

**GIOVANI FARIAS LIMA**

**Efeito agudo da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no peso em  
pacientes com apneia obstrutiva do sono**

**Versão corrigida**

(A versão original se encontra disponível na Biblioteca do Programa de Pós-graduação em Ciências da Respiração e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP)

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

Programa de pós-graduação em Pneumologia  
Orientador: Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta

**São Paulo**

**2023**

**GIOVANI FARIAS LIMA**

**Efeito agudo da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no peso em  
pacientes com apneia obstrutiva do sono**

**Versão corrigida**

(A versão original se encontra disponível na Biblioteca do Programa de Pós-graduação em Ciências da Respiração e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP)

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

Programa de pós-graduação em Pneumologia  
Orientador: Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta

**São Paulo**

**2023**

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

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

©reprodução autorizada pelo autor

Lima, Giovani Farias

Efeito agudo da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no peso em pacientes com apneia obstrutiva do sono / Giovani Farias Lima. -- São Paulo, 2023.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Ciências da Respiração. Área de concentração: Pneumologia.  
Orientador: Pedro Rodrigues Genta

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono 2.Pressão positiva contínua nas vias aéreas 3.Peso corporal 4.Água corporal 5.Líquido extracelular 6.Ensaio clínico controlado randomizado

USP/FM/DBD-463/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus pais (Firmina e Gilvam), à minha querida tia Nelcy, aos meus irmãos (Tamires e Gilvam Jr.) e meus sobrinhos (João Marcelo, Maria Luiza e Bernardo).  
Sem vocês seria impossível chegar até aqui.

## AGRADECIMENTOS

Primeiramente, a **Deus e a espiritualidade**, por serem minha fortaleza e por estarem sempre me guiando e iluminando meus passos.

Aos meus pais, **Firmina e Gilvam**. Exemplos de humildade, esforço e honestidade. Muito obrigado por acreditarem em mim e por me apoiarem durante toda essa jornada acadêmica.

À minha tia **Nelcy**, pelo suporte e carinho incondicional.

Aos meus Irmãos e cunhados, **Tamires e Gilvam Jr**, pelo apoio incondicional e estímulo a vencer os desafios.

Aos meus cunhados, **Keginaldo Batista e Arthur Lira**, pelo apoio incondicional.

Aos meus Sobrinhos, **João Marcelo, Maria Luiza e Bernardo**, pelo carinho e amor incondicional.

Ao meu companheiro, melhor amigo **Gustavo Pinheiro** por todo amor e apoio nessa etapa.

Aos meus tios **Filomena, Vanda, Conceição, Remédios, Marcela, Lilia, Carmen, Francisco e Marcelo** pelo carinho e apoio durante toda minha vida.

A todos os demais familiares, em especial **Thalitta Damasceno, Jaqueline Vieira, Thaiane Moura e Thais Moura**, pelo apoio em cada fase da minha trajetória. Muito obrigado por tudo.

Ao meu querido orientador, **Prof. Dr. Pedro Genta**, por todos os ensinamentos, trocas, confiança e acolhimento.

Aos professores **Dr. Geraldo Lorenzi Filho e Dr. Luciano F. Drager**, obrigado pela disponibilidade e pelas valiosas contribuições e considerações essenciais para o desenvolvimento desta pesquisa.

Às Professoras **Dr<sup>a</sup>. Rosilene Mota e Dr<sup>a</sup>. Juliana Carvalho** pelas contribuições importantes no exame de qualificação.

Aos técnicos de polissonografia **Paulo Henrique Fernandes e Fabiana Moura** e a secretária **Vanderléa (Vandinha)**, por toda ajuda e apoio durante esta jornada.

A **Ewellin, Ana, Renata, Rose e Edna** do Laboratório clínico- setor hemostasia, por toda disponibilidade e carinho.

Aos amigos do Laboratório do Sono do InCor, **Sara Herculano, Sara Giampá, Mariana Fernandes, Bianca Garcia, Ivana Rosanelli, Marcela Yanagimori, Jeane Andrade, Fernanda Cruz, George Pinheiro, Erika Matsumura, Aline Brunacci, Mayara Cabrini, Kelly Gobbo, Gustavo Grad, Viviane Passini, Alexandre Annibale, Daniel Queiroz, Sofia Furlan e Carlos**. Vocês tornaram essa jornada mais leve.

Aos **residentes** de Medicina do Sono e **pós-graduandos** que passaram pelo Laboratório do Sono do InCor ao longo desses anos. Muito obrigado pelas valiosas contribuições.

A todos os meus amigos: **Arthur Lira, Tayane Sampaio, Sheila Sampaio, Wilza Paz, Wilziane Gomes, Gênêsis Marques, Larissa Brito, Vanessa Ferracini, Artemio Ayala, Cecília Melo, Camila Souza, Jaíne Silva, Marie Martos e Fernanda Lacerda** muito obrigado pela amizade, carinho e por todo apoio.

A todos os **pacientes** que aceitaram de forma voluntária a participar desta pesquisa. Obrigado pela disponibilidade e confiança.

À **CAPES/ CNPq** pela concessão da bolsa de estudos e pelo apoio durante o projeto.

À **FAPESP** e ao **Grupo Fleury** pelo apoio financeiro para execução do projeto.

À **Coordenação de Pós-Graduação - InCor**, pela disponibilidade e auxílio ao longo desses anos.

Por fim, a todos que, direta ou indiretamente, contribuíram para a concretização dessa importante etapa da minha vida.

*“Alguns dos mais importantes aprendizados de sua vida virão com os seus erros... Saiba enxergar as lições a partir dos seus fracassos e continue seguindo o seu caminho!”*

(Steve Jobs)

## NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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 ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS .....	x
LISTA DE FIGURAS .....	xii
LISTA DE TABELAS .....	xiii
1. Introdução.....	1
1.1. Apneia Obstrutiva Do Sono.....	1
1.2. Fisiopatologia.....	1
1.3. Diagnóstico .....	3
1.4. Epidemiologia da AOS.....	5
1.5. Tratamento.....	6
1.6. Peso e CPAP .....	6
1.6.1. Perda de peso.....	6
1.6.2. Ganho de Peso .....	7
1.7. Retenção Hídrica e CPAP.....	9
2. Justificativa .....	13
3. Objetivos.....	14
3.1. Objetivos Primários.....	14
3.2. Objetivos Secundários .....	14
4. Métodos.....	15
4.1. Desenho do Estudo.....	15
4.2. Protocolo do Estudo.....	15
4.3. Randomização .....	16
5. Procedimentos.....	16
5.1. Ficha Clínica .....	16
5.2. Medidas Antropométricas .....	17
5.3. Volume urinário noturno.....	17
5.4. Análise da composição corporal por meio da bioimpedância .....	17
5.5. Polissonografia .....	18
5.6. Exames Laboratoriais .....	19
5.7. Questionários.....	19
6. Análise Estatística .....	20
7. Resultados.....	21
8. Discussão .....	36
9. Conclusão.....	41
10. Anexos.....	42

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.....	42
ANEXO B – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	43
ANEXO C – Escala de Sonolência de <i>Epworth</i> .....	47
ANEXO D – Questionário N-QoL .....	48
.....	49
11. Referências Bibliográficas .....	50

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<b>AASM</b>	Academia Americana de Medicina do Sono (do inglês “American Academy of Sleep Medicine”)
<b>ADH</b>	Hormônio antidiurético
<b>ANP</b>	Peptídeo natriurético atrial
<b>AOS</b>	Apneia obstrutiva do sono
<b>AVC</b>	Acidente vascular cerebral
<b>BNP</b>	Peptídeo natriurético do tipo B
<b>CAAE</b>	Certificado de apresentação para apreciação ética
<b>CAPPesq</b>	Comissão de análise de projeto de pesquisa
<b>CP</b>	Circunferência de pescoço
<b>CPAP</b>	Pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (do inglês “ <i>continuous positive airway pressure</i> ”)
<b>DEXA</b>	Densitometria de corpo total
<b>EDTA</b>	Etilenodiaminotetracético
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>EMG</b>	Eletromiograma
<b>ESE</b>	Escala de sonolência de Epworth
<b>GH</b>	Hormônio do crescimento
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
<b>IAH</b>	Índice de apneia e hipopneia
<b>IGF-1</b>	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal
<b>MMII</b>	Membros Inferiores
<b>MTM</b>	Média de tempo móvel
<b>N-QoI</b>	Questionário de noctúria e qualidade de vida
<b>PEEP</b>	Pressão positiva expiratória final
<b>PSG</b>	Polissonografia
<b>TCLE</b>	Termo de consentimento livre e esclarecido

<b>TMB</b>	Taxa metabólica basal
<b>VAS</b>	Via Aérea Superior
<b>%</b>	Porcentagem
<b>&lt;</b>	Menor que
<b>=</b>	Igual
<b>&gt;</b>	Maior que
<b>≤</b>	Menor igual
<b>≥</b>	Maior igual
<b>cm</b>	Centímetro
<b>cmH2O</b>	Centímetros de Água
<b>h</b>	Hora
<b>hs</b>	Horas
<b>Kg</b>	Quilograma
<b>kg/m<sup>2</sup></b>	Quilograma por metro quadrado
<b>L</b>	Litro
<b>mL</b>	Mililitro
<b>mOsm/kg</b>	Miliosmol por quilograma
<b>N°</b>	Número
<b>°C</b>	Graus Celsius
<b>pg/ml</b>	Picograma por mililitro
<b>vs</b>	Versus
<b>x<sup>2</sup></b>	Qui-quadrado

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figure 1</b> Endótipos da AOS. A anatomia da via aérea superior é o endótipo mais importante pois é o que predomina na maioria dos pacientes e pode ser determinado pela colapsabilidade da faringe. O limiar de despertar, instabilidade do controle ventilatório e a ineficiência dos músculos dilatadores das VAS são os principais endótipos não-anatômicos. ....	2
<b>Figure 2</b> Modelo de composição corporal de 5 compartimentos em um adulto saudável.....	8
<b>Figure 3</b> Mecanismo pelo qual o CPAP pode levar ao acúmulo de líquido. ....	12
<b>Figure 4</b> Desenho experimental do estudo.....	16
<b>Figure 5</b> Figura demonstrativa do aparelho utilizado para realização da bioimpedância elétrica, com o posicionamento do paciente e dos eletrodos. ....	18
<b>Figure 6</b> Fluxograma dos pacientes. ....	21
<b>Figure 7</b> Diferença de peso matinal entre os grupos. ....	25
<b>Figure 8</b> Associação entre osmolalidade urinária na etapa 2 e diferença de peso matinal entre as etapas do estudo. ....	32
<b>Figure 9</b> Associação entre volume urinário na etapa 2 e diferença de peso matinal entre as etapas do estudo.....	32
<b>Figure 10</b> Associação entre nº de episódios de noctúria na etapa 2 e diferença de peso matinal entre as etapas do estudo.....	33
<b>Figure 11</b> Associação entre a diferença de peso matinal e nº de episódios de noctúria entre as etapas do estudo.....	33
<b>Figure 12</b> . Associação entre a diferença do peso matinal e água extracelular com 15 (Painel A) e 30 minutos (Painel B) de repouso em posição supina entre as etapas do estudo. ....	34
<b>Figure 13</b> Associação entre a diferença do peso matinal e água em MMII com 15 (Painel A) e 30 minutos (Painel B) de repouso em posição supina entre as etapas do estudo. ....	34
<b>Figure 14</b> Associação entre a diferença do peso matinal e água corporal total com 15 (Painel A) e 30 minutos (Painel B) de repouso em posição supina entre as etapas do estudo. ....	35

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Classificação de Polissonografia. ....	4
<b>Tabela 2</b> - Estudos populacionais sobre prevalência de AOS na população adulta. ..	5
<b>Tabela 3</b> - Características basais da população estudada de acordo com o grupo. ..	22
<b>Tabela 4</b> - Variáveis antropométricas e de bioimpedância elétrica em cada momento de acordo com o grupo. ....	24
<b>Tabela 5</b> - Medidas de líquidos corporais estimados por bioimpedância elétrica após 15 e 30 minutos de repouso em posição supina de acordo com o grupo. ....	27
<b>Tabela 6</b> - Volume urinário, osmolalidade urinária, número de episódios de noctúria e exames laboratoriais. ....	28
<b>Tabela 7</b> - Correlação do IAH com variação de circunferência cervical, panturrilhas e água em membros inferiores. ....	30
<b>Tabela 8</b> - Correlações da variação de peso matinal com volume urinário, osmolalidade urinária, noctúria e dados da Bioimpedância elétrica entre as etapas do estudo. ....	31

## RESUMO

Lima GF. Efeito agudo da pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) no peso em pacientes com apneia obstrutiva do sono [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

**INTRODUÇÃO:** Estudos recentes demonstraram que o CPAP para o tratamento da apneia obstrutiva do sono (AOS) leva a ganho de peso modesto, em períodos que variaram de 1 semana a 6 meses. No entanto, os mecanismos pelos quais o CPAP leva a ganho de peso não são claros. O acúmulo de líquido é um efeito bem conhecido da ventilação com pressão positiva. Um estudo recente mostrou que o ganho de peso após uma semana de CPAP se deveu a acúmulo de líquido. Nossa hipótese foi que o acúmulo de líquido e conseqüente ganho de peso ocorre durante a primeira noite de tratamento com CPAP. **MÉTODOS:** Pacientes com diagnóstico de AOS grave (índice de apneia e hipopneia (IAH)  $\geq 30$  eventos/h) sem tratamento prévio foram recrutados para um estudo randomizado e controlado. O estudo foi realizado em duas noites consecutivas. Na primeira noite, os participantes foram submetidos a uma polissonografia (PSG) basal. Na noite seguinte, os participantes foram randomizados para dois grupos: controle (PSG basal repetida) e CPAP (titulação da pressão de CPAP). Medidas antropométricas e composição corporal (bioimpedância elétrica) foram avaliadas duas vezes durante cada etapa do estudo, antes de dormir e ao acordar. O volume urinário noturno e a osmolalidade urinária foram determinados na urina coletada durante o período da PSG. Hormônio antidiurético (ADH) e Peptídeo Natriurético tipo B (BNP) foram determinados através de amostra de plasma de manhã, ao término da PSG. O desfecho primário foi o efeito do CPAP na variação de peso e diurese entre as etapas do estudo. O efeito do CPAP no número de episódios de noctúria, osmolalidade urinária, BNP e ADH constituíram os desfechos secundários. **RESULTADOS:** Trinta e oito pacientes (60% homens; idade:  $54 \pm 9$  anos; índice de massa corporal (IMC):  $40,0 \pm 5,7$  kg/m<sup>2</sup>; IAH:  $71,3 \pm 24,5$  eventos/h; Escala de Sonolência de *Epworth*:  $14 \pm 6$ ) completaram o estudo (n=19 em cada grupo). A variação do peso entre a primeira e a segunda manhã no grupo controle e CPAP foi de  $-0,30 \pm 0,46$  kg vs.  $0,37 \pm 0,55$ , respectivamente ( $P < 0,001$ ). A variação do volume urinário entre a primeira e segunda noite no grupo controle e CPAP foi de  $42 \pm 252$  vs.  $-269 \pm 228$  ml, respectivamente ( $P = 0,087$ ). A variação da osmolalidade urinária entre a primeira e segunda noite no grupo controle e CPAP foi de  $-52 \pm 191$  vs.  $117 \pm 118$  mOsm/kg, respectivamente ( $P = 0,005$ ). A variação do número de episódios de noctúria entre a primeira e segunda noites nos grupos controle e CPAP foi de 0 [-1 a 0] vs. 0 [0 a 1] episódios, respectivamente ( $P = 0,007$ ). A pressão média do CPAP foi de  $8 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O. Não foram observadas alterações significativas entre os grupos quanto a composição corporal, ADH e BNP. Foi observada associação entre a variação de peso entre a primeira e a segunda manhãs e a variação do número de episódios de noctúria ( $R = -0,402$ ;  $P = 0,012$ ). Também se observou correlação entre a variação de peso com a variação de água extracelular ( $R = 0,322$ ;  $P = 0,049$ ) e com a variação da água de membros inferiores ( $R = 0,416$ ;  $P = 0,009$ ) entre a primeira e segunda manhãs. O volume urinário na segunda noite correlacionou-se ainda com a variação de peso entre a primeira e segunda manhãs ( $R = -0,476$ ;  $P = 0,002$ ). **CONCLUSÕES:** O tratamento com CPAP para tratamento da AOS grave levou ao ganho de peso durante apenas uma noite através de acúmulo de líquido.

**Descritores:** Apneia obstrutiva do sono, Pressão positiva contínua nas vias aéreas, Peso corporal, Água corporal, Líquido extracelular, Ensaio clínico controlado randomizado.

## ABSTRACT

Lima GF. Acute effect of continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in patients with obstructive sleep apnea. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2023.

**BACKGROUND:** Recent studies have demonstrated that obstructive sleep apnea (OSA) treatment with CPAP leads to modest weight gain, over periods that ranged from 1 week to 6 months. However, the mechanisms by which CPAP leads to weight gain are unclear. Fluid accumulation is a well-known effect of positive pressure ventilation. A recent study showed that weight gain after a week of CPAP was due to fluid accumulation. Our hypothesis was that fluid accumulation and consequent weight gain occurs during the first night of CPAP treatment. **METHODS:** Patients diagnosed with severe OSA (apnea hypopnea index (AHI)  $\geq 30$  events/h) without prior treatment were recruited into a randomized, controlled study. The study was carried out on two consecutive nights. During the first night, participants underwent a baseline polysomnography (PSG). During the second night, participants were randomized to two groups: control (repeat baseline PSG) and CPAP (CPAP titration). Anthropometric measurements and body composition (bioelectrical impedance) were assessed twice during each stage of the study, before going to sleep and upon waking up. Nocturnal urinary volume and urinary osmolality were determined in urine collected during the PSG period. Antidiuretic hormone (ADH) and B-type natriuretic peptide (BNP) were determined through a plasma sample in the morning, after PSG. The primary outcome was the effect of CPAP on body-weight variation and diuresis between the two study visits. The effect of CPAP on the number of episodes of nocturia, urinary osmolality, BNP and ADH constituted the secondary outcomes. **RESULTS:** Thirty-eight patients (60% men; age:  $54 \pm 9$  years; body mass index (BMI):  $40.0 \pm 5.7$  kg/m<sup>2</sup>; AHI:  $71.3 \pm 24.5$  events/h; Epworth Sleepiness Scale:  $14 \pm 6$ ) completed the study ( $n=19$  in each group). The body-weight variation between the first and second mornings in the control and CPAP group was  $-0.30 \pm 0.46$  kg vs.  $0.37 \pm 0.55$ , respectively ( $P < 0.001$ ). The variation in urinary volume between the first and second nights in the control and CPAP group was  $42 \pm 252$  vs.  $-269 \pm 228$  ml, respectively ( $P = 0.087$ ). The variation in urinary osmolality between the first and second night in the control and CPAP group was  $-52 \pm 191$  vs.  $117 \pm 118$  mOsm/kg, respectively ( $P = 0.005$ ). The change in the number of nocturia episodes between the first and second nights in the control and CPAP groups was 0 [-1 to 0] vs. 0 [0 to 1] episodes, respectively ( $P = 0.007$ ). The average CPAP pressure was  $8 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O. No significant changes were observed between the groups on body composition, ADH and BNP. An association was observed between body-weight variation between the first and second mornings and episodes of nocturia ( $R = -0.402$ ;  $P = 0.012$ ). Body weight change was associated with extracellular water change ( $R = 0.322$ ;  $P = 0.049$ ), and lower limb water change ( $R = 0.416$ ;  $P = 0.009$ ) between the first and second mornings. The urinary volume during the second night was also correlated with the change in body weight between the first and second mornings ( $R = -0.476$   $P = 0.002$ ). **CONCLUSIONS:** CPAP for the treatment of severe OSA led to weight gain during just one night through fluid accumulation.

**Descriptors:** Sleep apnea, Obstructive, Continuous positive airway pressure, Body weight, Body water, Extracellular fluid, Randomized controlled trial.

## **1. Introdução**

### **1.1. Apneia Obstrutiva Do Sono**

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pelo colapso recorrente parcial ou completo da faringe durante o sono <sup>(1)</sup>. O colapso parcial da faringe causa redução do fluxo aéreo (hipopneia) e o completo leva à apneia <sup>(2)</sup>. Ambos eventos promovem efeitos imediatos como dessaturação, despertar, oscilação da frequência cardíaca, da pressão intratorácica e da pressão arterial sistêmica <sup>(3)</sup>. As alterações fisiológicas agudas da AOS podem a longo prazo prejudicar a função cognitiva <sup>(4,5)</sup>, a qualidade de vida <sup>(6,7)</sup>, aumentar o risco de doenças cardiovasculares <sup>(3,8,9)</sup> e de morte <sup>(10,11)</sup>.

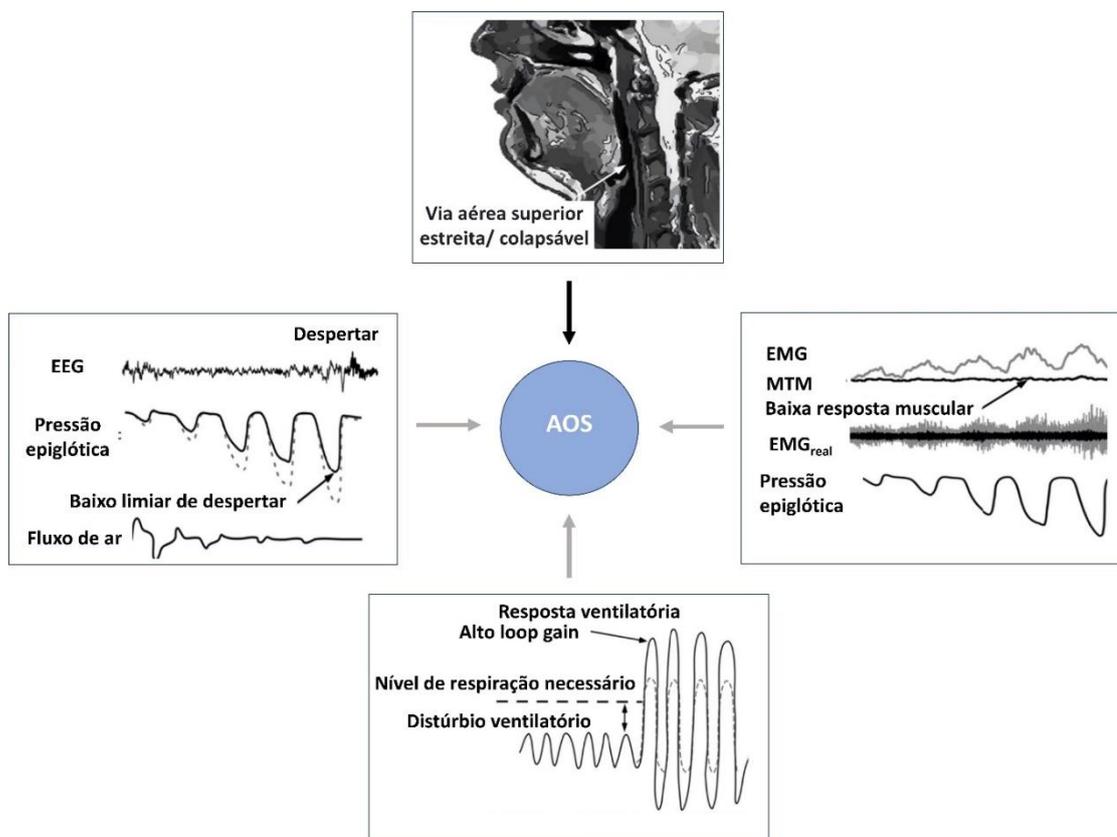
A intensidade dos sintomas da AOS varia entre os pacientes, de mínimos a intensos <sup>(12)</sup>. Os sinais e sintomas mais comuns da AOS podem ser divididos entre aqueles observados durante o sono e durante a vigília. O ronco, sono agitado, refluxo gastroesofágico <sup>(13)</sup>, a noctúria <sup>(14)</sup> e insônia podem ser encontrados durante o período do sono. O cansaço, sonolência excessiva <sup>(15)</sup>, cefaleia crônica matinal <sup>(16)</sup> podem ser observados durante o dia. O ronco é o sinal mais comum entre os pacientes com AOS, e pode ser observado na maioria dos pacientes <sup>(14,17)</sup>. Entretanto, o ronco não pode ser considerado um sintoma específico. Uma revisão sistemática, mostrou que o ronco não é capaz de discriminar entre aqueles com e sem AOS <sup>(18)</sup>. Nesta revisão sistemática, a respiração ofegante e o engasgo noturno foram os sinais mais específicos da AOS <sup>(18)</sup>. A sonolência excessiva diurna é reportada por 15% a 50% das pessoas identificadas com AOS <sup>(14,19)</sup>, demonstrando não ser um sintoma útil na identificação da maioria dos pacientes com AOS.

### **1.2. Fisiopatologia**

Em humanos, a via aérea superior (VAS) compartilha diferentes funções como fala, deglutição e respiração. Por não conter arcabouço ósseo, as estruturas da VAS são propensas ao colapso <sup>(20)</sup>. O termo endótipo é usado para descrever os diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese de uma doença e tem sido utilizado para descrever os distintos mecanismos fisiopatológicos envolvidos na AOS.

Quatro endótipos principais tem sido usado para descrever a fisiopatologia da AOS: anatômico (comprometimento da anatomia das VAS (estreitamento/colapso), baixo limiar de despertar, instabilidade do controle ventilatório, ineficiência dos músculos dilatadores das VAS <sup>(21,22)</sup> (Figura 1). A instabilidade do controle ventilatório pode levar ao esforço respiratório cíclico e respiração periódica. Esse esforço respiratório anormal pode produzir níveis variáveis de pressão intraluminal negativa e resposta compensatória inadequada dos músculos dilatadores, predispondo ao colapso das VAS. Os despertares breves seguidos das apneias causam aumento do esforço respiratório e mudanças na ventilação, resultando em flutuações nos níveis de PaO<sub>2</sub> e PaCO<sub>2</sub> e instabilidade dos centros de controle respiratório, perpetuando um padrão respiratório cíclico <sup>(23)</sup>.

**Figure 1** Endótipos da AOS. A anatomia da via aérea superior é o endótipo mais importante pois é o que predomina na maioria dos pacientes e pode ser determinado pela colapsabilidade da faringe. O limiar de despertar, instabilidade do controle ventilatório e a ineficiência dos músculos dilatadores das VAS são os principais endótipos não-anatômicos.



Legenda: EEG – eletroencefalograma; EMG – atividade eletromiográfica do genioglossos; MTM – média de tempo móvel (100 ms) do sinal EMG retificado.

Fonte: Adaptado Carberry, J. C., Amatoury, J., e Eckert, D. J. 2018.

Existe uma relação bidirecional entre AOS e obesidade <sup>(24)</sup>. Tanto a obesidade aumenta o risco de AOS, quanto a AOS parece facilitar o ganho de peso <sup>(25)</sup> e dificultar sua perda <sup>(25-27)</sup>. A obesidade é o principal fator de risco da AOS <sup>(21,28)</sup>. A deposição de tecido adiposo na região do pescoço, língua e paredes laterais da faringe leva ao aumento do volume destas estruturas levando a redução do lúmen e consequentemente o colapso das VAS <sup>(29-32)</sup>. A obesidade também pode diminuir o volume pulmonar e, consequentemente, reduzir a tração que a traqueia exerce sobre as paredes faríngeas, o que também pode aumentar sua colapsabilidade <sup>(33,34)</sup>, além de estar comumente associada a um aumento na circunferência de pescoço (CP). Valores aumentados da CP estão associados a um maior risco de AOS <sup>(35,36)</sup>. A CP se correlaciona com a circunferência da cintura, o IMC, a síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular <sup>(37)</sup>, sendo que os homens geralmente apresentam maior CP do que as mulheres <sup>(36,38)</sup>. O deslocamento noturno de fluido das pernas para o pescoço pode contribuir para o aumento do colapso das VAS <sup>(39)</sup>. A AOS tem sido associada a ganho de peso <sup>(25)</sup>. Por outro lado, a fragmentação do sono, sonolência excessiva diurna e sedentarismo comumente encontrados em pacientes com AOS podem contribuir com ganho de peso <sup>(24)</sup>.

Foi demonstrado que a hipóxia resulta na redução do gasto energético de repouso, que pode estar relacionado ao ganho de peso em pacientes com AOS <sup>(40)</sup>. No entanto, um estudo prévio mostrou que adultos obesos com sintomas sugestivos de AOS tiveram consumo de energia maior quando comparados com sujeitos assintomáticos, provavelmente devido ao aumento do trabalho respiratório associado ao colapso recorrente das vias aéreas superiores e ao aumento do esforço respiratório contra a obstrução das vias aéreas <sup>(41)</sup>. Em outro estudo, pacientes com diagnóstico recente de AOS relataram ganho de peso nos últimos meses antes do diagnóstico <sup>(25)</sup>. Além disso, a AOS pode estar associada a alterações nos níveis de leptina, grelina e orexina, consequentemente aumenta o apetite e ingestão calórica, agravando a obesidade <sup>(24)</sup>. A AOS também está associada ao aumento da atividade simpática, fragmentação do sono, sono ineficaz e resistência à insulina, podendo levar a diabetes e ao agravamento da obesidade <sup>(24)</sup>.

### **1.3. Diagnóstico**

Os questionários mais utilizados para triagem da AOS são: questionário de Berlim <sup>(42)</sup>, o questionário STOP-Bang <sup>(43)</sup> e o NoSAS escore <sup>(44)</sup>. Apresentam sensibilidade e especificidade razoáveis (73%-44%), (82%-40%), (70%-58%). Porém, sua acurácia não permite o diagnóstico definitivo da AOS, sendo necessária a realização de exame de polissonografia (PSG) para comprovação. A Escala de Sonolência Excessiva de Epworth <sup>(45)</sup> é amplamente utilizada para caracterizar o nível de sonolência excessiva diurna entre pacientes com AOS.

A PSG é o exame recomendado para o diagnóstico da AOS <sup>(14,46,47)</sup>, podendo ser classificada em 4 níveis, conforme o local de realização e o número de parâmetros avaliados (Tabela 1).

**Tabela 1** - Classificação de Polissonografia.

PSG Tipo 1	Exame com pelo menos 7 canais e supervisionado, realizado em laboratório do sono.
PSG Tipo 2	Pelo menos 7 canais, não supervisionado, em geral realizado em domicílio.
PSG Tipo 3	Exame simplificado, que contém apenas parâmetros respiratórios (oximetria, fluxo aéreo e cinta de movimento respiratório).
PSG Tipo 4	Exame simplificado, incluindo apenas um sensor, tipicamente a oximetria.

Legenda: PSG- Polissonografia.

A PSG Tipo 1 consiste em  $\geq 7$  canais incluindo eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma de mento, eletrocardiograma, fluxo aéreo por cânula nasal e termistor, cintas de esforço respiratório e oximetria de pulso. Pode incluir também eletromiograma tibial anterior e sensores de posição corporal. A PSG Tipo 1 permite informações detalhadas dos estágios de sono e das anormalidades respiratórias e é considerado padrão ouro para o diagnóstico e estratificação de gravidade da AOS <sup>(48,49)</sup>. A PSG Tipo 1 é realizado em ambiente dedicado e exige a presença de um técnico capacitado, apresenta custo elevado, além de não ser amplamente disponível <sup>(46,50)</sup>. A PSG tipo 2 permite a realização do exame em domicílio, trazendo mais conforto ao paciente. Porém, ainda exige a intervenção do técnico para a aplicação dos sensores. As PSG tipo 3 e 4 utilizam dispositivos simplificados que permitem a realização do exame e domicílio e dispensam a intervenção do técnico <sup>(46,48-50)</sup>.

As regras para a análise do exame de polissonografia são publicadas e revisadas pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) <sup>(51)</sup>. A gravidade da AOS é classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) definido pelo número total de eventos respiratórios dividido pelo tempo total de sono em horas. De acordo com a AASM, em indivíduos adultos, a classificação do IAH é de 5 a 15 eventos/h (AOS leve), de 15 a 30 eventos/h (AOS moderada) e acima de 30 eventos/h (AOS grave) <sup>(52)</sup>.

#### 1.4. Epidemiologia da AOS

A tabela 2 apresenta uma comparação entre alguns dos principais estudos epidemiológicos que avaliaram a prevalência da AOS em adultos. O enorme aumento da prevalência da AOS em menos de 2 décadas pode ser atribuída ao aumento da prevalência de obesidade e o envelhecimento da população <sup>(32)</sup> e às evoluções tecnológicas que aumentaram a capacidade de detecção dos eventos respiratórios. Destacam-se a sofisticação dos oxímetros e a incorporação da cânula de pressão nasal. O Brasil se encontra entre os 5 países com o maior número estimado de indivíduos com AOS sendo 49 milhões com IAH  $\geq$  5 eventos/h e 25 milhões com IAH  $\geq$  15 eventos/h <sup>(52)</sup>.

**Tabela 2** - Estudos populacionais sobre prevalência de AOS na população adulta.

Local	Wisconsin	Wisconsin	Brasil
Ano	1993	2013	2010
Nº de indivíduos	602	1520	1042
Idade (anos)	Entre 30 e 60	Entre 30 e 60	Entre 20 e 80
IAH $\geq$ 5 eventos/h	Homens: 24%	Homens: 34%	Homens: 53 %
	Mulheres: 9%	Mulheres: 17%	Mulheres: 69%
IAH $\geq$ 15 eventos/h	Homens: 9%	Homens: 13%	Homens: 25%
	Mulheres: 4%	Mulheres: 6%	Mulheres: 10%

Legenda: IAH- índice de Apneia e Hipopneia.

## 1.5. Tratamento

Existem vários métodos de tratamento da AOS incluindo uso de aparelho intraoral, medidas comportamentais e procedimentos cirúrgicos <sup>(53)</sup>. Entretanto o tratamento padrão ouro para a AOS é o uso do CPAP. O CPAP, por meio de uma máscara nasal ou oronasal, promove dilatação pneumática da faringe, evitando o colapso e normalizando o IAH em mais de 90% dos indivíduos <sup>(54)</sup>. O uso do CPAP é indicado para pacientes com IAH  $\geq$  15 eventos/h, assim como para aqueles indivíduos com IAH  $<$  15 eventos/h quando apresentam sintomas de sonolência diurna excessiva, distúrbio do humor, cognição prejudicada ou comorbidades, como insônia, hipertensão arterial sistêmica, doença cardíaca isquêmica ou histórico de acidente vascular cerebral (AVC) <sup>(54–56)</sup>.

O tratamento com CPAP leva à melhora importante de diversos desfechos clínicos, como função cognitiva, qualidade de vida, noctúria, vitalidade e sintomas da depressão. O CPAP pode promover redução da pressão arterial, do risco de infarto agudo do miocárdio e AVC, sonolência diurna excessiva, fadiga, acidentes automobilísticos e resistência à insulina. Contudo, o CPAP pode promover alguns efeitos colaterais como irritação cutânea, ressecamento orofaríngeo, congestão nasal, aerofagia, claustrofobia e vazamentos excessivo <sup>(55)</sup>.

## 1.6. Peso e CPAP

### 1.6.1. Perda de peso

A perda de peso é essencial no tratamento de pacientes com AOS com sobrepeso e obesos <sup>(57)</sup>. A perda de peso não melhora somente a gravidade da AOS, mas também tem impacto importante em diversas comorbidades que são comumente vistas em pacientes com AOS, como síndrome metabólica, diabetes e hipertensão <sup>(26)</sup>.

No passado, acreditava-se que o tratamento da AOS com CPAP levaria à perda de peso. O estudo mais citado que afirmava que o tratamento com CPAP levava à perda de peso comparou pacientes que aderiram ao tratamento com aqueles que não aderiram <sup>(58)</sup>. O grupo com boa adesão ao CPAP teve maior probabilidade de perder mais de 4,5 kg (arbitrariamente definido como perda de peso significativa) ao longo do estudo do que o grupo com baixa adesão. Não houve diferença entre os pesos

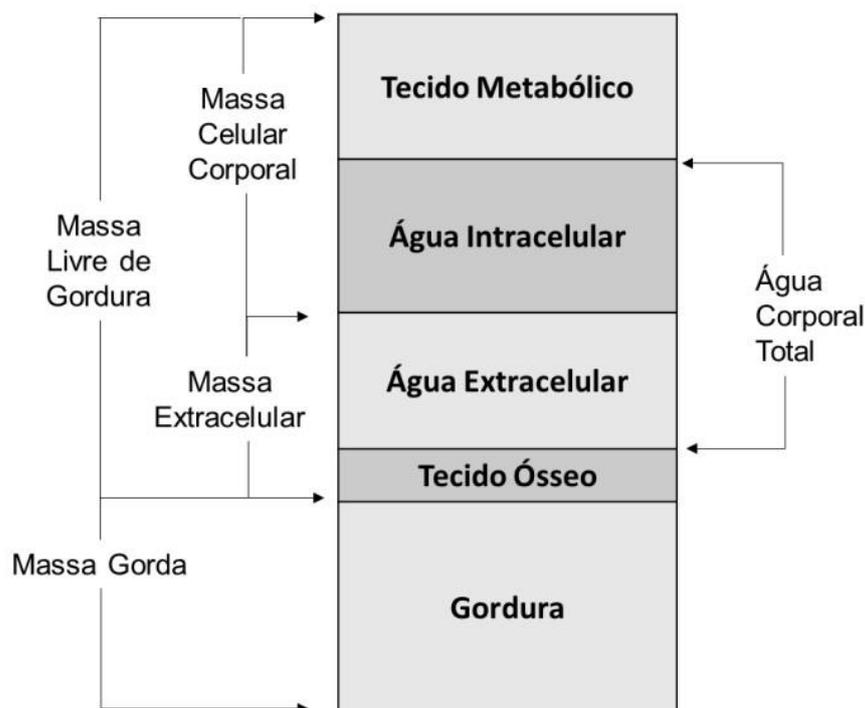
iniciais e de 3 meses em ambos os grupos <sup>(58)</sup>. Outro estudo avaliou o efeito do tratamento com CPAP sobre os níveis de acúmulo de gordura visceral em pacientes com AOS <sup>(59)</sup>. Houve redução significativa da gordura visceral e do peso após 6 meses de tratamento com CPAP <sup>(59)</sup>. Porém, estes resultados não foram replicados em estudos mais recentes <sup>(60,61)</sup>.

### **1.6.2. Ganho de Peso**

Evidências recentes têm mostrado consistentemente que o CPAP leva a um modesto ganho de peso em períodos que variaram de 1 semana a 6 meses <sup>(36,52-61)</sup>. O estudo Apples avaliou o efeito do CPAP em desfechos cognitivos. Neste estudo foi observado ganho estatisticamente significativo de peso após 6 meses no grupo de tratamento com CPAP. Uma meta-análise que inclui estudos randomizados que utilizaram CPAP, houve aumento de de peso após uma média de 3 meses de tratamento com CPAP <sup>(64)</sup>. Em outra meta-análise mais recente que avaliou o efeito do CPAP no IMC e adiposidade local em adultos com AOS, foi observado um aumento médio no IMC <sup>(62)</sup>. Portanto, ganho de peso e não perda, como se pensava anteriormente <sup>(58,59)</sup>, ocorre após o início do tratamento da AOS. No entanto, os mecanismos propostos são conflitantes. As hipóteses atuais incluem redução na taxa metabólica basal (TMB), aumento da ingestão calórica e aumento fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1). A redução da TMB se deveria à resolução da AOS e consequente diminuição do trabalho respiratório durante o sono <sup>(68)</sup>. O aumento de massa corporal magra <sup>(66,67,69)</sup> poderia ser consequência do aumento do IGF-1 <sup>(67)</sup>.

A composição corporal pode ser descrita em cinco compartimentos que divide a massa corporal total em água intra e extracelular, massa corporal gorda, massa mineral óssea e tecido metabólico <sup>(70)</sup> (Figura 2). Outra forma de divisão é em 2 compartimentos, o de massa livre de gordura e o de massa gorda. A massa livre de gordura contempla água intra e extra-celular, tecido ósseo e tecido metabólico. Cerca de 70% da massa corporal magra é composta de água <sup>(71)</sup>.

**Figure 2** Modelo de composição corporal de 5 compartimentos em um adulto saudável.



Fonte: Adaptado Wang et al. 1992

A melhora da sonolência diurna poderia levar a aumento da atividade física durante o tratamento com CPAP. Porém, a atividade física não aumentou espontaneamente após o início do tratamento com CPAP em um estudo randomizado que avaliou o efeito do CPAP em 36 pacientes <sup>(72)</sup>.

Alguns estudos avaliaram a evolução do peso e da composição corporal durante o uso de CPAP em períodos que variaram de 1 semana a 8 meses <sup>(61,66–68)</sup>. Munzer e colaboradores estudaram a composição corporal de pacientes com AOS através de densitometria de corpo total (DEXA) antes e após média de 5,9 meses de tratamento com CPAP <sup>(67)</sup>. Foi observado ganho médio de peso de 1,7Kg, sendo 1,6Kg de massa magra <sup>(67)</sup>. Shechter e colaboradores avaliaram a composição corporal através de pletismografia por deslocamento de ar em 12 pacientes com AOS antes e após tratamento com CPAP por 2 meses. Os autores mostraram ganho total de peso de 1,5Kg, tendo havido ganho de 2,4kg de massa magra e 1,0Kg de massa gorda <sup>(66)</sup>. Tachikawa et al avaliaram a composição corporal por bioimpedância elétrica em pacientes com AOS antes e após tratamento com CPAP por 3 meses. Foi observado ganho de 0,6Kg, sendo 0,5Kg de massa magra e 0,1Kg de massa gorda

(68). Esses estudos possuem diferentes métodos de avaliação corporal podendo explicar os resultados controversos.

O hormônio de crescimento (GH) é produzido no lobo anterior da hipófise, sua secreção ocorre em pulsos e é controlada pelo hipotálamo <sup>(73)</sup>. O GH é um dos principais precursores da produção do IGF-1, cuja síntese é também estimulada pelos hormônios tireoidianos e influenciada pelo estado nutricional, dentre outros fatores <sup>(74)</sup>. O IGF-1 é produzido predominantemente no fígado exercendo a função de um hormônio endócrino. A concentração sérica de IGF-1 é menor em indivíduos obesos <sup>(75)</sup> e em pacientes com AOS <sup>(76)</sup>. O IGF-1 estimula a síntese de proteínas e mantém a massa muscular. Alguns estudos mostraram que o tratamento com CPAP para pacientes com AOS promove aumento nos níveis de IGF-1 <sup>(67,68,77)</sup>. No entanto, o efeito do CPAP no IGF-1 depende do tempo e requer mais de 6 semanas para ocorrer mudanças <sup>(77)</sup>. O efeito do aumento do IGF-1 no ganho de peso e composição corporal é controverso. Hoyos e colaboradores avaliaram o efeito do tempo de uso do CPAP sobre o IGF-1. O aumento do IGF-1 em pacientes com AOS após o tratamento com CPAP provavelmente contribui para o ganho de peso e potencial aumento da massa magra <sup>(78)</sup>.

### **1.7.Retenção Hídrica e CPAP**

A retenção hídrica é um evento reconhecidamente causado por ventilação com pressão positiva e pressão positiva expiratória final (PEEP) <sup>(79,80)</sup>. O aumento da pressão intratorácica associada a ventilação com pressão positiva diminui o retorno venoso ao coração (pré-carga) e pode resultar em diminuição do débito cardíaco <sup>(81)</sup>. A pressão positiva comprime as estruturas do mediastino e a vasculatura pulmonar, podendo aumentar a pós-carga do ventrículo direito e reduzir o débito cardíaco e a perfusão renal, independentemente dos efeitos no retorno venoso <sup>(82,83)</sup>.

Em 1947, foi relatado pela primeira vez na literatura alterações na função renal humana relacionadas à ventilação com pressão positiva. Foi observado um declínio no fluxo sanguíneo renal, na taxa de filtração glomerular e na produção de urina <sup>(84)</sup>. Annat e colaboradores exploraram os principais mecanismos envolvidos na retenção de líquido provocada por ventilação mecânica com pressão positiva expiratória final (PEEP). Parâmetros hemodinâmicos, renais e hormonais foram medidos em sete

pacientes que estavam em ventilação mecânica. Foi observado que o uso da PEEP elevou significativamente a atividade da renina e o nível de aldosterona plasmática e ADH urinário. Os autores concluíram que o efeito antidiurético da PEEP a curto prazo se deveu principalmente a um comprometimento hemodinâmico da função renal. Os sistemas hormonais que auxiliam na retenção hídrica e de sódio também são estimulados e podem participar da retenção de líquidos durante um suporte respiratório mais prolongado com uso de PEEP <sup>(79)</sup>. A diminuição da pré-carga e/ou do débito cardíaco associados com um aumento nos níveis de PEEP podem resultar na ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, estimulação da liberação de ADH e diminuição do peptídeo natriurético atrial (ANP) resultando em retenção hídrica <sup>(80,85)</sup>. Outro estudo avaliou a influência da PEEP durante a ventilação mecânica nos níveis plasmáticos de ANP. Sete pacientes que sofriam de insuficiência respiratória aguda foram avaliados. Todos os níveis de ANP foram significativamente reduzidos quando uma PEEP de 15 cmH<sub>2</sub>O foi instaurada por um período de uma hora, quando comparados a ventilação mecânica sem o uso da PEEP. Durante o período de PEEP, o índice cardíaco, a depuração da creatinina, o fluxo urinário e a excreção urinária de sódio reduziram. Os autores sugeriram que uma possível causa para os achados seja consequência da redução do retorno venoso <sup>(80)</sup>. Em estudo publicado por Krieger e colaboradores, os níveis plasmáticos de ANP foram medidos em sete pacientes com AOS em três momentos diferentes, durante a vigília, durante o sono sem tratamento da AOS e durante o sono e tratamento com CPAP, em uma mesma noite de avaliação. Os níveis de ANP estavam aumentados durante o sono com AOS e reduziram após o início da terapia com CPAP <sup>(86)</sup>.

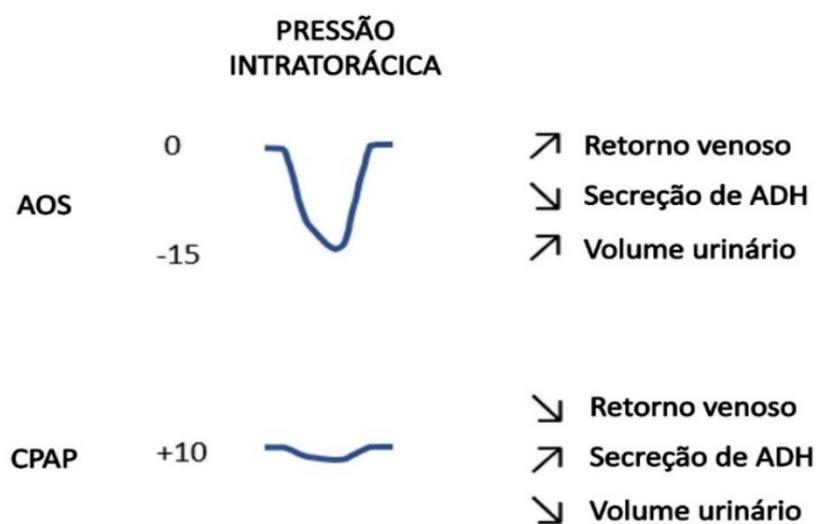
Alguns relatos de caso também mostraram uma importante retenção de líquido após o início do tratamento de AOS com CPAP <sup>(87,88)</sup>. Em um relato de caso, um paciente de 73 anos de idade diagnosticado com AOS (42 eventos/h) iniciou o tratamento com CPAP em 16 cmH<sub>2</sub>O. Antes da terapia, o paciente apresentava peso corporal de 75 kg, 175 cm de altura, circunferência abdominal de 91,4cm e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 73%. Após 3 dias de tratamento com CPAP, o peso corporal do paciente aumentou para 79,5 kg, a circunferência abdominal aumentou para 94 cm. O ecocardiograma evidenciou redução da fração de ejeção para 58%, além de edema de membros inferiores e dispneia. Após a interrupção do CPAP por quatro dias, o edema de membros inferiores e a circunferência abdominal voltaram

para os valores de pré-tratamento <sup>(88)</sup>. Foram também reportados quatro casos em que o tratamento com CPAP causou edema periférico em indivíduos com AOS <sup>(89)</sup>. Os pacientes que desenvolveram edema periférico sintomático ao iniciar o tratamento com CPAP para AOS foram identificados durante um período de 18 meses. Todos os quatro eram obesos, apresentavam sonolência diurna, ronco e noctúria. A pressão média de CPAP foi de 16cmH<sub>2</sub>O, assim como no relato de caso publicado por Choy <sup>(88)</sup>. Após um período médio de 4 semanas, foi observada redução dos episódios de noctúria. A adesão ao CPAP foi em média de 7,9 horas por noite. Houve um ganho de peso médio de 4,5 kg associado a edema periférico relatado pelos pacientes. O nível de CPAP foi reduzido para uma média de 10 cmH<sub>2</sub>O e após acompanhamento subsequente o edema periférico havia melhorado em 2 pacientes e foi eliminado nos outros 2 pacientes. Naqueles que ainda permaneceram com edema periférico, ainda que melhor, foram tratados com baixas dose de diurético apresentando melhora. Após um período médio de acompanhamento de 36 meses, todos os pacientes permaneceram bem sem recorrência de edema ou outro evento cardíaco <sup>(89)</sup>. A noctúria é um sintoma comum em pacientes com AOS <sup>(90)</sup>. É definida como despertar à noite para urinar, onde cada episódio de micção é precedido pelo retorno ao sono <sup>(91)</sup>. É mais clinicamente significativa se o paciente apresentar dois ou mais episódios durante à noite <sup>(92)</sup>. A prevalência aumenta com o aumento da idade <sup>(93)</sup>. Entre 18 a 49 anos, é um sintoma mais comum em mulheres; a proporção entre os sexos é revertida após os 60 anos de idade, com maior prevalência em homens <sup>(94)</sup>, Aproximadamente 50% dos adultos entre 50 e 79 anos têm noctúria <sup>(94)</sup>. A noctúria em pacientes com AOS se deve, ao menos parcialmente, à liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP), peptídeo natriurético cerebral (BNP) e natriurese em resposta às oscilações da pressão negativa intratorácica e aumento do retorno venoso causadas pelos eventos obstrutivos <sup>(86,95)</sup>. A noctúria melhora após o início do tratamento com CPAP em pacientes com AOS <sup>(96,97)</sup>.

Os efeitos hemodinâmicos da AOS e do CPAP são opostos. Enquanto os eventos respiratórios da AOS levam à negativação da pressão intratorácica, aumento do retorno venoso, supressão de ADH e aumento do volume urinário, o CPAP leva a aumento da pressão intratorácica e redução do retorno venoso e aumento do ADH, aumentando conseqüentemente o ADH e reduzindo o volume urinário (Figura 3). Posto isso, a retenção de líquido durante o tratamento CPAP pode ser um mecanismo

plausível para, pelo menos parcialmente, explicar por que pacientes com AOS ganham peso durante o tratamento <sup>(85)</sup>.

**Figure 3** Mecanismo pelo qual o CPAP pode levar ao acúmulo de líquido.



---

Legenda: ADH: hormônio antidiurético; AOS – apneia obstrutiva do sono; CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores.

## **2. Justificativa**

Este estudo foi proposto para avaliar o efeito de apenas uma noite de tratamento com o CPAP e seu papel na retenção hídrica associada ao ganho de peso. Este desenho permitiu avaliar com mais precisão o efeito da retenção hídrica induzida pelo CPAP, já que mudanças de gasto energético ou na ingestão calórica não influenciariam o peso numa janela de tempo tão curta.

### **3. Objetivos**

#### **3.1. Objetivos Primários**

Avaliar a mudança de peso e diurese com apenas uma noite de tratamento com CPAP em pacientes com AOS sem tratamento prévio. Hipotetizamos que uma noite de tratamento com CPAP promove aumento do peso corporal e redução da diurese em pacientes com AOS sem tratamento prévio.

#### **3.2. Objetivos Secundários**

Avaliar o efeito agudo do CPAP na osmolalidade urinária, BNP, ADH e composição corporal. Hipotetizamos que o CPAP leve ao aumento na osmolalidade urinária, da água corporal total, bem como nos níveis de hormônio antidiurético e redução nos níveis do hormônio peptídeo natriurético do tipo B no sangue.

## **4. Métodos**

### **4.1. Desenho do Estudo**

Trata-se de um estudo clínico, randomizado, submetido ao comitê de ética em pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) CAPPesq, tendo sido aprovado sob o CAAE: 53490016.7.0000.0068, número de parecer 5.775.938 (ANEXO A). O estudo foi registrado na plataforma de ensaios clínicos ClinicalTrials sob o número NCT05253963.

Participaram desse estudo pacientes com AOS, provenientes do ambulatório de distúrbios do sono da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de acordo com os critérios de inclusão descritos a seguir:

- Adultos com idade  $\geq 18$  anos;
- AOS grave (IAH  $\geq 30$  eventos /h);
- Sem tratamento prévio com CPAP.

Os critérios de exclusão adotados foram:

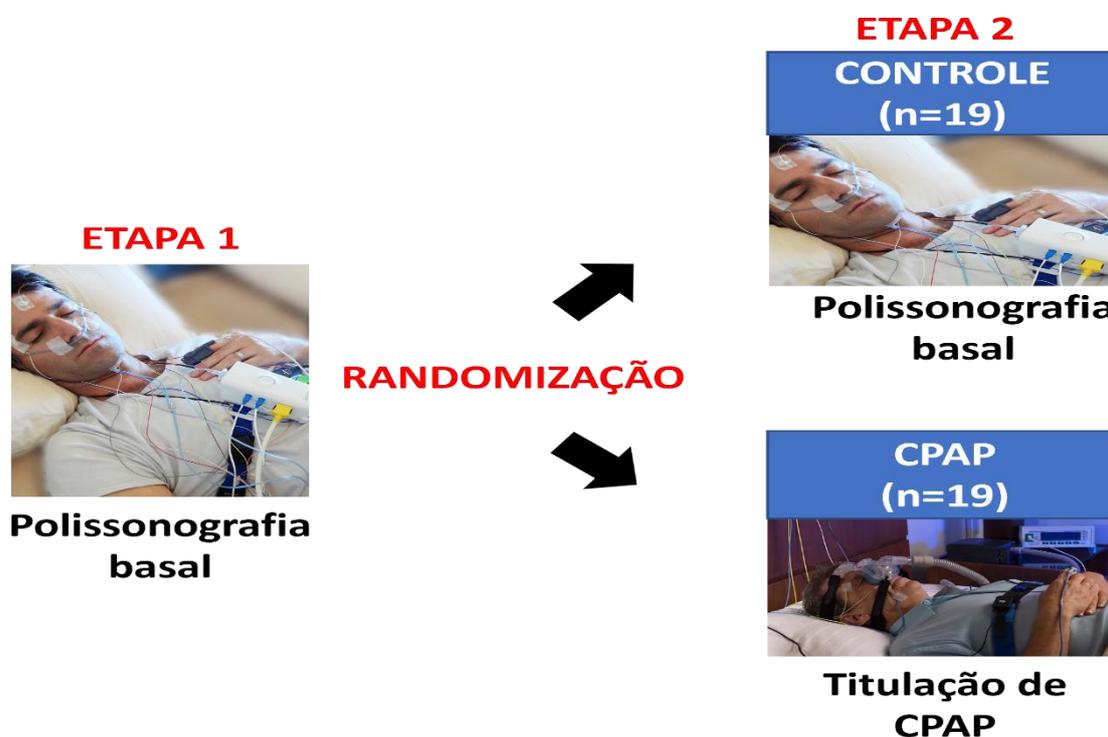
- Insuficiência cardíaca congestiva;
- Doença renal crônica (creatinina sérica  $>2$  mg/dl);
- Insuficiência hepática;
- Incontinência urinária;
- Diabetes descompensada;
- Em terapia diurética;
- Intolerância ao uso do CPAP;
- Não concordância em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE)- (ANEXO B).

### **4.2. Protocolo do Estudo**

O estudo foi realizado em duas noites consecutivas. Na primeira, os participantes foram submetidos a uma PSG tipo I basal. Já na noite seguinte, os

participantes foram randomizados em dois grupos: controle (PSG TIPO I basal repetida) e CPAP (Figura 4).

**Figure 4** *Desenho experimental do estudo.*



---

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores.

### 4.3. Randomização

Um membro independente da equipe preparou uma lista de randomização (<http://www.randomization.com/>) com antecedência colocou a sequência e a informação dos grupos em envelopes opacos selados de forma sigilosa. A randomização foi estratificada em dois grupos de pacientes: Controle e CPAP. Na segunda noite, os envelopes foram abertos consecutivamente e os pacientes foram designados aleatoriamente (1:1) para dormir sem CPAP (nova polissonografia basal) ou com CPAP (titulação da pressão).

## 5. Procedimentos

### 5.1. Ficha Clínica

Os participantes chegaram ao laboratório do sono às 19h30min, em jejum de, pelo menos, 8 horas. Foram obtidos dados clínicos.

## **5.2. Medidas Antropométricas**

Para a análise das medidas antropométricas, os participantes foram orientados a urinar e, em seguida, vestirem, sobre a roupa íntima, uma bata hospitalar de 20g. O peso da bata foi subtraído do peso total em cada medida. Foi utilizada uma balança digital com estadiômetro acoplado (Caumaq LTDA). Os pacientes foram pesados e medidos descalços com pés unidos, em posição ereta, com a cabeça erguida, com o olhar fixado para a frente e com braços relaxados ao lado do corpo. O peso foi obtido em Kg, com 2 casas decimais. A altura foi obtida em cm, com números inteiros. O índice de massa corpórea (IMC) foi calculado por meio da fórmula peso/altura<sup>2</sup>. Além disso, foram coletadas, com uma fita métrica simples, medidas de circunferência cervical (cm), abdominal (cm) e membros inferiores (cm). Para a circunferência cervical, foi utilizada, como padrão de ponto de medida, a proeminência da cartilagem da tireoide. A avaliação da circunferência abdominal foi feita no ponto médio entre a última costela flutuante e o ponto mais alto da crista ilíaca. Já a medida de circunferência de membros inferiores foi realizada no maior diâmetro da panturrilha.

## **5.3. Volume urinário noturno**

Os indivíduos foram solicitados a anular e descartar a urina ao chegar ao laboratório, antes das medições de peso e composição corporal. Posteriormente, o número de episódios miccionais e o volume urinário foram medidos. A osmolalidade foi medida a partir da urina total durante a noite no osmômetro através da propriedade de redução crioscópica.

## **5.4. Análise da composição corporal por meio da bioimpedância**

A avaliação da composição corporal foi realizada por meio da técnica de impedância bioelétrica, utilizando o equipamento InBody S10®, Biospace, Seoul, Coreia do Sul, para quantificação de água intra e extracelular, água em MMII, água

corporal total, massa corporal magra e massa corporal gorda. Tal aparelho utiliza uma tecnologia de multifrequência tetrapolar com oito eletrodos para uma análise segmentar.<sup>(98)</sup> Os participantes foram orientados a retirarem os objetos de metais que estavam em contato com o corpo para que não houvesse interferência na corrente elétrica, bem como instruídos a não se movimentarem ou falarem durante a realização do exame. Os eletrodos foram posicionados bilateralmente nas regiões medial e lateral do tornozelo e nos dedos médio e polegar (Figura 5). As medidas foram feitas à noite, antes de dormirem, e na manhã seguinte, ao despertar. As análises foram feitas logo após a micção, com os pacientes deitados em decúbito dorsal, após 15 minutos. Foi realizada nova medida após 30 minutos de repouso nessa mesma posição nos últimos 16 indivíduos incluídos a fim de comparar a estabilidade da medida da água extracelular <sup>(99)</sup>.

**Figure 5** *Figura demonstrativa do aparelho utilizado para realização da bioimpedância elétrica, com o posicionamento do paciente e dos eletrodos.*



Fonte: Acervo pessoal.

### 5.5. Polissonografia

Foi utilizado um polígrafo modelo Alice 6 (Philips Respironics) com os seguintes parâmetros eletrofisiológicos: eletroencefalograma (6 canais), eletrooculograma (2

canais), eletromiograma submentoniano e tibial anterior, sensor de ronco, fluxo aéreo por cânula de pressão e termistor (ou CPAP), cinta torácica e abdominal, eletrocardiograma, sensor de posição e oxímetro de pulso. A polissonografia foi lida por um investigador, segundo os critérios da Academia Americana de Sono vigentes.

<sup>(51)</sup> A titulação de CPAP seguiu as regras da AASM <sup>(51)</sup>.

## **5.6. Exames Laboratoriais**

Para a análise dos exames laboratoriais, foram coletadas urina e amostras de sangue na manhã após a polissonografia nas duas etapas do estudo. Na urina foi analisada a osmolalidade. Para essa análise, a amostra foi encaminhada para o laboratório central do Hospital das Clínicas, no período de até 4h após a coleta devido a sua estabilidade e o método utilizado foi o de abaixamento crioscópico. As amostras de sangue foram coletadas em um tubo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e centrifugada em até 4h após a coleta. Foi utilizada uma centrífuga refrigerada, por um período de 10 minutos, a uma temperatura de -4°C, com 3000 rotações por minuto. As amostras foram armazenadas a uma temperatura de -80°C para posterior análise pelo laboratório Fleury. O BNP e ADH foram medidos no plasma. O BNP pelo método de imunoenensaio por fluorescência e o ADH pelo método radioimunensaio.

## **5.7. Questionários**

Antes do início do exame, os pacientes responderam a Escala de Sonolência de Epworth (ANEXO C) <sup>(100)</sup>. A escala é composta de oito perguntas sobre a chance de cochilar em diversas situações. As respostas são graduadas entre 0 e 3 pontos. As pontuações finais da escala são dicotomizadas em  $\leq 10$  (sem sonolência excessiva diurna) e  $> 10$  (sonolência diurna excessiva). Para avaliação da qualidade de vida associada à noctúria foi aplicado o questionário N-QoL (ANEXO D), é um questionário de 13 questões com pontuação máxima de 4 em cada pergunta. A pontuação final do questionário varia de 0-52, com maiores valores indicando maior impacto na qualidade de vida.

## 6. Análise Estatística

As análises estatísticas foram realizadas com uso do software IBM-SPSS for Windows versão 22.0 e Graph Pad Prism 7 para apresentação de gráfico. Os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

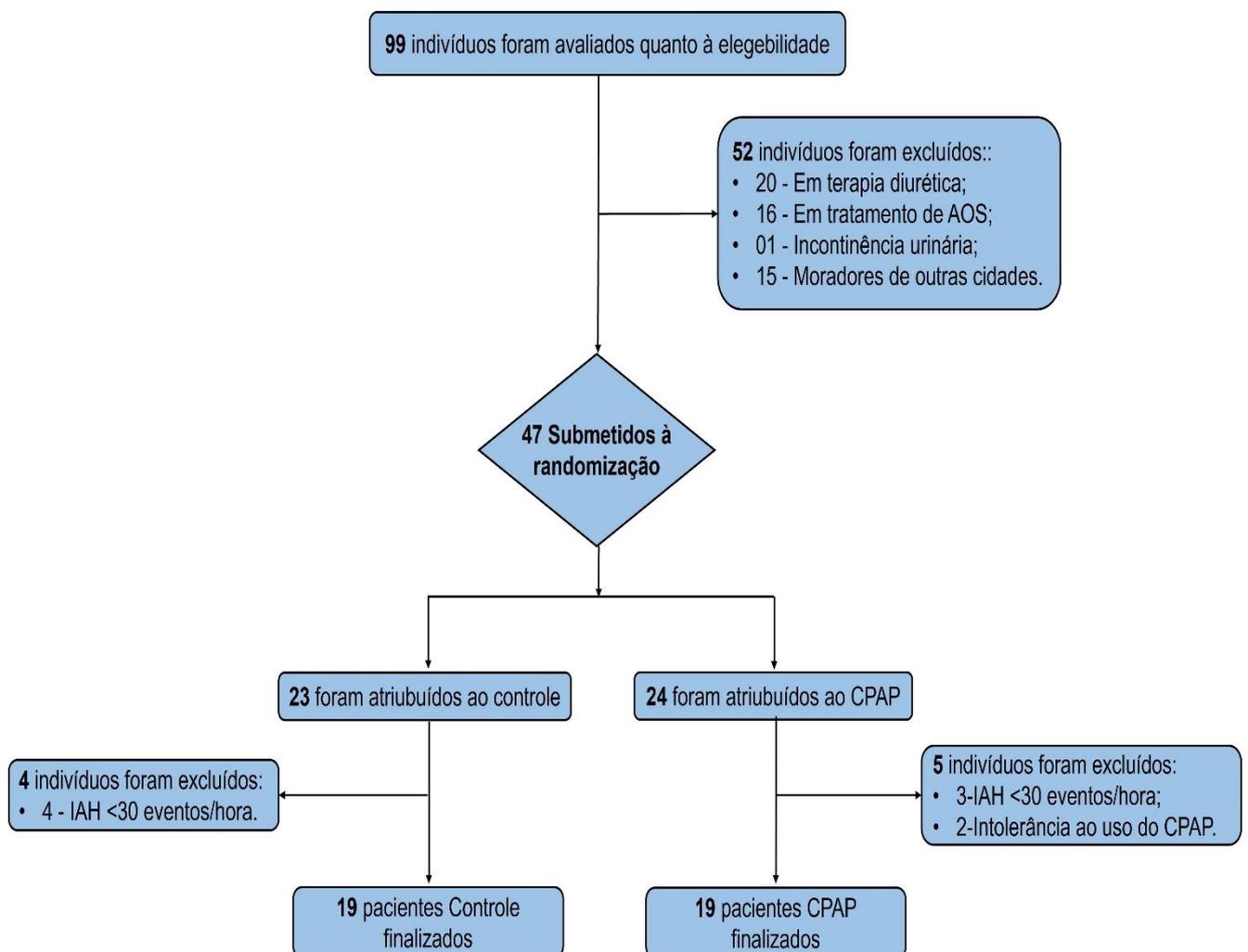
Os dados foram expressos como média  $\pm$  desvio padrão, mediana (intervalo interquartil), frequência absoluta e frequência relativa, quando apropriados. A distribuição normal foi testada usando o teste Shapiro-Wilk. Para comparação das características basais entre os grupos controle e CPAP, utilizou-se para as variáveis quantitativas o teste T de *Student* para amostras independentes e para as variáveis qualitativas, aplicou-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ) de Pearson.

Utilizou-se equações de estimativas generalizadas para realizar comparações múltiplas entre e dentro dos grupos com distribuição marginal normal e função de ligação identidade, assumindo matriz de correlações permutável entre os períodos e momentos. Diferença de peso, circunferências cervical, abdominal e panturrilhas, massa musculoesquelética, massa corporal gorda, água intracelular, água extracelular, água corporal total, água em MMII, volume urinário, osmolalidade urinária, episódios de noctúria e os hormônios ADH e BNP foram variáveis analisadas. A fim de se comparar o efeito do CPAP na variação do peso matinal, este foi ajustado pelo peso na noite prévia. A análise de correlação (Pearson ou Spearman) foi usada para testar associações entre variação de peso, volume urinário, massa musculoesquelética, massa corporal gorda, água intracelular, água extracelular, água corporal total e IAH e noctúria, conforme apropriado. O tamanho da amostra foi calculado usando dados preliminares de dez sujeitos (cinco de cada grupo). Foi utilizado nível de significância de 0,05 e poder de 80%. Foram estimados trinta e oito sujeitos (dezenove cada grupo).

## 7. Resultados

Entre setembro de 2021 e novembro de 2022, 99 pacientes foram triados e 52 excluídos por diversos motivos, conforme ilustrado na Figura 6. Quarenta e sete pacientes foram randomizados para o grupo CPAP ou Controle. Quatro pacientes do grupo controle foram excluídos por terem IAH < 30 eventos por hora. Cinco pacientes do grupo CPAP foram excluídos, 3 por apresentarem IAH < 30 eventos por hora e 2 por intolerância ao CPAP. Portanto, 38 pacientes (n = 19 em cada grupo) completaram o estudo.

**Figure 6** Fluxograma dos pacientes.



Legenda: AOS – apneia obstrutiva do sono; CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; IAH- índice de Apneia e Hipopneia.

As características basais dos dois grupos são apresentadas na Tabela 3. No geral, incluímos homens brancos, de meia-idade, obesos, com AOS grave e sonolência diurna excessiva. O CPAP foi titulado para  $8 \pm 2$  cmH<sub>2</sub>O em média.

**Tabela 3** - Características basais da população estudada de acordo com o grupo.

Características	Todos (n=38)	Controle (n=19)	CPAP (n=19)	P
<b>Dados antropométricos</b>				
Idade, anos	54 ± 9	53 ± 8	55 ± 10	0,394
Sexo masculino, n° (%)	23 (60)	13 (69)	10 (52)	0,333
Caucasianos, n° (%)	23 (60)	11 (57)	12 (63)	0,856
Peso, Kg	99,70 ± 24,00	103,64 ± 28,48	95,79 ± 18,52	0,321
Altura, cm	168 ± 10	171 ± 11	166 ± 9	0,460
IMC, kg/m <sup>2</sup>	35,0 ± 6,2	35,0 ± 6,8	34,9 ± 5,8	0,964
Circunferência pescoço, cm	43 ± 5	44 ± 5	41 ± 4	0,119
Circunferência abdominal, cm	112 ± 15	115 ± 16	108 ± 15	0,180
<b>Parâmetros de sono</b>				
IAH, eventos/hora	71 ± 25	74 ± 27	68 ± 22	0,473
ESE	14 ± 6	14 ± 5	15 ± 6	0,544
N-QoL	21 ± 11	23 ± 10	20 ± 12	0,311
CPAP, cmH <sub>2</sub> O	-	-	8 ± 2	-

Dados apresentados em média ± desvio-padrão ou frequência absoluta e frequência relativa.

Legenda: CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores; IAH- índice de Apneia e Hipopneia; IMC- índice de massa corpórea; ESE - escala de sonolência de *Epworth*; N-QoL- Questionário de qualidade de vida relacionado a noctúria.

Na tabela 4 são demonstradas variáveis antropométricas e de bioimpedância elétrica em cada momento de acordo com o grupo. Houve aumento significativo do peso matinal ajustado no grupo CPAP quando comparado ao grupo controle (Figura 7). Não foram observadas diferenças entre os momentos do peso não ajustado, circunferência abdominal, massa corporal magra e massa corporal gorda. Quanto à circunferência cervical, houve diferença na variação entre noite e manhã da etapa 2 entre os grupos ( $P=0,040$ ). Foi observada diminuição da circunferência da panturrilha direita na manhã 2 no grupo CPAP quando comparado com a manhã 1 ( $P < 0,001$ ).

**Tabela 4 - Variáveis antropométricas e de bioimpedância elétrica em cada momento de acordo com o grupo.**

	Controle (n=19)					CPAP (n=19)					P Grupo	P Momento	P interação
	Noite 1	Manhã 1	Noite 2	Manhã 2	Δ M2-M1	Noite 1	Manhã 1	Noite 2	Manhã 2	Δ M2-M1			
<b>Variáveis</b>													
Peso	103,64 ± 28,48	102,83 ± 28,36	103,30 ± 28,36	102,51 ± 28,20	-0,31 ± 0,46	95,79 ± 18,52	94,95 ± 18,40	95,35 ± 18,44	94,92 ± 18,32	-0,03 ± 0,55	0,310	0,591	0,929
Peso matinal (ajustado)	-	102,02 ± 28,15	-	101,72 ± 28,02	-0,30 ± 0,46	-	94,11 ± 18,28	-	94,48 ± 18,20 <sup>†</sup>	0,37 ± 0,55 <sup>¥</sup>	0,479	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Circ. cervical (cm)	44,2 ± 5,7	44,2 ± 5,6	44,2 ± 5,7	43,5 ± 6,0 <sup>#</sup>	-0,7 ± 1,6	41,6 ± 4,2	41,6 ± 4,2	41,4 ± 4,0	41,6 ± 4,2 <sup>Ω</sup>	0,0 ± 0,8	0,132	0,081	<b>&lt;0,001</b>
Circ. abdominal (cm)	115,1 ± 16	114,4 ± 16	115,2 ± 16,2	114,4 ± 15,9	0,0 ± 1,8	108,2 ± 14,9	107,1 ± 14,4	104,2 ± 21,4	107,8 ± 15,4	0,8 ± 2,4	0,101	0,647	0,333
Circ. panturrilha direita (cm)	41,6 ± 4,4	41,4 ± 4,34 <sup>#</sup>	41,6 ± 4,4	41,5 ± 4,5 <sup>#</sup>	0,1 ± 0,4	41,8 ± 4,5	41,4 ± 4,2 <sup>#</sup>	41,4 ± 4,1	41,2 ± 4,1 <sup>#†</sup>	-0,2 ± 0,7	0,959	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Circ. panturrilha esquerda (cm)	41,7 ± 4,4	41,5 ± 4,3 <sup>#</sup>	41,7 ± 4,4	41,6 ± 4,5 <sup>#</sup>	0,1 ± 0,2	41,7 ± 4,5	41,3 ± 4,2 <sup>#</sup>	41,5 ± 4,1	41,4 ± 4,1 <sup>#</sup>	0,1 ± 0,1	0,896	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Massa corporal magra (Kg)	34,84 ± 9,21	34,07 ± 8,98	34,25 ± 9,48	33,58 ± 9,29	-0,49 ± 1,17	30,85 ± 7,33	31,53 ± 7,40	31,08 ± 7,38	31,17 ± 7,23	-0,35±1,32	<b>0,002</b>	0,347	0,294
Massa corporal gorda (Kg)	41,77 ± 16,88	42,30 ± 16,83	42,28 ± 16,55	42,77 ± 16,55	0,47±1,17	40,36 ± 14,16	39,15 ± 13,77	39,58 ± 13,58	39,22 ± 13,63	-0,35±1,32	0,014	0,713	0,236

Dados apresentados em média ± desvio-padrão. CPAP= pressão positiva contínua nas vias aéreas; Δ M2-M1: valor da variação da manhã 2 - manhã 1.

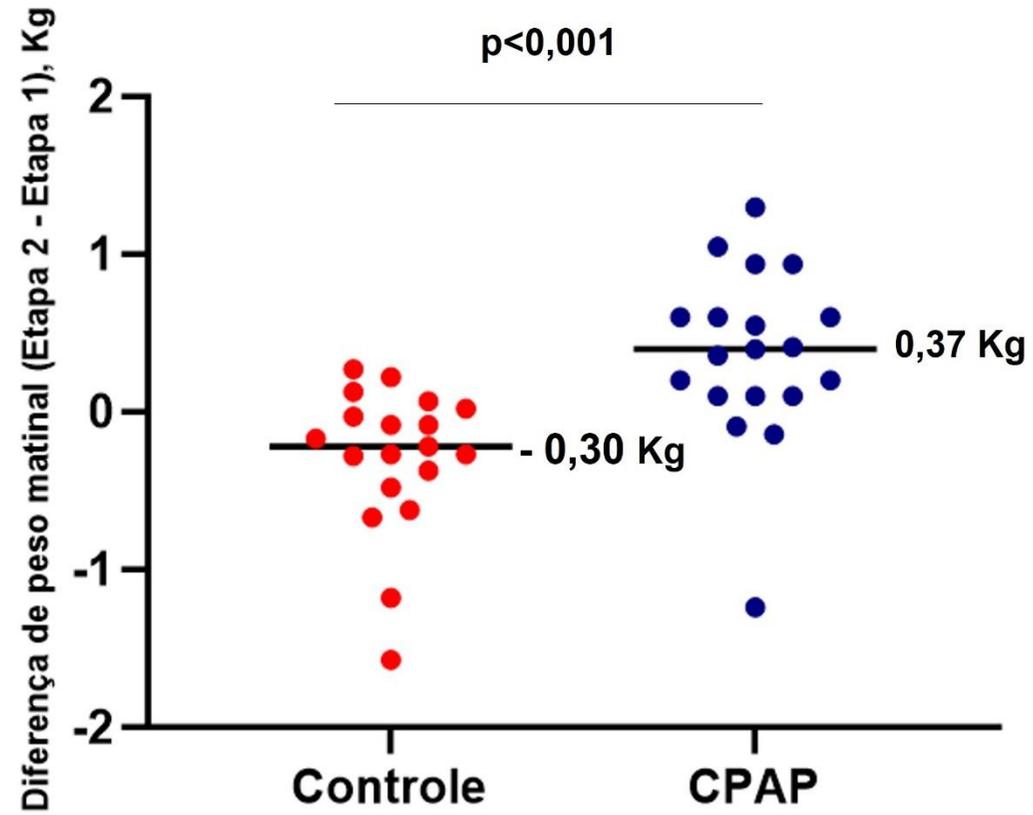
# comparado à noite anterior (mesmo grupo)

† comparado à manhã 1 do mesmo (P<0,001).

¥ comparado ao Δ M2-M1 do grupo controle (P<0,001).

Ω comparado à Δ M2-N2 do grupo controle (P<0,001).

Figure 7 Diferença de peso matinal entre os grupos.



Na Tabela 5 são demonstradas as medidas de líquidos corporais estimados por bioimpedância elétrica após 15 e 30 minutos de repouso em posição supina de acordo com o grupo. Observamos redução da água corporal total na manhã da etapa 2 em relação à noite anterior, tanto no grupo controle como no grupo CPAP ( $P < 0,001$ ). Houve uma tendência de menor redução no volume de água corporal total entre noite e manhã da etapa 2 no grupo CPAP em relação ao grupo controle ( $P = 0,057$ ). Não observamos outras diferenças nos valores de água intracelular, extracelular, água de membros inferiores na bioimpedância de 15 minutos. A bioimpedância elétrica de 30 minutos foi realizada nos últimos 16 pacientes incluídos. Observamos redução da água intracelular, extracelular e corporal total entre manhã e noite nas duas etapas, tanto no grupo controle como no grupo CPAP na bioimpedância elétrica de 30 minutos ( $P < 0,001$ ).

Na tabela 6 são descritos volume urinário, osmolalidade urinária, número de episódios de noctúria, ADH e BNP. O volume urinário se manteve estável entre as etapas no grupo controle, mas reduziu significativamente no grupo CPAP na etapa 2 em relação à etapa 1 ( $P < 0,001$ ). A osmolalidade urinária se manteve estável entre as etapas no grupo controle, mas aumentou na etapa 2 em relação à etapa 1 no grupo CPAP ( $P = 0,005$ ). O número de episódios de noctúria também se manteve estável entre as etapas no grupo controle, mas reduziu na etapa 2 em relação à etapa 1 no grupo CPAP ( $P = 0,001$ ).

**Tabela 5** - Medidas de líquidos corporais estimados por bioimpedância elétrica após 15 e 30 minutos de repouso em posição supina de acordo com o grupo.

Variáveis	Controle (n=19)				CPAP(n=19)				P Grupo	P Momento	P Interação
	Noite 1	Manhã 1	Noite 2	Manhã 2	Noite 1	Manhã 1	Noite 2	Manhã 2			
<b>15 min.(n=38)</b>											
Água intracelular, L	28,25 ± 7,07	27,66 ± 6,89	27,78 ± 7,26	27,28 ± 7,12	25,19 ± 5,62	25,71 ± 5,66	25,36 ± 5,66	25,43 ± 5,53	<b>0,002</b>	0,363	0,269
Água extracelular, L	17,18 ± 4,86	16,75 ± 4,35	17,19 ± 4,68	16,63 ± 4,43	15,75 ± 3,40	15,53 ± 3,37	15,73 ± 3,47	15,46 ± 3,30	0,459	0,327	0,491
Água em MMII, L	15,63 ± 3,87	14,48 ± 3,95	15,22 ± 4,12	14,35 ± 3,95	14,04 ± 3,23	13,26 ± 3,07	14,02 ± 3,19	13,20 ± 3,14	0,364	0,470	0,223
Água corporal total, L	45,44 ± 11,83	44,42 ± 11,23 <sup>#</sup>	44,98 ± 11,93	43,92 ± 11,54 <sup>#†</sup>	40,95 ± 9,01	41,25 ± 9,01 <sup>#</sup>	41,11 ± 9,12	40,90 ± 8,81 <sup>#†</sup>	0,281	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>30 min. (n=16)</b>											
Água intracelular, L	27,86 ± 5,74	27,25 ± 6,35 <sup>#</sup>	27,11 ± 6,00	26,68 ± 6,69 <sup>#†</sup>	26,51 ± 7,32	27,30 ± 7,38 <sup>#</sup>	26,74 ± 7,30	26,88 ± 6,96 <sup>#†</sup>	0,913	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Água extracelular, L	16,31 ± 4,13	16,13 ± 3,78 <sup>#</sup>	16,35 ± 3,74	15,94 ± 3,84 <sup>#†</sup>	16,36 ± 4,19	16,23 ± 4,20 <sup>#</sup>	16,35 ± 4,28	16,13 ± 3,94 <sup>#†</sup>	0,965	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Água corporal total, L	44,16 ± 9,71	43,38 ± 10,11 <sup>#</sup>	43,45 ± 9,74	42,61 ± 10,52 <sup>#†</sup>	42,88 ± 11,49	43,53 ± 11,45 <sup>#</sup>	43,09 ± 11,56	43,00 ± 10,88 <sup>†</sup>	0,959	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>

Dados apresentados como média ± desvio padrão. CPAP= pressão positiva contínua nas vias aéreas.

<sup>#</sup> comparado com a noite anterior (mesmo grupo) (P<0,001).

<sup>†</sup> Comparado à manhã 1 do mesmo grupo (P<0,001).

**Tabela 6** - Volume urinário, osmolalidade urinária, número de episódios de noctúria e exames laboratoriais.

Variáveis	Controle (n=19)		CPAP (n=19)		P grupo	P momento	P interação
	Etapa 1	Etapa 2	Etapa 1	Etapa 2			
Volume urinário, mL	873 ± 537	915 ± 517	825±389	556 ± 334 <sup>#</sup>	0,156	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
Osmolalidade Urinária, mOsm/kg	575 ± 221	523 ± 225	629±183	746 ± 154 <sup>#†</sup>	0,030	0,153	<b>&lt;0,001</b>
Noctúria, número de episódios	1 [0 a 3]	1 [0 a 4]	1 [0 a 3]	0 [0 a 2] <sup>#†</sup>	0,100	0,350	<b>&lt;0,001</b>
<b>Exames laboratoriais</b>							
Hormônio antidiurético, pg/mL	5,2 ± 0,6	5,4 ± 0,9	5,0 ± 0,6	4,9 ± 0,4	0,073	0,699	0,170
		Controle (n=11)	CPAP (n=11)				
Hormônio peptídeo natriurético do tipo B, pg/mL	24,1 ± 32,9	19,7 ± 26,9	16,3 ± 7,8	10,4 ± 4,9	0,280	<b>&lt;0,001</b>	0,523

Dados apresentados como média ± desvio padrão. CPAP= pressão positiva contínua nas vias aéreas

<sup>#</sup> comparação entre as etapas 1 e 2 em cada grupo (P<0,01).

<sup>†</sup> comparação da etapa 2 entre grupos (P<0,01).

Na tabela 7 são descritas associações de IAH e variação de circunferência cervical, panturrilhas direita e esquerda e líquido em membros inferiores na etapa 1. Não foram observadas correlações entre IAH e a variação entre manhã e noite da etapa 1 das circunferências cervical e panturrilhas direita e esquerda.

Na tabela 8 são descritas as associações da variação de peso matinal e a variação de volume urinário, osmolalidade urinária e variações de dados de bioimpedância elétrica matinal após 15 e 30 minutos de repouso em posição supina entre etapas 1 e 2. Não foram observadas correlações entre variação de peso matinal e variação de volume urinário nas etapas 1 e 2. No entanto, foi observada correlação entre volume urinário, osmolalidade, noctúria na etapa 2 e variação de peso matinal entre etapas 1 e 2 ( $R=-0,476$ ;  $P=0,002$ ), ( $R=0,530$ ;  $P<0,001$ ), ( $R=-0,523$ ;  $P<0,001$ ) (Figura 8, 9 e 10). Foi observada também associação entre variação de peso matinal e variação do nº de episódios de noctúria entre etapas 1 e 2 ( $R=-0,402$ ;  $P=0,012$ ) (figura 11).

Foram observadas correlações significativas entre variação de peso matinal e variações dos valores de água extracelular matinal na bioimpedância elétrica após 15 e 30 minutos de repouso entre as etapas do estudo ( $R=0,322$ ;  $P=0,049$ ) (Figura 12-Painel A); ( $R=0,621$ ;  $P=0,010$ ) (Figura 12-Painel B). Foi também observada associação entre variação de peso matinal e água matinal em membros inferiores na bioimpedância elétrica após 15 minutos de repouso entre as etapas do estudo ( $R=0,416$ ;  $P=0,009$ ) (Figura 13-Painel A). Houve uma tendência à associação entre variação de peso matinal e variação de água corporal total de bioimpedância elétrica matinal após 15 minutos de repouso entre as etapas do estudo ( $R=0,269$ ;  $P=0,051$ ) (Figura 14-Painel A). Houve ainda correlação entre a variação de peso matinal e variação da água corporal total matinal com bioimpedância de 30 minutos de repouso entre as etapas do estudo ( $R=0,467$ ;  $P=0,034$ ) (Figura 14- Painel B).

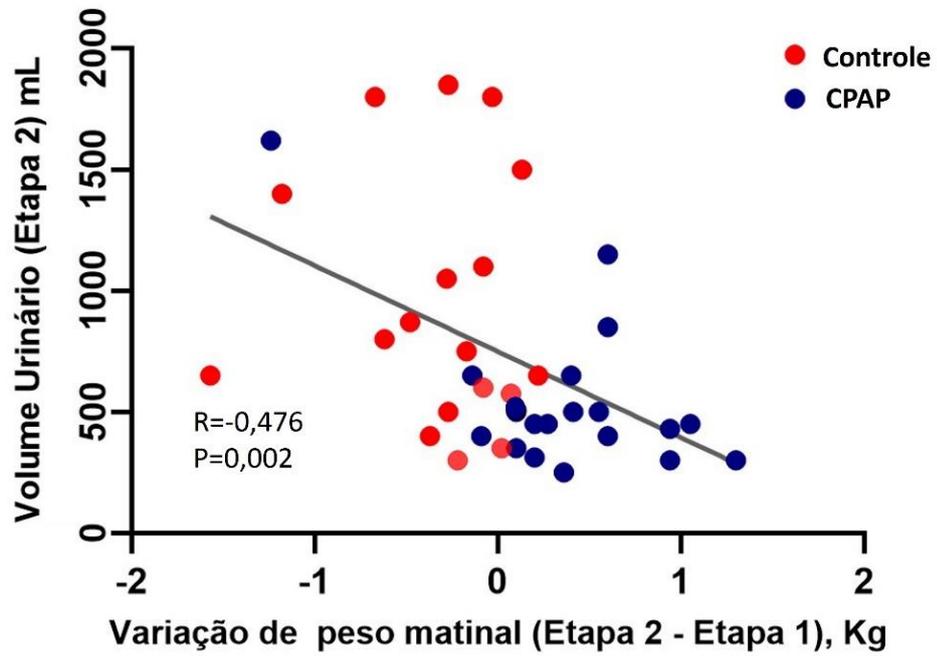
**Tabela 7** - Correlação do IAH com variação de circunferência cervical, panturrilhas e água em membros inferiores.

	<b>R</b>	<b>P</b>
	<b>IAH</b>	
Variação de circunferência cervical (Etapa 1) (n=38)	-0,021	0,901
Variação de panturrilha direita (Etapa 1) (n=38)	-0,101	0,545
Variação de panturrilha esquerda (Etapa 1) (n=38)	-0,133	0,425
<b>Bioimpedância elétrica 15 minutos</b>		
Variação de água em membros inferiores (Etapa 1) (n=38)	-0,087	0,603
<b>Bioimpedância elétrica 30 minutos</b>		
Variação de água em membros inferiores (Etapa 1) (n=16)	0,455	0,059

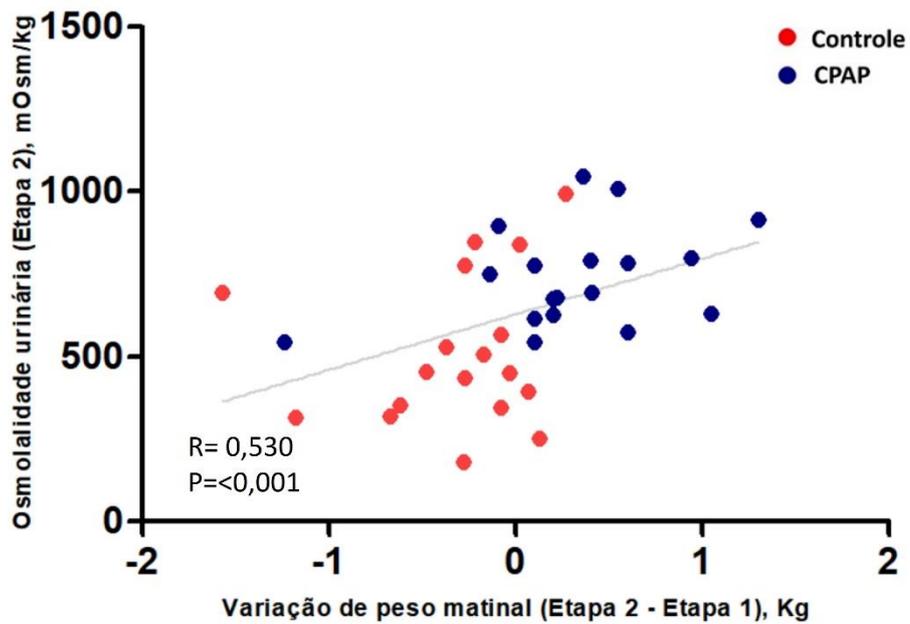
**Tabela 8** - Correlações da variação de peso matinal com volume urinário, osmolalidade urinária, noctúria e dados da Bioimpedância elétrica entre as etapas do estudo.

	<b>R</b>	<b>P</b>
<b>Volume urinário, osmolalidade urinária e noctúria (n=38)</b>	<b>Varição de peso matinal (Etapa 2 - Etapa 1)</b>	
Varição de volume urinário (Etapa 2 - Etapa 1)	0,172	0,303
Volume urinário (Etapa 2)	-0,476	<b>0,002</b>
Varição de osmolalidade urinária (Etapa 2 - Etapa 1)	0,219	0,205
Osmolalidade urinária (Etapa 2)	0,530	<b>&lt;0,001</b>
Varição de nº de episódios de noctúria (Etapa 2 - Etapa 1)	-0,402	<b>0,012</b>
nº de episódios de noctúria (Etapa 2)	-0,523	<b>&lt;0,001</b>
<b>Bioimpedância elétrica 15 minutos (n=38)</b>		
Varição de água intracelular matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,346	0,190
Varição de água extracelular matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,322	<b>0,049</b>
Varição de água corporal total matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,269	0,051
Varição de água em membros inferiores matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,416	<b>0,009</b>
Varição de Massa corporal magra matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,212	0,201
Varição de Massa corporal gorda matinal (Etapa 2 - Etapa 1) (n=38)	-0,110	0,510
<b>Bioimpedância elétrica 30 minutos (n=16)</b>		
Varição de água intracelular matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,346	0,190
Varição de água extracelular matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,621	<b>0,010</b>
Varição de água corporal total matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,467	<b>0,034</b>
Varição de água em membros inferiores matinal (Etapa 2 - Etapa 1)	0,141	0,289

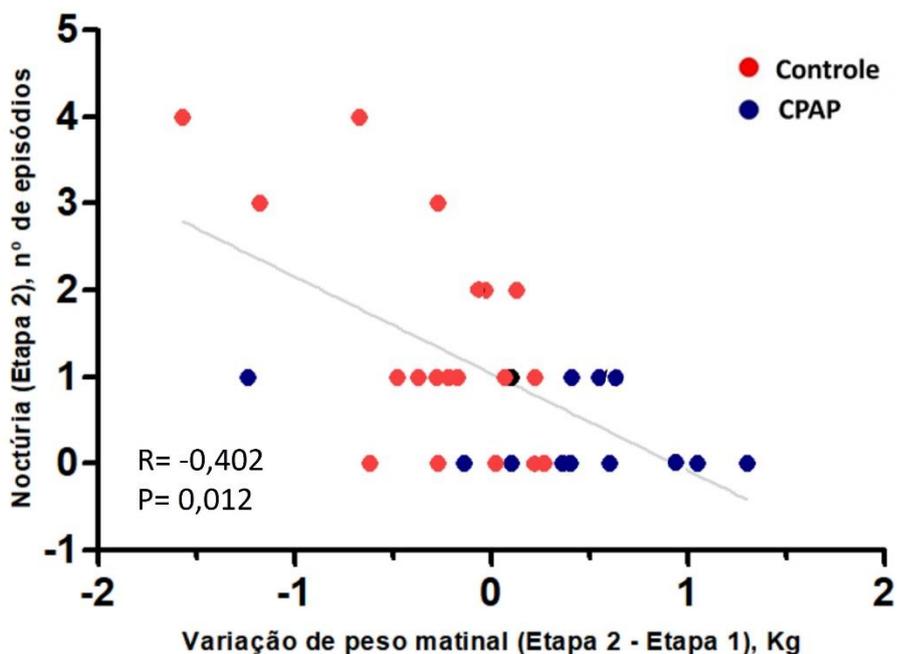
**Figure 9** Associação entre volume urinário na etapa 2 e diferença de peso matinal entre as etapas do estudo.



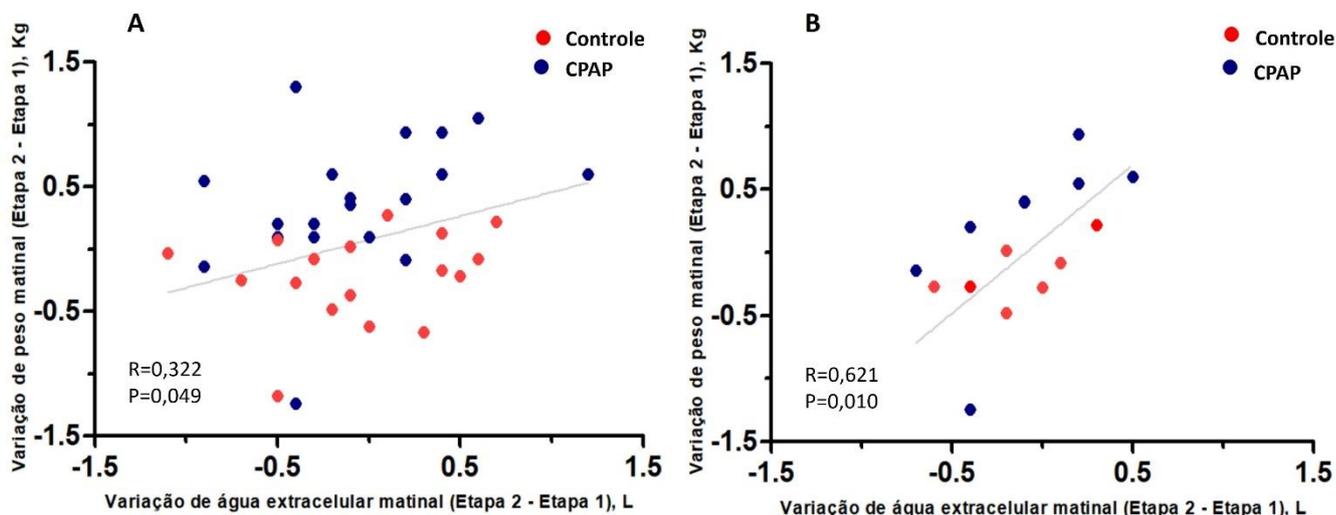
**Figure 8** Associação entre osmolalidade urinária na etapa 2 e diferença de peso matinal entre as etapas do estudo.



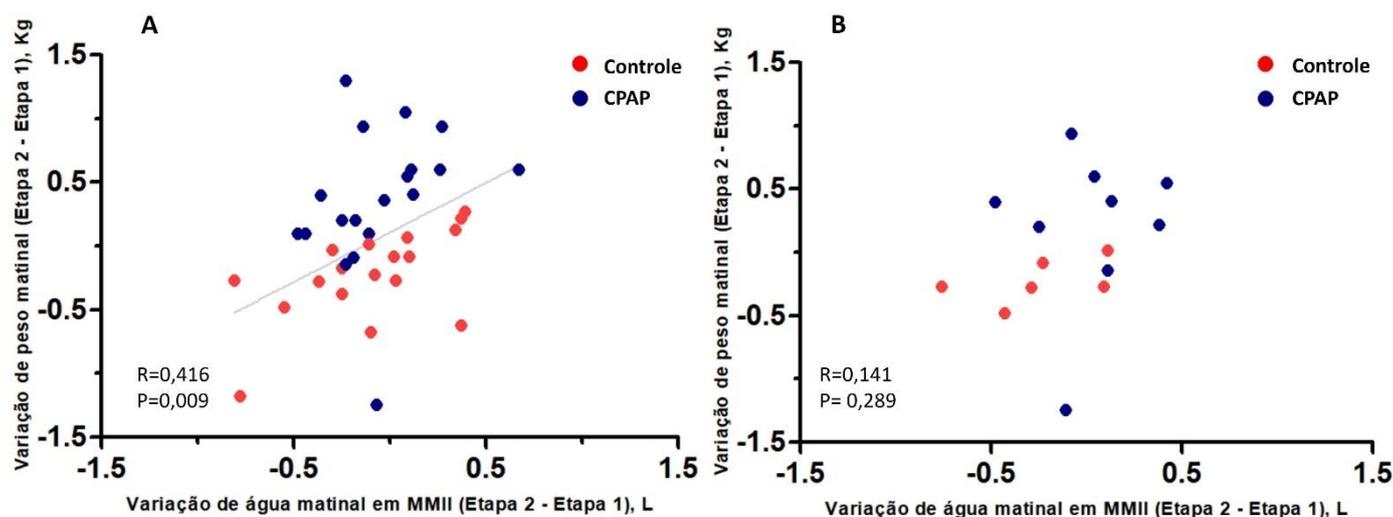
**Figure 10** Associação entre nº de episódios de noctúria na etapa 2 e diferença de peso matinal entre as etapas do estudo.



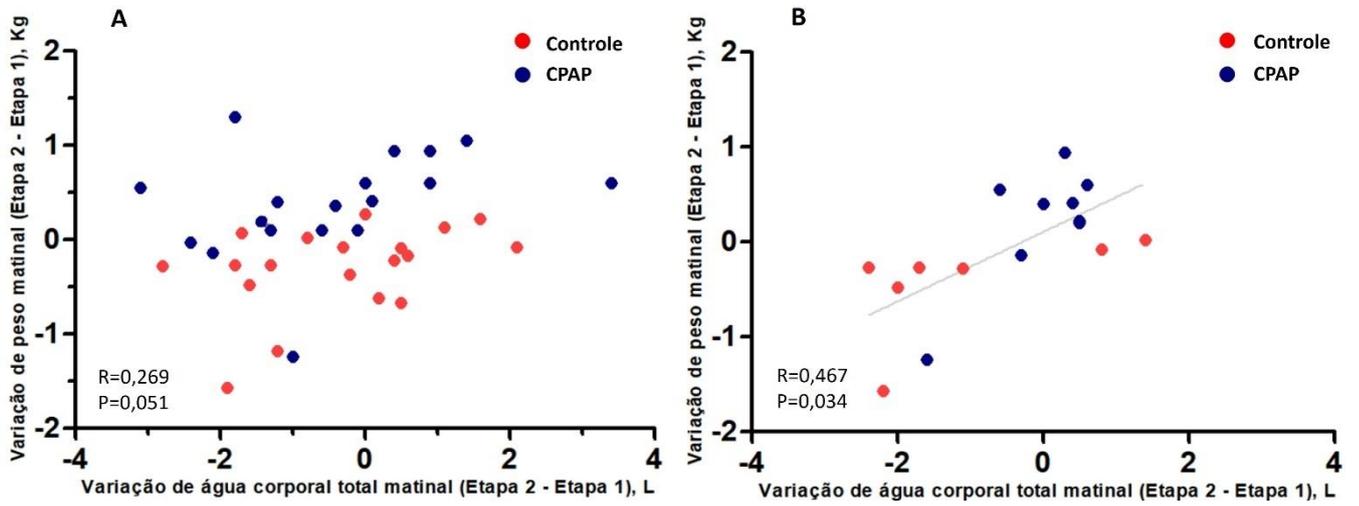
**Figure 12** . Associação entre a diferença do peso matinal e água extracelular com 15 (Painel A) e 30 minutos (Painel B) de repouso em posição supina entre as etapas do estudo.



**Figure 13** Associação entre a diferença do peso matinal e água em MMII com 15 (Painel A) e 30 minutos (Painel B) de repouso em posição supina entre as etapas do estudo.



**Figure 14** Associação entre a diferença do peso matinal e água corporal total com 15 (Painel A) e 30 minutos (Painel B) de repouso em posição supina entre as etapas do estudo.



## 8. Discussão

A principal observação deste estudo foi que o CPAP para o tratamento da AOS levou ao ganho médio de peso de 0,37Kg após a primeira noite de uso. O ganho de peso foi acompanhado da redução do volume urinário, do aumento da osmolalidade urinária e da redução do número de episódios de noctúria em comparação com o grupo controle. Além disso, houve correlação da variação de peso matinal com a variação de água extracelular e variação de água em membros inferiores entre as etapas do estudo. Consistente com nossa hipótese, este estudo fornece fortes evidências de que o ganho de peso associado ao tratamento da AOS com CPAP é devido ao acúmulo de líquido.

Nosso desfecho primário mostrou que a magnitude da alteração de peso neste estudo agudo (0,37Kg) foi notavelmente semelhante a estudos anteriores durante períodos que variaram de 1 semana a 6 meses (0,37-0,42 kg) (61,62,64,65). Herculano e colaboradores conduziram um estudo crossover, que avaliaram os mecanismos de ganho de peso durante tratamento com CPAP. Vinte e dois indivíduos foram avaliados antes e após a suspensão do tratamento com CPAP por 1 semana. Foi observado um ganho de 0,40Kg com o CPAP <sup>(61)</sup>. Uma meta-análise que investigou o efeito do CPAP sobre o peso corporal, avaliou 25 ensaios clínicos randomizados de CPAP versus controle com uma duração mínima de tratamento de 4 semanas em 3181 pacientes. Houve um aumento de 0,40Kg de peso após uma média de 3 meses de tratamento com CPAP(64). No estudo APPLES, um estudo randomizado que avaliou a eficácia a longo prazo do CPAP em 812 indivíduos, houve um ganho de peso estatisticamente significativo de 0,35Kg após 6 meses no grupo de tratamento com CPAP. Entre os pacientes com adesão adequada (70% de noites, > 4hs), houve um aumento médio de 1Kg após 6 meses de tratamento (65). Outra meta-análise mais recente que avaliou o efeito do CPAP no IMC em adultos com AOS, foi observado um aumento médio no IMC de 0,148kg/m<sup>2</sup> (62). Nosso achado de ganho de peso similar a estudos prévios com acompanhamento de 1 semana a 6 meses após uma única noite de tratamento reforça que o mecanismo de ganho de peso associado ao CPAP se deve ao acúmulo de líquido.

Estudos prévios mostraram redução do volume urinário durante o tratamento da AOS com CPAP (97,101,102). Um estudo avaliou Quarenta pacientes com AOS moderada/grave foram avaliados antes de após 3 meses de tratamento com CPAP.

O volume total urinário noturno reduziu significativamente após o tratamento com CPAP <sup>(97)</sup>. No estudo de Herculano e colaboradores, houve tendência na redução do volume urinário noturno durante o uso de CPAP em comparação com o período sem CPAP <sup>(61)</sup>. No presente estudo, o volume urinário se manteve estável entre as etapas no grupo controle, mas reduziu significativamente no grupo CPAP na etapa 2 em relação à etapa 1. Houve correlação entre o volume urinário da etapa 2 com a variação de peso matinal das etapas do estudo, sugerindo a contribuição do acúmulo de líquido no ganho de peso. No presente estudo, a osmolalidade urinária permaneceu estável entre as etapas, no grupo controle, todavia, aumentou durante a etapa 2 no grupo CPAP, um estudo anterior avaliou a função renal em pacientes com AOS com CPAP e foi observado um aumento da osmolalidade urinária. Em outro estudo em recém-nascidos sem apneia foi observado o aumento da osmolalidade urinária e a redução do volume urinário após o uso do CPAP, sugerindo efeito hemodinâmico por redução da pré-carga (103). A redução do volume urinário e concomitante concentração da urina induzidas pelo CPAP podem ocorrer por reversão do maior volume de urina causada pela AOS e por efeito hemodinâmico na redução da pré-carga.

A AOS é causa comum de noctúria em adultos (96,104). Quando definida por 2 ou mais episódios de micção durante a noite, estimou-se ocorrer em 30% dos pacientes com AOS, ocorrendo no mínimo duas vezes por noite (105). Um estudo anterior avaliou a frequência de noctúria em pacientes com AOS e o efeito do tratamento com CPAP. Foram avaliados 138 homens com AOS moderada a grave. Os episódios de noctúria foram avaliados inicialmente e após três meses por meio de questionários. A noctúria foi definida como  $\geq 2$  micções noturnas. Os pacientes foram avaliados em 3 grupos, Grupo A (<50 anos com noctúria), Grupo B ( $\geq 50$  anos com noctúria) e Grupo C (pacientes sem noctúria). Pacientes com noctúria exibiram AOS mais grave em comparação com pacientes sem noctúria. O número de episódios de noctúria foi correlacionado significativamente com a gravidade da AOS em pacientes com menos de 50 anos. Após o tratamento com CPAP, o número de episódios de noctúria foi reduzido em 48 dos 56 pacientes, em 12 pacientes no grupo A e 36 pacientes no grupo B <sup>(96)</sup>. Um outro estudo avaliou a frequência de noctúria durante o tratamento com CPAP <sup>(97)</sup>. Quarenta pacientes com AOS moderada/grave (33 homens e 7 mulheres) foram avaliados antes de após 3 meses de tratamento com CPAP. A frequência de noctúria diminuiu significativamente de 2,1 para 1,2 após o início do

tratamento com CPAP <sup>(97)</sup>. No presente estudo foi observado que o número de episódios de noctúria permaneceu estável entre a primeira e segunda etapas do estudo no grupo controle, mas reduziu no grupo CPAP de 1 [0 a 3] para 0 [0 a 2] na segunda etapa. Observamos ainda associação entre variação de peso matinal e variação do nº de episódios de noctúria das etapas 1 e 2. A redução do número de episódios de noctúria observado no presente estudo e estudos prévios reforça o papel do acúmulo de líquido no ganho de peso associado ao CPAP.

A prevalência de AOS é maior em pacientes com estados de retenção de líquidos, como em pacientes com insuficiência cardíaca e doença renal (39,106). Um estudo anterior hipotetizou que a gravidade da AOS em pacientes com insuficiência cardíaca está relacionada ao deslocamento rostral do fluido da perna durante a noite e conseqüente o aumento da circunferência cervical devido ao acúmulo de líquido nessa região (107). Foi avaliado o volume de líquido de membros inferiores e circunferência cervical antes e após a polissonografia em 57 pacientes com insuficiência cardíaca e AOS. Houve associação inversa entre a mudança no volume de líquido nas pernas durante a noite e a alteração na circunferência do pescoço durante a noite (107). No presente estudo, foram excluídos pacientes com insuficiência cardíaca. Foi observada diminuição da circunferência da panturrilha direita na manhã 2 no grupo CPAP quando comparado com a manhã 1. Não observamos variação da circunferência cervical na primeira etapa do estudo. Não foram encontradas correlações significativas do IAH com as variações de circunferência cervical, panturrilhas direita e esquerda e líquido em membros inferiores durante a noite. No presente estudo, observamos que o grupo CPAP apresentou aumento da circunferência cervical da noite para a manhã seguinte na etapa 2 em comparação para grupo controle. Estes dados contrastam com os dados de Silva e colaboradores que observaram a diminuição da circunferência cervical após o tratamento com o CPAP (108).

Cerca de 70% da massa corporal magra é composta por água <sup>(71)</sup>. Alguns estudos demonstraram aumento de massa magra durante o uso de CPAP em períodos que variaram de 2 a 8 meses (66–68). Munzer e colaboradores estudaram a composição corporal de pacientes com AOS através de densitometria de corpo total (DEXA) antes e após média de 5,9 meses de tratamento com CPAP (67). Foi observado ganho médio de peso de 1,7Kg, sendo 1,6Kg de massa magra (67).

Shechter e colaboradores avaliaram a composição corporal através de pletismografia por deslocamento de ar em pacientes com AOS antes e após tratamento com CPAP por 2 meses. Os autores mostraram ganho total de peso de 1,5Kg, tendo havido ganho de 2,4kg de massa magra e 1,0Kg de massa gorda (66). Tachikawa et al avaliaram a composição corporal por bioimpedância elétrica de pacientes com AOS antes e após tratamento com CPAP por 3 meses. Foi observado ganho de 0,6Kg, sendo 0,5Kg de massa magra e 0,1Kg de massa gorda (68). Esses estudos possuem diferentes métodos de avaliação corporal podendo explicar os resultados controversos. No presente estudo também não encontramos alterações significativas na massa corporal magra, o que provavelmente é explicado pelo uso de um método indireto de avaliação da composição corporal e o tempo de avaliação. No presente estudo observamos uma correlação entre a variação de peso matinal com a variação de água extracelular matinal entre as etapas, associação entre a variação de peso matinal e água de membros inferiores entre as etapas.

A curta duração do presente estudo, a redução do volume urinário, aumento da osmolalidade, redução da noctúria e a correlação positiva entre a variação de peso matinal e a variação de água corporal extracelular sugerem que o acúmulo de líquidos é uma provável explicação para o ganho de peso observado. Um estudo anterior explorou os principais mecanismos envolvidos na retenção de líquido provocada por ventilação mecânica com PEEP. Parâmetros hemodinâmicos, renais e hormonais foram medidos em pacientes que estavam em ventilação mecânica. Foi observado que o uso da PEEP elevou significativamente a atividade da renina e o nível de aldosterona plasmática e ADH urinário. Os autores concluíram que o efeito antidiurético a curto prazo da PEEP se deve principalmente a um comprometimento hemodinâmico da função renal <sup>(79)</sup>. Nossa hipótese era que os efeitos hemodinâmicos da AOS e do CPAP seriam opostos. Enquanto os eventos respiratórios da AOS levam à negatização da pressão intratorácica, que levariam ao aumento do retorno venoso, supressão de ADH e aumento do volume urinário, o CPAP levaria ao aumento da pressão intratorácica e redução do retorno venoso e aumento do ADH, aumentaria consequentemente o ADH e reduziria o volume urinário. Posto isso, a retenção de líquido durante o tratamento CPAP poderia ser um mecanismo plausível para, pelo menos parcialmente, explicar por que pacientes com AOS ganham peso durante o tratamento <sup>(85)</sup>. No entanto, não foram observadas alterações significativas entre os

grupos quanto ao ADH. Possíveis motivos para ausência de variação do ADH em nosso estudo incluem o número reduzido de pacientes estudados e a curta meia-vida do ADH plasmático. Também não encontramos variações dos níveis de BNP no nosso estudo, o que está de acordo com estudos anteriores (97,109).

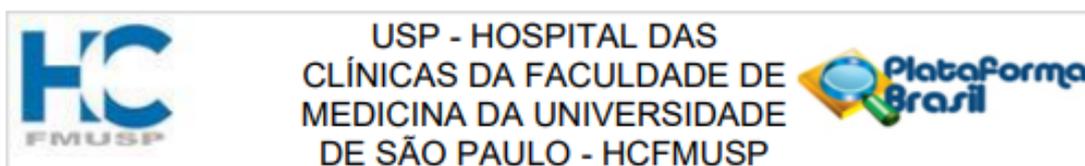
O presente estudo tem alguns pontos fortes e algumas limitações. Os pontos fortes incluíram o uso de um protocolo restrito de 1 dia que controla a ingestão alimentar e de água, volume urinário, peso e composição corporal. As limitações incluem em primeiro lugar um pequeno número de pacientes, reduzindo o poder estatístico de várias comparações. Em segundo lugar, a BIA usa um método indireto para a análise da massa magra e da gordura corporal e pode ser menos precisa do que outros métodos, como o DEXA. No entanto, a BIA é particularmente útil para quantificar os volumes de líquidos corporais.

## **9. Conclusão**

O tratamento da AOS com o CPAP durante uma única noite levou ao ganho de peso, redução do volume e aumento da osmolalidade urinárias. Este estudo fornece fortes evidências de que o ganho de peso associado ao tratamento da AOS com CPAP é devido ao acúmulo de líquido.

## 10. Anexos

### ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa



#### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

##### DADOS DA EMENDA

**Título da Pesquisa:** Papel da Retenção Hídrica no Ganho de Peso Após o Tratamento com CPAP em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono

**Pesquisador:** Pedro Rodrigues Genta

**Área Temática:**

**Versão:** 10

**CAAE:** 53490016.7.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

##### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 5.775.938

##### Apresentação do Projeto:

Novas Notificações foram enviadas

##### Objetivo da Pesquisa:

Incluem a Resposta ao último Parecer exarado com a nova versão do TCLE

##### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações

##### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

As dúvidas foram esclarecidas

##### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O TCLE foi atualizado

##### Recomendações:

Não há

##### Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

##### Considerações Finais a critério do CEP:

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## ANEXO B – 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 DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: "Papel da Retenção Hídrica no Ganho de Peso Após o Tratamento com CPAP em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono"

SUBPROJETO: "Efeito agudo do CPAP no Ganho de Peso em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono"

PESQUISADOR PRINCIPAL: Dr. Pedro Rodrigues Genta (CRM 87.176)

PESQUISADOR EXECUTANTE: Giovani Farias Lima (CREFITO 254758-F)

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, FMUSP

##### *Convite à participação:*

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica. Os detalhes do estudo são fornecidos a seguir para que você possa decidir sobre sua participação, que é voluntária.

##### *Justificativa e objetivos do estudo:*

A apneia obstrutiva do sono ocorre devido ao fechamento repetido da garganta durante o sono. A apneia obstrutiva do sono pode sobrecarregar o coração e aumentar a produção de urina no período noturno (noctúria). O tratamento da apneia do sono com o uso do aparelho de CPAP pode diminuir o volume de urina produzida durante o sono. Alguns estudos recentes mostraram que pacientes com apneia obstrutiva do sono têm aumento de peso durante tratamento com dispositivo de pressão positiva (CPAP). Porém, ainda não são claros os mecanismos que levam a aumento de peso entre pacientes que iniciaram o tratamento com CPAP. O objetivo deste estudo é verificar se o ganho de peso que ocorre após o início do uso de CPAP pode ser explicado por acúmulo de líquido.

##### *Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados:*

Durante o estudo, analisaremos o comportamento do líquido no corpo com e sem o uso do CPAP. Analisaremos como a apneia obstrutiva do sono e o CPAP influenciam a retenção de líquido durante o dia e a produção de urina durante o sono.

Nome resumido do projeto: CPAP 2 ETAPAS	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 de 21/09/2022	
Nome do pesquisador: Dr. Pedro Rodrigues Genta Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal
	Rubrica do Investigador Responsável

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

Avaliaremos ainda qual o papel do CPAP no ganho de peso através da retenção de líquido após o início do tratamento.

Serão convidados para participar deste estudo 30 pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono moderada/grave. Com esse estudo, pretendemos entender melhor sua doença, o que, no futuro, nos permitirá melhorar o tratamento de pacientes com apneia do sono.

Caso concorde em participar do estudo, haverá 2 etapas: serão 2 noites consecutivas de estudo. Na primeira, será submetido à polissonografia basal e na segunda será realizado um sorteio para ser escolhido se realizará a polissonografia basal ou com titulação de CPAP. Os pacientes serão avaliados ainda através de controle da diurese, bioimpedância para avaliação do volume de água intra e extracelular e exames laboratoriais. Serão realizadas 2 determinações de bioimpedância elétrica, uma antes de cada noite de polissonografia e outra pela manhã ao término da polissonografia.

*Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa:*

Os procedimentos que serão feitos durante as duas etapas do estudo são os seguintes.

- 1. Análise de líquido corporal:** A medida de líquido corporal será realizada através de um aparelho de bioimpedância. Você se deitará em uma cama e serão colocados 8 eletrodos táteis (polegares, dedos médios e tornozelos direitos e esquerdos) para realizar a medida de líquido dos braços, tronco e pernas. Os eletrodos poderão causar desconforto mínimo e o tempo de exame é curto.
- 2. Avaliação do sono por polissonografia:** Durante a noite do exame serão colocados fios no seu couro cabeludo, na pele próximo aos olhos e embaixo do queixo para sabermos se você está dormindo e em que estágio do sono. Serão também colocados sensores próximos ao nariz, cintas ao redor do tórax e abdome e um clip no dedo, estes sensores servirão para avaliar a sua respiração durante o exame. Este exame durará a noite inteira e a colocação dos fios e demais sensores poderão causar um leve desconforto.
- 3. Peso, altura, circunferência do pescoço e dos membros inferiores:** Serão medidas com fita métrica e balança. Não oferecem risco ou desconforto.
- 4. Urina:** toda a urina será coletada para medida do volume durante todo o tempo do estudo no laboratório. Uma amostra de urina será enviada para o laboratório para análises de osmolaridade, sódio e creatinina. Não haverá risco ou desconforto.
- 5. Exame de sangue:** será coletado na manhã após a polissonografia nas duas etapas do estudo BNP e hormônio antidiurético serão medidos no soro. O desconforto será mínimo durante a coleta de sangue e haverá o risco de ficar um hematoma (mancha arroxeadada em torno da picada) no local, que geralmente desaparece em alguns dias.

Nome resumido do projeto: CPAP 2 ETAPAS	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 de 21/09/2022	
Nome do pesquisador: Dr. Pedro Rodrigues Genta Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal
	Rubrica do Investigador Responsável

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

- 6. Questionários:** Você irá preencher 6 questionários para avaliar: a qualidade do seu sono, os sintomas da apneia, a sonolência, a qualidade de vida relacionada à necessidade de urinar à noite e o quanto de energia você gasta e sua alimentação. Não é previsto nenhum risco e o desconforto será mínimo.

*Benefícios esperados para o participante:*

Resultados dos exames realizados durante o estudo. Estudos científicos baseiam-se na análise de grande número de amostras, pode ser que os resultados deste estudo tragam um benefício para uma parcela de pacientes no futuro. Estes resultados podem levar muitos anos para serem alcançados, por isso qualquer benefício proveniente desse estudo, caso haja, será apenas em longo prazo.

*Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa*

Seu tratamento permanecerá o mesmo durante sua participação neste estudo. Você terá garantia de tratamento hospitalar caso necessário.

*Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade*

Você terá liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização de sigilo ou privacidade.

Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, sendo divulgados única e exclusivamente com finalidade científica sem a identificação dos participantes. O (a) senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer ônus e ou obrigação.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução nº. 441/2011 e 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeito agudo do CPAP no Ganho de Peso em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono".

Nome resumido do projeto: CPAP 2 ETAPAS	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 de 21/09/2022	
Nome do pesquisador: Dr. Pedro Rodrigues Genta Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	_____
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Rrepresentante legal      Rubrica do Investigador Responsável

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

*Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento.*

Este documento foi feito em duas vias de igual teor e uma via lhe será entregue.

*Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa*

Fica garantido que a sua participação neste estudo é isenta de despesas e que você terá garantido o direito à indenização por eventual dano decorrente da pesquisa.

Em qualquer fase do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Pedro Rodrigues Genta, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44-7o andar (Laboratório do Sono), São Paulo, S.P., CEP 05403-000, ou pelo telefone: (11)2661-5486. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - Rua Ovidio Pires de Campos, 225- 5o andar, São Paulo, S.P., CEP 05403-000, pelo telefone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549, ou por email: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

Fui suficientemente informado a respeito do estudo: "Papel da retenção hídrica no ganho de peso após o tratamento com CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono".

Eu discuti com o Dr. Pedro Rodrigues Genta e ou Giovani Farias Lima 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. Recebo uma via assinada pelo pesquisador.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo estudo Data \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome resumido do projeto: CPAP 2 ETAPAS	Confidencial
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 4 de 21/09/2022	
Nome do pesquisador: Dr. Pedro Rodrigues Genta Hospital Das Clínicas Da Faculdade De Medicina Da USP	_____
	Rubrica do Participante da Pesquisa/Representante legal      Rubrica do Investigador Responsável

## ANEXO C – Escala de Sonolência de *Epworth*

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 minutos	0	1	2	3
Obrigado por sua cooperação					

## ANEXO D – Questionário N-QoL

### Questionário de Noctúria e Qualidade de Vida

As declarações a seguir são sobre o impacto de 'ter que se levantar a noite para urinar'. Para cada item, por favor, marque um (x) na caixa ao lado da resposta que melhor descreve como você se sentiu. Por favor, marque apenas um item para cada afirmação.

NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, TER QUE SE LEVANTAR A NOITE PARA URINAR...						
1	Dificultou minha concentração no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
2	Me fez sentir com baixa energia no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
3	Me obrigou atirar uma soneca no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
4	Me deixou menos produtivo no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
5	Me levou a participar menos em atividades que eu gosto	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca
6	Me levou a ser cuidadoso sobre o quando ou quanto eu bebo	Todo tempo	Maioria do tempo	Algum tempo	Raramente	Nunca
7	Dificultou em conseguir dormir o suficiente durante a noite	Toda noite	Maioria das noites	Algumas noites	Raramente	Nunca
NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, EU TENHO SIDO...						
8	Preocupado se estou perturbando os outros na casa por ter que se levantar a noite para urinar	Extremamente	bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca
9	Preocupado em ter que se levantar noite para urinar	Todo tempo	Maioria do tempo	Algum tempo	Raramente	Nunca
10	Preocupado que esta condição vai piorar no futuro	Extremamente	bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca

11	Preocupado que não existe um tratamento eficaz para esse problema (ter que se levantar à noite para urinar)	Extremamente	bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca
----	---	--------------	----------	---------------	----------	-------

12. Em geral, o quanto tem sido incomodo se levantar a noite para urinar durante as últimas duas semanas?

- Nem um pouco
- Bastante
- Moderadamente
- Um pouco
- Extremamente

13. Em geral, eu classificaria minha qualidade de vida em...

- Muito Boa
- Boa
- Regular
- Pobre
- Muito Pobre

## 11. Referências Bibliográficas

1. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360(9328):237–45.
2. Jordan A, Mcsharry D, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014;383(9918):736–47.
3. Somers V, White D, Amin R, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686–717.
4. Yaffe K, Laffan A, Arrison S, et al. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*. 2011;306(6):613–619.
5. Kim H, Young T, Matthews C, et al. Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156(6):1813–1819.
6. Baldwin C, Griffith K, Nieto F, et al. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24(1):96–105.
7. Peppard P, Szklo-Coxe M, Hla K, et al. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1709–1715.
8. Shamsuzzaman A, Gersh B, Somers V. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290(14):1906–1914.
9. Peppard P, Young T, Palta M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378–1384.
10. Young T, Finn L, Peppard P, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071–1078.
11. Marshall N, Wong K, Liu P, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079–1085.
12. Ye L, Pien G, Ratcliffe S, Björnsdóttir, E Arnardóttir E, Pack A, Benediksdóttir, B Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1600–7.
13. Lim K, Morgenthaler T, Katzka D. Sleep and Nocturnal Gastroesophageal Reflux: An Update. *Chest*. 2018;154(4):963–71.
14. Gottlieb D, Punjabi N. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389–400.

15. Chervin R. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(2):372–9.
16. Russell M, Kristiansen H, Kvaerner K. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752–5.
17. Arnardottir E, Bjornsdottir E, Olafsdottir, KA Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J*. 2016;47(1):194-202.
18. Myers K, Mrkobrada M, Simel D. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013;310(7):731–41.
19. Kapur V, Baldwin C, Resnick H, Gottlieb D, Nieto F. Sleepiness in patients with moderate to severe sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2005;28(4):472–7.
20. Eckert D, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144–53.
21. Eckert D. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev*. 2018;37:45–59.
22. Carberry J, Amatoury J, Eckert D. Personalized Management Approach for OSA. *Chest*. 2018;153(3):744–55.
23. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting Endotypic Traits with Medications for the Pharmacological Treatment of Obstructive Sleep Apnea. A Review of the Current Literature. *J Clin Med*. 2019;8(11):1846.
24. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31:303–9.
25. Phillips B, Hisel T, Kato M, Pesek C, Dyken M, Narkiewicz K, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 1999;17:1297–300.
26. Grunstein R, Stenlöf K, Hedner J, Sjöström L. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1995;19(6):410–8.
27. Beebe D, Miller N, Kirk S, Daniels S, Amin R. The association between obstructive sleep apnea and dietary choices among obese individuals during middle to late childhood. *Sleep Med*. 2011;12(8):797–9.
28. Young T, Skatrud J, Peppard P. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea. *Clin 'S CORNER*. *Clin 'S CORNER*. 2004;291(16):2013–6.
29. Genta P, Schorr F, Eckert D, Gebrim E, Kayamori F, Moriya H. Upper Airway Collapsibility is Associated with Obesity and Hyoid Position. *Sleep*. 2018;37(10):1673–8.
30. Schwab R, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of Upper Airway Anatomic Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea with Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *Am J Respir Crit Care*

Med. 2003;168(5):522–30.

31. Kositanurit W, Muntham, D Udomsawaengsup, S Chirakalwasan N. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Sleep Breath*. 2018;22(1):251-256.
32. Ravesloot M, van Maanen J, Hilgevoord A, van Wagenveld B, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1865–71.
33. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17:32–42.
34. Stanchina M, Malhotra A, Fogel R, Trinder J, Edwards J, Schory K, et al. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*. 2003;26(7):851-856.
35. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S, et al. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obes (Silver Spring)*. 2011;19(2):276–82.
36. Dancey D, Hanly P, Soong C, Lee B, Shepard J, Jr Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest*. 2003;123(5):1544–50.
37. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr*. 2009;28(1):46–51.
38. Shah N, Hanna D, Teng Y, Sotres-Alvarez D, Hall M, Loredó J, et al. Sex-Specific Prediction Models for Sleep Apnea From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest*. 2016;149(6):1409-1418.
39. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su M, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241–6.
40. Oltmanns K, Gehring H, Rudolf S, Schultes B, Schweiger U, Born J, et al. Persistent suppression of resting energy expenditure after acute hypoxia. *Metabolism*. 2006;55(5):669–75.
41. Stenlöf K, Grunstein R, Hedner J, Sjöström L. Energy expenditure in obstructive sleep apnea: effects of treatment with continuous positive airway pressure. *Am J Physiol*. 1996;271(6 Pt 1):E1036-43.
42. Netzer N, Stoohs R, Netzer C, Clark K, Strohl K. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485–91.
43. Fonseca L, Silveira E, Lima N, Rabahi M. STOP-Bang questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016;42(4):266–72.
44. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal, P Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, Al. E. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a

- derivation and validation study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):742–8.
45. Johns M. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540–5.
  46. Kapur V, Auckley D, Chowdhuri S, Kuhlmann D, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504.
  47. Corral J, Sanchez-Quiroga M, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, de la Torre A, Duran-Cantolla J, et al. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196(9):1181–90.
  48. Kushida C, Littner M, Morgenthaler T, Alessi C, Bailey D, Coleman JJ, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28(4):499–521.
  49. Epstein L, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil S, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and longterm care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263–76.
  50. Berry R, Budhiraja R, Gottlieb D, Gozal D, Iber C, Kapur V, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012;8(5):597–619.
  51. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4. *Acad Sleep Med.* 2017;13(5):665–6.
  52. Flemons W, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22(5):667–89.
  53. Luiz de Menezes Duarte<sup>1</sup> R, Maria Guimarães Pereira Togeiro<sup>2,3</sup> S, de Oliveira Palombini<sup>3</sup> L, Paula Galhardo Rizzatti<sup>4</sup> F, Chaves Fagundes<sup>5</sup> S, José Magalhães-da-Silveira<sup>6a</sup> F, et al. Brazilian Thoracic Association Consensus on Sleep-disordered Breathing. *J Bras Pneumol [Internet].* 31 de agosto de 2022 [citado 26 de setembro de 2023];48(4):e20220106. Available at: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3708/en-US/brazilian-thoracic-association-consensus-on-sleep-disordered-breathing>
  54. Patil S, Ayappa I, Caples S, Kimoff R, Patel S, Harrod C. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(2):335–43.
  55. Luiz de Menezes Duarte R, Maria Guimarães Pereira Togeiro S, de Oliveira

Palombini L, Paula Galhardo Rizzatti F, Chaves Fagundes S, José Magalhães-da-Silveira F, et al. Brazilian Thoracic Association Consensus on Sleep-disordered Breathing. *J Bras Pneumol* [Internet]. 31 de agosto de 2022 [citado 26 de setembro de 2023];48(4):e20220106. Available at: <https://www.jornaldepneumologia.com.br/details/3708/en-US/brazilian-thoracic-association-consensus-on-sleep-disordered-breathing>

56. Veasey S, Rosen I. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442–9.
57. Dixon J, Schachter L, Brien P, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs Conventional Therapy for Weight Loss Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA*. 2012;308(11):1142–9.
58. Loubé D, Erman M. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *J Am Diet Assoc*. 1997;97(8):896–7.
59. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in Intra-Abdominal Visceral Fat and Serum Leptin Levels in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Circulation*. 1999;100(7):706–12.
60. Hoyos C, Murugan S, Melehan K, Yee B, Phillips C, Killick R, et al. Dose-dependent effects of continuous positive airway pressure for sleep apnea on weight or metabolic function: Individual patient-level clinical trial meta-analysis. *J Sleep Res*. 2019;28(5):1–7.
61. Herculano S, Grad G, Drager L, de Albuquerque A, Melo C, Lorenzi-Filho G, et al. Weight Gain Induced by Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea Is Mediated by Fluid Accumulation: A Randomized Crossover Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(1):134–6.
62. Chen B, Drager L, Peker Y, Vgontzas A, Phillips C, Hoyos C, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Weight and Local Adiposity in Adults with Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18(10):1717–27.
63. Brown M, Goodwin J, Silva G, Behari A, Newman A, Punjabi N, et al. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Body Mass Index (BMI): The Sleep Heart Health Study (SHHS). *Southwest J Pulm Crit Care*. 2011;3:159–168.
64. Drager L, Brunoni A, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Benseñor I, Lotufo P. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax*. 2015;70:258–264.
65. Quan S, Budhiraja R, Clarke D, Goodwin J, Gottlieb D, Nichols D, et al. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;(9):989–993.
66. Shechter A, Airo M, Valentin J, Dugas N, Abdalla M, St-Onge MP, et al. Effects of continuous positive airway pressure on body composition in Individuals with obstructive sleep apnea: A non-randomized, matched before-after study. *J Clin Med*. 2019;8(8):1195.

67. Münzer T, Hegglin A, Stannek T, Schoch O, Korte W, Büche D, et al. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. *Eur J Endocrinol.* 2010;162:695–704.
68. Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, et al. Changes in energy metabolism after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;194:729–738.
69. Hoyos C, Killick R, Yee B, Phillips C, Grunstein R, Liu P. Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised sham-controlled study. *Thorax.* 2012;67:1081–1089.
70. Wang Z, Pierson R, Heymsfield S. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(1):19–28.
71. Sheng H, Huggins R. A review of body composition studies with emphasis on total body water and fat. *Am J Clin Nutr.* 1979;32:630–47.
72. West S, Kohler M, Nicoll D, Stradling J. The effect of continuous positive airway pressure treatment on physical activity in patients with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. *Sleep Med.* 2009;10:1056–8.
73. Rosická M, Kršek M, Jarkovská Z, Marek J, Schreiber V. Ghrelin -A new endogenous growth hormone secretagogue. *Physiol Res.* 2002;51(5):435–41.
74. Jones J, Clemmons D. Insulin-like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. *Endocr Rev.* 1995;16(1):3–34.
75. Galli G, Pinchera A, Piaggi P, Fierabracci P, Giannetti M, Querci G, et al. Serum insulin-like growth factor-1 concentrations are reduced in severely obese women and raise after weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2012;22(8):1276–80.
76. Ursavas A, Karadag M, Ilcol Y, Ercan I, Burgazlioglu B, Coskun F, et al. Low level of IGF-1 in obesity may be related to obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 2007;185(5):309–14.
77. Hoyos C, Killick R, Keenan D, Baxter R, Veldhuis J, Liu P. Continuous positive airway pressure increases pulsatile growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 in a time-dependent manner in men with obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. *Sleep.* 2014;37(4):733–41.
78. Mysliwiec V, O'Reilly B, Roth B. Weight gain with CPAP: A complication of treatment? *J Clin Sleep Med.* 2014;10(3):347.
79. Annat G, Viale J, Bui Xuan B, Hadj Aissa O, Benzoni D, Vincent M, et al. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. *Anesthesiology.* 1983;58(2):136–41.
80. Leithner C, Frass M, Pacher R, Hartter E, Pesl HW. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure decreases release of alpha-atrial natriuretic peptide. *Crit Care Med.* 1987;15:484–8.
81. Priebe HJ, Heimann JC, Hedley-Whyte J. Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. *J Appl Physiol.* 1981;50(3):643–9.

82. Sugerman H. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. *Surg Clin North Am.* 2001;81(5):1063–75.
83. Doty J, Saggi B, Blocher C, Fakhry I, Gehr T, Sica D, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. *J Trauma - Inj Infect Crit Care.* 2000;48(5):874–7.
84. Drury D, Henry J, Goodman J. The effects of continuous pressure breathing on kidney function. *J Clin Invest.* 1947;26(5):945–51.
85. Hemmer M, Viquerat C, Suter P, Vallotton M. Urinary antidiuretic hormone excretion during mechanical ventilation and weaning in man. *Anesthesiology.* 1980;52:395–400.
86. Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein R, Costas L, McDougall J, et al. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci.* 1989;77(4):407–11.
87. Smith IE, Shneerson J. CPAP causing peripheral oedema: Uncommon but not unknown. *Sleep Med.* 2007;9(1):author reply 101.
88. Choy D, Jacobson M, Chervin R. Dependent edema and ascites associated with CPAP/BiPAP treatment of sleep apnea. *Sleep Med.* 2006;7:594.
89. Smith I S. Peripheral oedema as a complication of cpap therapy for OSA. *J Sleep Res.* 2000;9:177.
90. Hajduk I, Strollo P, Jasani R. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome--a retrospective study. *Sleep.* 2003;26(1):61–4.
91. Haylen B, De Ridder D, Freeman R, Swift S, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. *Int Urogynecol J.* 2010;21(1):5–26.
92. Tikkinen K, Johnson T, Tammela T, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, et al. Nocturia Frequency, Bother, and Quality of Life: How Often Is Too Often? A Population-Based Study in Finland. *Eur Urol.* 2010;57(3):488–96.
93. Bosch J, Weiss J. The prevalence and causes of nocturia. *J Urol.* 2013;189(1 Suppl):S86-92.
94. Tikkinen K, Tammela T, Huhtala H, Auvinen A. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland. *Urol J.* 2006;175(2):596–600.
95. Hoshiyama F, Hirayama A, Tanaka M, Taniguchi M, Ohi M, Momose H, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on nocturnal urine production in older men with nocturia. *Urology.* 2014;84(4):892–6.
96. Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, Haraguchi M, Kikuchi E, Miyajima A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. *Can Urol Assoc J.* 2016;10(7–8):E241–5.

97. Miyazato M, Tohyama K, Touyama M, Nakamura H, Oshiro T, Ueda S, et al. Effect of continuous positive airway pressure on nocturnal urine production in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2017;36:376–379.
98. Grossi M, Riccò B. Electrical impedance spectroscopy (EIS) for biological analysis and food characterization: a review. *J Sens Sens Syst*. 2017;6:303–325.
99. Gibson A, Beam J, Alencar M, Zuhl M, Mermier C. 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.
100. Bertolazi A, Fagondes S, Hoff L, Pedro V, Menna Barreto S, Johns M. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J bras pneumol*. 2009;35(9):877–83.
101. Wang T, Huang W, Zong H, Zhang Y. The Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Nocturia in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int Neurourol J*. 2015;19(3):178–84.
102. Rodenstein D, D'Odemont J, Pieters T, Aubert-Tulkens G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(6):1367-71.
103. Svenningsen NW, Andreasson B, Lindroth M. Diuresis and Urine Concentration during CPAP in Newborn Infants. *Acta Pædiatrica*. 1984;73:727-732.
104. Miyazato M, Tohyama K, Touyama M, Nakamura H, Oshiro T, Ueda S, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Nocturnal Urine Production in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Neurourol Urodyn*. 2015;36(2):376–9.
105. Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, Haraguchi M, Kikuchi E, Miyajima A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. *Can Urol Assoc J*. 2016;10:e241–e245.
106. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara M, Muñoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron - Clin Pr*. 2006;105(1):c35-42.
107. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M, Smith S, Newton G, 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.
108. Silva B, Santos R, Drager L, Coelho F, Elias R. Impact of Compression Stockings vs. Continuous Positive Airway Pressure on Overnight Fluid Shift and Obstructive Sleep Apnea among Patients on Hemodialysis. . 2017. *Front Med*. 2017;4:57.
109. Colish J, Walker J, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, et al.

Obstructive sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. *Chest*. 2012;141:674–681.