in edematous states, although it is unlikely that it has any impact under these conditions given its mechanism of action.

*Diuretics, fluid and salt restriction*

Targeted therapy for fluid retention and/or rostral fluid shift has been tested in several studies. In CHF patients with left ventricular diastolic dysfunction and severe OSA, intensive diuretic therapy increased upper airway cross-sectional area and lowered AHI by 24% (Bucca et al., 2007). Increased physical activity during cardiac rehabilitation has also been associated with attenuation of both OSA and CSA (Yamamoto et al., 2007) (Ueno et al., 2009), possibly by preventing lower body fluid accumulation.

*Head-elevated patient positioning*

Head-elevated patient positioning can ameliorate OSA in CHF by preventing cervical fluid accumulation (Basoglu et al., 2015). Interestingly, this maneuver can also prevent CSA in CHF patients. Similar results were obtained in CHF patients with predominant OSA (Basoglu et al., 2015), with no effect on thoracic fluid content or left ventricular hemodynamics (Soll et al., 2009). This effect

was attributed to increased venous return and dilation of the left heart while in the supine position, although lung congestion may also play a role.

*Increase of dialysis dose*

As remarked earlier in this review, overflow is the mechanism of fluid retention in patients on hemodialysis. Accordingly, amelioration of SA in this population is expected to be proportional to the efficiency of fluid removal. In patients on conventional hemodialysis (3 4-hour sessions/week), the SA severity tends to increase during interdialytic periods, reaching a maximum immediately before each session (Hanly, 2004; Merlino et al., 2006; Roumelioti et al., 2011). Therefore, increasing the duration and/or frequency of sessions, thus mimicking more faithfully the operation of normal kidneys, may be a sound strategy to prevent SA in ESRD. In a study of 14 patients transferred from conventional to intensive hemodialysis (5 6-hour sessions/week), AHI decreased by 68%, with marked improvement of oxygen saturation (Hanly & Pierratos, 2001). A similar trend was observed in patients treated with peritoneal dialysis (Tang & Lai, 2009). Tang et al (Tang et al., 2006) showed that in patients undergoing automated nocturnal peritoneal dialysis, in which fluid removal was more efficient than with the manual procedure, a greater reduction of AHI was achieved, in association with less airway obstruction.

*Treatment of the Nephrotic Syndrome*

The importance of fluid retention is highlighted by the behavior of SA in patients with nephrotic syndrome, even when renal function is normal. In patients with steroid-responsive nephropathy, Tang et al (Tang et al., 2012) showed that the severity of SA was reduced after kidney disease remission, in association with disappearance of lower limb edema and reductions in body water content.

*Compression stockings*

Reducing leg swelling by wearing compression stockings during the day attenuated SA in patients with venous insufficiency (Redolfi et al., 2011a; Redolfi et al., 2011b). This beneficial effect was observed

in a general OSA population (White et al., 2015), highlighting the impact that even small amounts of fluid retained in the legs during the day may have on SA.

Table 2 summarizes several studies in which the efficacy of the aforementioned therapies was tested.

**FINAL CONSIDERATIONS**

In the search for alternatives to CPAP, it is imperative to understand the pathogenic role of fluid overload and overnight fluid shift. The association of CPAP with strategies aimed at limiting edema and rostral fluid shift may reduce the need for high airway pressure, thus improving tolerance. Further studies will evaluate whether such associations can indeed ameliorate the severity of SA and its impact on morbidity and mortality.

**Figure Legend**

**Figure 1.** Flowchart of suggested therapeutic interventions to alleviate fluid shift in four different clinical scenarios: congestive heart failure, venous insufficiency, nephrotic syndrome and chronic kidney disease.
BP, blood pressure; HD, hemodialysis; PD, peritoneal dialysis; APD, automatic peritoneal dialysis.

**Figure 2.** Overflow and underfilling mechanisms in edematous states.
CKD, chronic kidney disease; EC, extracellular; IV, intravascular; CHF, congestive heart failure

**Table 1.** Studies on the relationship between volume overload and SA that have included patients with fluid-retaining states.

| Study | Condition | Population | Methods | Findings |
|---|---|---|---|---|
| Inoshita et al (Inoshita *et al.*, 2014) | CHF | 17 patients with CHF vs. 34 without CHF matched for BMI and OSA severity | Craniofacial anatomy evaluation | Patients with CHF had larger, edematous tongue and more collapsible airways than those without CHF |
| Kasai et al (Kasai *et al.*, 2013) | CHF | 18 patients with obstructive and 10 central-dominant SA. | LBPP by using anti-shock trousers for 15 minutes | LBPP reduced LFV and increased NC. Transpharyngeal resistance and $PCO_2$ increased in OSA, while the opposite occurred in CSA |
| Yumino et al (Yumino *et al.*, 2010) | CHF | 57 patients with obstructive or central-dominant SA. | BIS, PSG and overnight NC variation | Reduction in LFV correlated inversely with AHI and overnight change in NC in all patients and positively with $PCO_2$, in patients with CSA. |
| Kasai et al (Kasai *et al.*, 2012b) | CHF | 35 men and 30 women with CHF | BIS, PSG and overnight NC variation | Overnight NC variation was lower in women, despite similar fluid displacement from the legs. AHI severity was significantly correlated with fluid shift in men but not in women. |
| Elias et al (Elias *et al.*, 2012) | ESRD | 26 patients on HD | BIS, PSG and overnight NC variation | Change in LFV was inversely correlated with apnea-hypopnea time and change in overnight NC. |
| Lyons et al (Lyons *et al.*, 2014) | ESRD | 21 patients on HD | BIS, PSG and echocardiogram | In men, AHI correlated with left atrial size, while LFV variation correlated with AHI and left atrial size. |
| Elias et al (Elias *et al.*, 2013) | ESRD | 20 patients on HD | BIS, PSG and MRI | Increased upper airway water content and internal jugular vein volume were positively correlated with AHI. |
| Lyons et al (Lyons *et al.*, 2015) | ESRD | 15 patients on HD | BIS, PSG | A single ultrafiltration session decreased AHI by 36%. |
| Tang et al (Tang *et al.*, 2012) | Nephrotic Syndrome | 23 patients with nephrotic syndrome and lower limb edema | BIS, PSG | Remission of nephrotic syndrome attenuated SA. |

CHF, congestive heart failure; pts, patients; BMI, body mass index; OSA, obstructive sleep apnea; SA, sleep apnea; LBPP, lower body positive pressure; LVF, leg fluid volume; NC, neck circumference; CSA, central sleep apnea; BIS, bioimpedance spectroscopy; PSG, polysomnography; AHI, apnea-hypopnea index; MRI, magnetic resonance imaging; HD, hemodialysis

**Table 2.** Studies that evaluated the impact of target therapies on sleep apnea in patients with fluid overload conditions.

| Study | Condition | Population | Target Therapy | Findings |
|---|---|---|---|---|
| Boca et al (Bucca *et al.*, 2007) | Diastolic HF | 15 patients with severe OSA | Furosemide + Spironolactone for 3 days | AHI fell in association with reduced body weight, improvement of oropharyngeal junction area and of respiratory flow |
| Yamamoto et al (Yamamoto *et al.*, 2007) | CHF | 10 patients included in cardiac rehabilitation program vs. 8 control patients | Aerobic exercise training for 6 months | CSA, but not OSA, improved after exercise training |
| Ueno et al (Ueno *et al.*, 2009) | CHF | 8 patients with OSA, 9 with CSA and 7 without SA. | Aerobic exercise training for 4 months | In patients with OSA, AHI was reduced by 36% after exercise training |
| Soll et al (Soll *et al.*, 2009) | CHF | 25 patients with Cheyne-Stokes apneas or hypopneas (index > 5 events/h) | Change in sleeping angle | AHI fell after 45 degrees tilting |
| Basoglu et al (Basoglu *et al.*, 2015) | CHF | 30 patients with diagnosed OSA | Change in sleep angle from | AHI fell after 45 degrees tilting |
| Hanly et al (Hanly & Pierratos, 2001) | ESRD | 14 patients with diagnosed SA | Switching from conventional (4h, 3 times a week) to nocturnal HD (8h, 6-7 times a week) | Nocturnal HD reduced AHI |
| Tang et al (Tang *et al.*, 2006) | ESRD | 24 incident dialysis patients | Performing CAPD after a period of nocturnal cycler-assisted PD. | AHI increased after starting CAPD.) |
| Redolfi et al (Redolfi *et al.*, 2011b) | Venous Insufficiency | 12 patients with diagnosed SA | Compression stockings for one week | AHI fell 36% after wearing compression stockings |

HF, heart failure; pts, patients; OSA, obstructive sleep apnea; AHI, apnea-hypopnea index; CSA, central sleep apnea; CHF, congestive heart failure; SA, sleep apnea; HD, hemodialysis; CAPD, continuous ambulatory peritoneal dialysis; TBW, total body water; PD, peritoneal dialysis

**REFERENCES**

Abbadi AC, Deldime P, Van Espen D, Simon M & Rosoux P. (1998). The spontaneous aortocaval fistula: a complication of the abdominal aortic aneurysm. Case report and review of the literature. *J Cardiovasc Surg (Torino)* **39**, 433-436.

Abboud F & Kumar R. (2014). Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest* **124**, 1454-1457.

Akonur A, Guest S, Sloand JA & Leypoldt JK. (2013). Automated peritoneal dialysis prescriptions for enhancing sodium and fluid removal: a predictive analysis of optimized, patient-specific dwell times for the day period. *Perit Dial Int* **33**, 646-654.

Basoglu OK, Keskin B, Tasbakan MS & Gurgun C. (2015). Effect of Semi-recumbent Sleep Position on Severity of Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure Patients. *J Card Fail*.

Beecroft JM, Zaltzman J, Prasad R, Meliton G & Hanly PJ. (2007). Impact of kidney transplantation on sleep apnoea in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* **22**, 3028-3033.

Bekheirnia MR & Schrier RW. (2006). Pathophysiology of water and sodium retention: edematous states with normal kidney function. *Curr Opin Pharmacol* **6**, 202-207.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K & Kales A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* **157**, 144-148.

Bruin PF & Bagnato Mda C. (2010). [Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome]. *J Bras Pneumol* **36 Suppl 2**, 32-37.

Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L & Cicolin A. (2007). Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* **132**, 440-446.

de Oliveira Rodrigues CJ, Marson O, Tufic S, Kohlmann O, Jr., Guimaraes SM, Togeiro P, Ribeiro AB & Tavares A. (2005). Relationship among end-stage renal disease, hypertension, and sleep apnea in nondiabetic dialysis patients. *Am J Hypertens* **18**, 152-157.

Dias RA, Hardin KA, Rose H, Agius MA, Apperson ML & Brass SD. (2012). Sleepiness, fatigue, and risk of obstructive sleep apnea using the STOP-BANG questionnaire in multiple sclerosis: a pilot study. *Sleep Breath* **16**, 1255-1265.

Dong JY, Zhang YH & Qin LQ. (2013). Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* **229**, 489-495.

Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS & Chan CT. (2012). Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* **27**, 1569-1573.

Elias RM, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, Spiller N & Bradley TD. (2013). Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* **28**, 937-944.

Ellis D. (2016). Pathophysiology, Evaluation, and Management of Edema in Childhood Nephrotic Syndrome. In *Front Pediatr* pp. 111.

Guyton AC HJ. (2015). In *Textbook of Medical Physiology*, 13th ed edn.

Hanly P. (2004). Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial* **17**, 109-114.

Hanly PJ & Pierratos A. (2001). Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med* **344**, 102-107.

Hayley AC, Williams LJ, Venugopal K, Kennedy GA, Berk M & Pasco JA. (2014). The relationships between insomnia, sleep apnoea and depression: Findings from the American National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Aust N Z J Psychiatry*.

Inoshita A, Kasai T, Takahashi M, Inoshita H, Kasagi S, Kawana F, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Narui K & Ikeda K. (2014). Craniofacial anatomical risk factors in men with obstructive sleep apnea and heart failure: a pilot study. *Sleep Breath* **18**, 439-445.

Karimi M, Hedner J, Lombardi C, McNicholas WT, Penzel T, Riha RL, Rodenstein D, Grote L & the Esada Study G. (2014). Driving habits and risk factors for traffic accidents among sleep apnea patients - a European multi-centre cohort study. *J Sleep Res*.

Kasai T. (2012). Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* **60**, 78-85.

Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE & Bradley TD. (2011). Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* **58**, 1970-1974.

Kasai T & Bradley TD. (2011). Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* **57**, 119-127.

Kasai T, Floras JS & Bradley TD. (2012a). Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* **126**, 1495-1510.

Kasai T, Motwani SS, Yumino D, Gabriel JM, Montemurro LT, Amirthalingam V, Floras JS & Bradley TD. (2013). Contrasting effects of lower body positive pressure on upper airways resistance and partial pressure of carbon dioxide in men with heart failure and obstructive or central sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* **61**, 1157-1166.

Kasai T, Motwani SS, Yumino D, Mak S, Newton GE & Bradley TD. (2012b). Differing relationship of nocturnal fluid shifts to sleep apnea in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail* **5**, 467-474.

Kurtzman NA. (2001). Nephritic edema. *Semin Nephrol* **21**, 257-261.

Lee JJ, Kim GS, Kim JA, Kim SJ, Kang JG, Kim GH & Jung HH. (2011). Improvement of sleep-related breathing disorder in patients with end-stage renal disease after kidney transplantation. *Clin Transplant* **25**, 126-130.

Levick JR & Michel CC. (2010). Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* **87**, 198-210.

Levy P, Tamisier R, Arnaud C, Monneret D, Baguet JP, Stanke-Labesque F, Dematteis M, Godin-Ribuot D, Ribuot C & Pepin JL. (2012). Sleep deprivation, sleep apnea and cardiovascular diseases. *Front Biosci (Elite Ed)* **4**, 2007-2021.

Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD & Bradley TD. (2002). Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J* **19**, 37-40.

Lyons OD, Chan CT, Elias RM & Bradley TD. (2014). Relationship of left atrial size to obstructive sleep apnea severity in end-stage renal disease. *Sleep Med*.

Lyons OD, Chan CT, Yadollahi A & Bradley TD. (2015). Effect of ultrafiltration on sleep apnea and sleep structure in patients with end-stage renal disease. *Am J Respir Crit Care Med* **191**, 1287-1294.

Masuda T, Murata M, Honma S, Iwazu Y, Sasaki N, Ogura M, Onishi A, Ando Y, Muto S, Shimada K, Kario K, Kusano E & Asano Y. (2011). Sleep-disordered breathing predicts cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **26**, 2289-2295.

McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N & Anderson CS. (2016). CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*.

Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M & Gigli GL. (2006). Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* **21**, 184-190.

Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R & Bradley TD. (1993). Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* **148**, 330-338.

Owada T, Yoshihisa A, Yamauchi H, Iwaya S, Suzuki S, Yamaki T, Sugimoto K, Kunii H, Nakazato K, Suzuki H, Saitoh S & Takeishi Y. (2013). Adaptive servoventilation improves cardiorenal function and prognosis in heart failure patients with chronic kidney disease and sleep-disordered breathing. *J Card Fail* **19**, 225-232.

Palmer BF & Alpern RJ. (1997). Pathogenesis of edema formation in the nephrotic syndrome. *Kidney Int Suppl* **59**, S21-27.

Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD & Lorenzi-Filho G. (2011). Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension* **58**, 811-817.

Pressman MR, Benz RL, Schleifer CR & Peterson DD. (1993). Sleep disordered breathing in ESRD: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* **43**, 1134-1139.

Redeker NS & Hilkert R. (2005). Sleep and quality of life in stable heart failure. *J Card Fail* **11**, 700-704.

Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Parthasarthy S, Somers VK, Strohl KP, Sulit LG, Gozal D, Wise MS & Quan SF. (2007). The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med* **3**, 169-200.

Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD & Similowski T. (2011a). Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* **175**, 390-393.

Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD & Similowski T. (2011b). Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med* **184**, 1062-1066.

Rodrigues CJ, Marson O, Togeiro SM, Tufik S, Ribeiro AB & Tavares A. (2010). Sleep-disordered breathing changes after kidney transplantation: a polysomnographic study. *Nephrol Dial Transplant* **25**, 2011-2015.

Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB & Unruh ML. (2011). Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* **6**, 986-994.

Santos RS, Motwani SS & Elias RM. (2016). Chronic Kidney Disease and Sleeping Disordered Breathing (SDB). *Curr Hypertens Rev* **12**, 43-47.

Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC & Weaver TE. (2011). A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* **15**, 343-356.

Schober OH, Meyer GJ, Bossaller C, Creutzig H, Lichtlen PR & Hundeshagen H. (1985). Quantitative determination of regional extravascular lung water and regional blood volume in congestive heart failure. *Eur J Nucl Med* **10**, 17-24.

Schrier RW. (2006). Water and sodium retention in edematous disorders: role of vasopressin and aldosterone. *Am J Med* **119**, S47-53.

Schrier RW, Gurevich AK & Cadnapaphornchai MA. (2001). Pathogenesis and management of sodium and water retention in cardiac failure and cirrhosis. *Semin Nephrol* **21**, 157-172.

Silva B, Santos, RSS, Drager, LF, Coelho, FM, Elias, RM. (2016). Compression Stockings Improve Sleep Apnea in Hemodialysis Patients. *J Am Soc Nephrol* **27**, 592A.

Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH & Naughton MT. (2000). Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* **162**, 2194-2200.

Soll BA, Yeo KK, Davis JW, Seto TB, Schatz IJ & Shen EN. (2009). The effect of posture on Cheyne-Stokes respirations and hemodynamics in patients with heart failure. *Sleep* **32**, 1499-1506.

Tang SC & Lai KN. (2009). Sleep disturbances and sleep apnea in patients on chronic peritoneal dialysis. *J Nephrol* **22**, 318-325.

Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS & Lai KN. (2006). Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cycler-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* **17**, 2607-2616.

Tang SC, Lam B, Lam JC, Chan CK, Chow CC, Ho YW, Ip MS & Lai KN. (2012). Impact of nephrotic edema of the lower limbs on obstructive sleep apnea: gathering a unifying concept for the pathogenetic role of nocturnal rostral fluid shift. *Nephrol Dial Transplant* **27**, 2788-2794.

Tang SC, Lam B, Yao TJ, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS & Lai KN. (2010). Sleep apnea is a novel risk predictor of cardiovascular morbidity and death in patients receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* **77**, 1031-1038.

Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS & Bradley TD. (1997). Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 1549-1555.

Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., Krieger EM, Barretto AC, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G & Negrao CE. (2009). Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* **32**, 637-647.

White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM & Bradley TD. (2015). Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* **16**, 258-264.

Woodcock TE & Woodcock TM. (2012). Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* **108**, 384-394.

Xu J, Yoon IY & Chin HJ. (2016). The effect of sleep apnea on all-cause mortality in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Sleep Med* **27-28**, 32-38.

Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T & Bradley TD. (2014). A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. *Sleep* **37**, 1699-1705.

Yamamoto U, Mohri M, Shimada K, Origuchi H, Miyata K, Ito K, Abe K & Yamamoto H. (2007). Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* **13**, 825-829.

Yogasundaram H & Oudit GY. (2015). Increased Mortality Associated With Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure Patients With Central Sleep Apnea in the Halted SERVE-HF Trial. *Can J Cardiol* **31**, 1202-1203.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S & Badr S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* **328**, 1230-1235.

Yumino D & Bradley TD. (2008). Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* **5**, 226-236.

Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S & Bradley TD. (2010). Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of

Tang SC, Lam B, Yao TJ, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS & Lai KN. (2010). Sleep apnea is a novel risk predictor of cardiovascular morbidity and death in patients receiving peritoneal dialysis. *Kidney Int* **77**, 1031-1038.

Tkacova R, Hall MJ, Liu PP, Fitzgerald FS & Bradley TD. (1997). Left ventricular volume in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep. *Am J Respir Crit Care Med* **156**, 1549-1555.

Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., Krieger EM, Barretto AC, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G & Negrao CE. (2009). Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* **32**, 637-647.

White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM & Bradley TD. (2015). Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med* **16**, 258-264.

Woodcock TE & Woodcock TM. (2012). Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* **108**, 384-394.

Xu J, Yoon IY & Chin HJ. (2016). The effect of sleep apnea on all-cause mortality in nondialyzed chronic kidney disease patients. *Sleep Med* **27-28**, 32-38.

Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T & Bradley TD. (2014). A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. *Sleep* **37**, 1699-1705.

Yamamoto U, Mohri M, Shimada K, Origuchi H, Miyata K, Ito K, Abe K & Yamamoto H. (2007). Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* **13**, 825-829.

Yogasundaram H & Oudit GY. (2015). Increased Mortality Associated With Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure Patients With Central Sleep Apnea in the Halted SERVE-HF Trial. *Can J Cardiol* **31**, 1202-1203.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S & Badr S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* **328**, 1230-1235.

Yumino D & Bradley TD. (2008). Central sleep apnea and Cheyne-Stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* **5**, 226-236.

Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S & Bradley TD. (2010). Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of

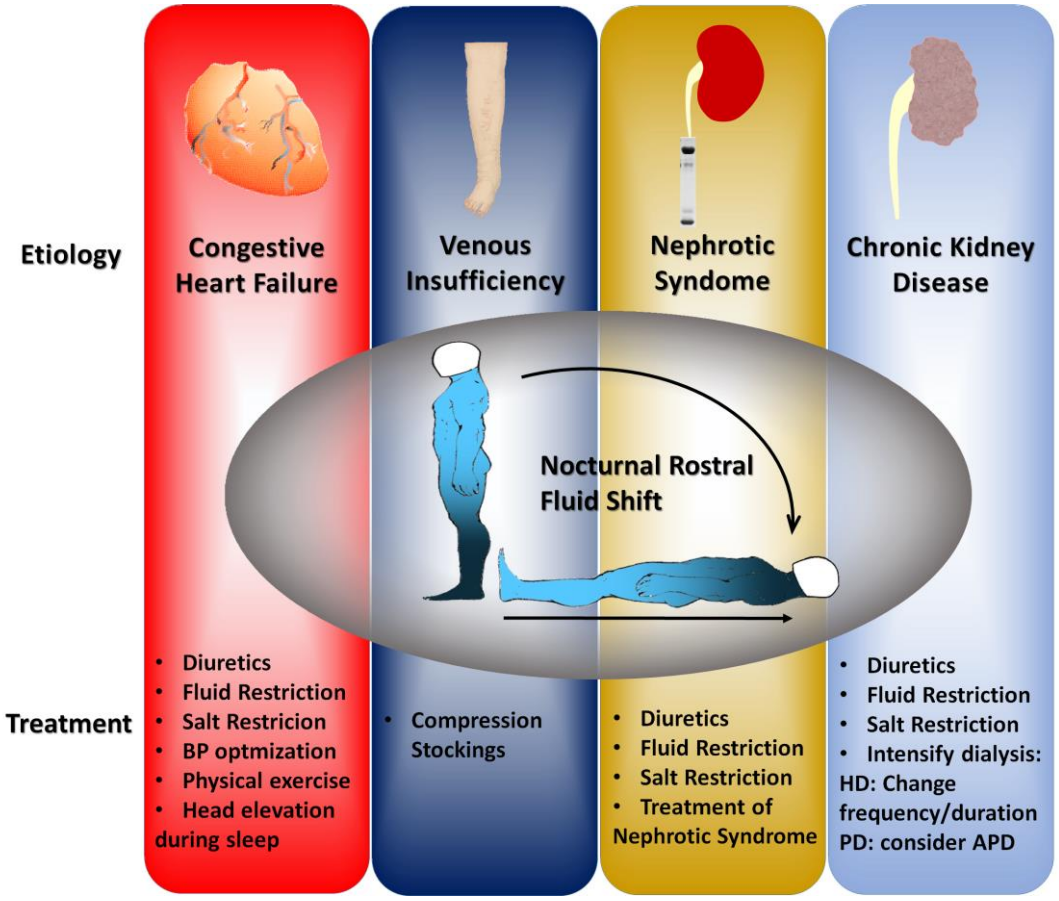



**Figure 1.**

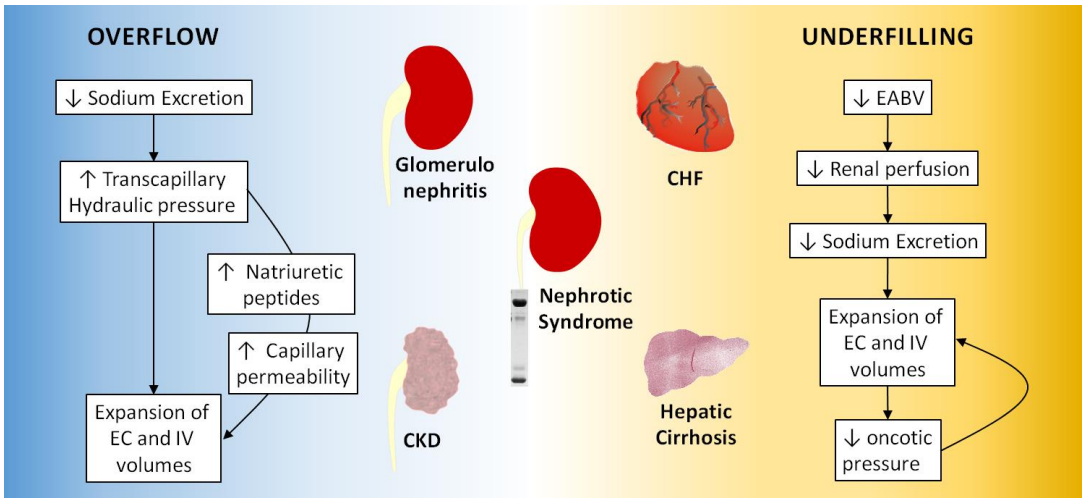



**Figure 2.**