

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES



**TESE DE DOUTORADO**

**Efeito de diurético e de dieta hipossódica  
em pacientes com apneia obstrutiva do sono grave:  
Um ensaio clínico randomizado**

Aluna: Cintia Zappe Fiori Martinez

Orientador: Professor Doutor Denis Martinez

Porto Alegre, Janeiro de 2016

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL**  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:  
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES



**TESE DE DOUTORADO**

Cintia Zappe Fiori Martinez

Orientador: Professor Doutor Denis Martinez

*Tese de doutorado apresentada em cumprimento à exigência do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da Universidade Federal do Rio Grande do Sul para obtenção do título de Doutora*

Porto Alegre, Janeiro de 2016

### CIP - Catalogação na Publicação

Zappe Fiori Martinez, Cintia

Efeito de diurético e de dieta hipossódica em pacientes com apneia obstrutiva do sono grave: Um ensaio clínico randomizado / Cintia Zappe Fiori Martinez. -- 2016.

161 f.

Orientador: Denis Martinez.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2016.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Dieta hipossódica. 3. Diurético. 4. Deslocamento de líquido corporal . 5. Edema. I. Martinez, Denis, orient. II. Título.

## **Agradecimentos**

Ao meu orientador, Prof. Dr. Denis Martinez, obrigada pela constante presença em toda caminhada e por ser esta pessoa vocacionada para ensinar e orientar. Não poderia deixar de mencionar o exemplo de cientista, focado na autenticidade e qualidade dos estudos científicos.

Ao amigo Dr. Sandro Cadaval Gonçalves, um dos mentores deste trabalho, agradeço pelo constante incentivo. Tu acreditaste que eu tinha capacidade para executar estas ideias, abriste portas e me mostraste o caminho.

Ao meu marido, Daniel, agradeço pelo imensurável companheirismo e incentivo, sempre estimulando a minha confiança e superação em todas as dificuldades que existiram, para que eu pudesse chegar até aqui, com esta etapa da minha vida cumprida.

À minha mãe Lenara, que representa minha família, agradeço pelo apoio incondicional em prol do meu crescimento intelectual. Essa vitória, eu compartilho com vocês.

Ao meu pai, *in memoriam*, saudade, mas conforto por ter sido exemplo de homem e profissional que tanto ajudou ao próximo na medicina.

À Inez, *in memoriam*, exemplo de segunda mãe, que esteve presente em tempo integral na minha criação, exemplo de bondade.

À Sirlei Reis, com o conhecimento de todos os passos do programa de doutorado. Sempre trabalhando com muito amor e dedicação.

Aos meus colegas do grupo de pesquisa LIPES (Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono) pelo companheirismo e ajuda mútua na coleta de dados e aperfeiçoamento na escrita de artigos científicos.

Aos colegas de mestrado, doutorado, acadêmicos e bolsistas de iniciação científica, especialmente Carolina Caruccio Montanari, Lauren Sezerá Costa, Pedro Lopez e Rodrigo Camargo, pela colaboração em diversas etapas desta pesquisa. A ajuda de vocês foi fundamental para a realização dos resultados desta tese.

Aos sujeitos da pesquisa, infinitamente grata por entenderem a importância do estudo e contribuírem voluntariamente para o avanço da ciência.

Ao Programa de Pós-Graduação das Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares/UFRGS. Às instituições de fomento à pesquisa: Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, por acreditarem e incentivarem na concretização das pesquisas científicas.

## Sumário

Abreviaturas em português .....	1
Abreviaturas e acrônimo em inglês .....	3
Lista de tabelas e figuras da revisão da literatura .....	4
RESUMO.....	7
ABSTRACT .....	8
1. INTRODUÇÃO .....	9
MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO.....	12
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	13
Apneia Obstrutiva do Sono.....	13
Definição .....	13
Diagnóstico.....	16
Questionários .....	17
Exame de Polissonografia.....	20
Prevalência.....	23
Patogênese .....	26
Mecanismos mediados pela idade .....	27
Mecanismos mediados pelo sexo.....	30
Mecanismos mediados pela obesidade.....	35
Mecanismos mediados pelo deslocamento de líquido .....	37
Consequências da apneia do sono .....	53
Cardiovasculares.....	53
Mortalidade.....	72
Tratamento da apneia do sono.....	81
CPAP.....	81
Aparelho intraoral de avanço mandibular .....	82
Cirurgia.....	83
Redução de peso corporal .....	83

Terapia farmacológica.....	87
Terapia posicional .....	87
Exercício físico .....	88
Exercício orofaríngeo .....	88
Diurético .....	89
Sódio .....	91
3. JUSTIFICATIVA .....	103
4. HIPÓTESE CONCEITUAL .....	104
5. OBJETIVOS: .....	104
5.1. Objetivo primário: .....	104
5.2. Objetivos secundários .....	104
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA .....	105
ARTIGO 1.....	122
ARTIGO 2.....	129

## ABREVIATURAS EM PORTUGUÊS

ACS – apneia central do sono

AIO – aparelho intraoral de avanço mandibular

AOS – apneia obstrutiva do sono

AVE – acidente vascular encefálico

CPAP – pressão positiva contínua na via aérea

ECG – eletrocardiograma

EEG – eletroencefalograma

EMG – eletromiograma

EOG – eletrooculograma

FC – frequência cardíaca

HAS – hipertensão arterial sistêmica

IAH – índice de apneia e hipopneia

IC – intervalo de confiança

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

IDR – índice de distúrbio respiratório

IMC – índice de massa corporal

MAPA – monitorização ambulatorial de pressão arterial

PA – pressão arterial

PA – pressão arterial

PaCO<sub>2</sub> ou PcO<sub>2</sub> – pressão parcial de gás carbônico do sangue arterial

Pcrit – pressão positiva de fechamento da faringe

Pit – pressão intratorácica

PR1 – pletismografia respiratória por indutância

RERA – despertar relacionado ao esforço respiratório

RIT2MM – razão de intensidade T2 mucosa-masseter

SaO<sub>2</sub> mínima – saturação mínima de oxigênio no sangue arterial

SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono

SNS – sistema nervoso simpático

SpO2 (%)– percentagem de saturação de oxigênio no sangue arterial

SVA – servoventilação adaptativa

VAS – via aérea superior

VE – ventrículo esquerdo

VLP – volume de líquido das pernas

## ABREVIATURAS E ACRÔNIMO EM INGLÊS

AHI – apnea-hypopnea index

BMI – body mass index

CI – confidence interval

CPAP – continuous positive airway pressure

NREM – non rapid eye movement

OR – odds ratio

OSA – obstructive sleep apnea

REM – rapid eye movement

RERA – respiratory effort-related arousal

SCOPER – acrônimo das palavras em inglês: Sleep, Cardiovascular, Oximetry, Position e Effort Respiratory

SpO<sub>2</sub> – arterial oxygen saturation

## LISTA DE TABELAS E FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1 – Marco conceitual .....	12
Figura 2 – Anormalidades do fluxo aéreo no traçado de polissonografia .....	14
Tabela 1 - Classificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono.....	15
Tabela 2 - Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto.....	15
Quadro 1 - Classificação dos tipos de polissonografia.....	20
Quadro 2 - Sistema de categorização SCOPER.....	23
Figura 3 – Prevalência de apneia obstrutiva do sono e síndrome da apneia obstrutiva do sono .....	25
Figura 4 – Atividade reflexa do musculo dilatador da faringe e espessura da camada de gordura ao redor da faringe de acordo com a idade .....	28
Figura 5 – Histogramas da duração e amplitude da atividade de unidades motoras do genioglosso .....	30
Figura 6 - Prevalência dos transtornos respiratórios do sono de acordo com sexo e idade.....	31
Figura 7 - Prevalência de apneia obstrutiva do sono de acordo com idade e sexo de uma amostra probabilística dos habitantes da cidade de São Paulo .....	32
Figura 8 - Pressão positiva de fechamento da faringe após uso de calça antichoque. ....	33
Figura 9 – Correlação entre a mudança na circunferência do pescoço e no volume de líquido deslocado das pernas. ....	34
Figura 10 - Imagens sagitais de ressonância magnética de indivíduo sem e com apneia obstrutiva do sono ....	36
Figura 11 – Representação tridimensional do volume da língua por exame de ressonância magnética. ....	37
Figura 12 – Efeito do uso de calça antichoque na circunferência do pescoço, no fluxo aéreo, e no gradiente de pressão transfaríngea em sujeitos saudáveis. ....	38
Figura 13 – Efeito do uso de calça antichoque no volume de líquido nas pernas, na circunferência do pescoço e na resistência da faringe em sujeitos saudáveis .....	39
Figura 14 - Traçado do tamanho da área transversal da via aérea superior após compressão com calça antichoque.....	40
Figura 15 – Influência do uso de meia de compressão, por um dia, no volume de líquido das pernas, na circunferência do pescoço e no IAH.....	41
Figura 16 - Correlação entre o IAH e a mudança de líquido das pernas em pacientes com insuficiência cardíaca – Conceito unificador.....	43
Figura 17- Efeito do CPAP na mudança de líquido das pernas e circunferência do pescoço em pacientes com apneia obstrutiva do sono. ....	44
Figura 18 - Relação bidirecional entre a apneia do sono obstrutiva e central e a insuficiência cardíaca. ....	45
Figura 19 – Correlação entre a mudança do volume de líquido das pernas durante a noite com o IAH e com a mudança na circunferência do pescoço. ....	46
Figura 20 - Correlação entre a mudança na circunferência do pescoço imediata com o IAH e com a saturação mínima de oxigênio no sangue arterial.....	47

Figura 21 - Circunferências do tornozelo, da panturrilha e do pescoço antes e após a polissonografia em pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono.....	48
Figura 22- Imagens de ressonância magnética mostrando o teor de líquido no tecido perifaríngeo mediante ao cálculo da razão de intensidade T2 mucosa-masseter (RIT2MM). .....	49
Figura 23- Correlação entre o IAH e a razão de intensidade T2 mucosa-masseter.....	49
Figura 24 – Influência da inclinação das pernas a 50 graus nas medidas da área da luz da faringe e da circunferência do pescoço.....	51
Figura 25 – Risco relativo de hipertensão arterial em pacientes com apneia obstrutiva do sono - <i>Wisconsin Sleep Cohort Study</i> .....	55
Figura 26 – Risco relativo de hipertensão arterial em pacientes com apneia obstrutiva do sono - <i>Sleep Heart Health Study</i> .....	56
Figura 27 - Sobrevida de pacientes com apneia obstrutiva do sono com e sem hipertensão pulmonar .....	60
Figura 28 – Prevalência de pacientes com apneia obstrutiva do sono - <i>Heinz Nixdorf Recall Study</i> .....	63
Figura 29 – Metanálise de apneia obstrutiva do sono e o risco de síndrome metabólica para estudos transversais.....	65
Figura 30 – Metanálise de apneia obstrutiva do sono e o risco de síndrome metabólica para estudos de caso-controle.....	65
Figura 31 – Razão de chance bruta de síndrome metabólica em pacientes com apneia obstrutiva do sono leve e moderada <i>versus</i> o grupo controle.....	66
Figura 32 – Efeitos fisiopatológicos da apneia obstrutiva do sono no sistema cardiovascular.....	68
Figura 33 – Fisiopatologia da apneia do sono central na insuficiência cardíaca.....	69
Figura 34 - Atividade do simpático durante as apneias.....	70
Figura 35 – Análise de sobrevivência de pacientes com apneia obstrutiva do sono.....	72
Figura 36 – Fração de ejeção de pacientes tratados com CPAP durante 1 mês – CANPAP.....	73
Figura 37 – Fração de ejeção de pacientes tratados com CPAP durante 24 meses – CANPAP .....	74
Figura 38 – Sobrevida livre de transplante cardíaco – CANPAP.....	75
Figura 39 - Curvas de incidências cumulativas para o desfecho primário, morte por todas as causas e morte cardiovascular em pacientes em tratamento com servoventilação adaptativa – SERVE-HF. ....	76
Figura 40 – Curvas de probabilidade de sobrevivência cardiovascular Kaplan–Meier para pacientes tratados com AIO, CPAP, não tratados e controles .....	77
Figura 41 – Mortalidade cumulativa entre mulheres com apneia do sono tratadas e não tratadas.....	78
Figura 42 – Incidência cumulativa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais.....	78
Figura 43 – Sobrevivência de indivíduos com e sem apneia do sono em 18 anos de acompanhamento.....	79
Figura 44 – Mortalidade cumulativa entre idosos com e sem apneia do sono, divididos entre controles, tratados e não tratados. ....	79
Figura 45 – Mudança no IAH e proporção de pacientes com AOS em relação às categorias de mudança de peso corporal durante 12 meses de acompanhamento.....	84

Figura 46 – Efeito da intervenção com dieta hipocalórica sobre a gravidade da apneia obstrutiva do sono ao longo de 24 meses de acompanhamento.....	84
Figura 47 – Efeito da intervenção com dieta hipocalórica sobre a progressão da apneia obstrutiva do sono ao longo de 60 meses de acompanhamento.....	85
Figura 48 - Efeito do tratamento com diurético na mudança de líquido das pernas e no IAH em pacientes com hipertensão resistente .....	91
Figura 49 – Correlação entre ingestão de sódio e IAH.....	92
Figura 50 - Influência da solução salina no IAH. ....	93
Figura 51 – Diminuição do consumo de sal calculada a partir de excreção de sódio urinário entre mulheres e homens finlandeses.....	95
Tabela 3 - Metanálise do efeito da redução de cloreto de sódio sobre a pressão arterial.....	98
Figura 52 – Excreção de sódio e risco de morte e eventos cardiovasculares .....	99
Figura 53 - Gráfico de floresta das mudanças pressão arterial sistólica para cada incremento de 1 g na excreção de sódio.....	100
Figura 54 - Gráfico de floresta das mudanças pressão arterial diastólica para cada incremento de 1 g na excreção de sódio. ....	100
Figura 55 – Curvas <i>spline</i> mostrando o risco de mortalidade total com excreção de sódio .....	101

## RESUMO

**Introdução:** A patogênese da apneia obstrutiva do sono envolve estreitamento da faringe causado por deslocamento de líquido das pernas para o pescoço durante a noite.

**Objetivo:** Determinar o efeito de intervenções que depletem líquido corporal na gravidade da apneia obstrutiva do sono.

**Métodos:** Em ensaio randomizado controlado com placebo, homens diagnosticados com apneia obstrutiva do sono grave, segundo os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono, foram aleatoriamente designados para receber diariamente diurético Lasilactona (espironolactona 100 mg + furosemida 20 mg) ou pílula placebo ou aconselhamento nutricional para dieta com restrição de sódio mais pílula placebo. O período de intervenção foi de uma semana. Todos os participantes realizaram a polissonografia portátil tipo III no início e no final do estudo. A mudança no índice de apneia hipopneia (IAH) foi o desfecho primário.

**Resultados:** O estudo incluiu 54 participantes com média de idade ( $\pm$ DP) de  $45\pm 8,8$  anos, IMC de  $29,9\pm 2,9$  kg/m<sup>2</sup> e IAH de  $49\pm 19$  eventos/h. A mudança no IAH foi  $-11$  eventos/h de sono (intervalo de confiança de 95% [IC],  $-15,59$  para  $-5,74$ ) no grupo de dieta,  $-7,33$  (IC 95%,  $-13,75$  para  $-0,91$ ) no grupo diurético e  $0,33$  (IC 95%,  $-2,51$  para  $3,17$ ) no grupo placebo ( $P=0,001$  para interação tempo  $\times$  grupo). A redução de água corporal total foi  $2,2\pm 2,2$  L no grupo diurético ( $P<0,001$ ) e  $1,0\pm 1,6$  L no grupo dieta ( $P=0,002$ ). Os sintomas de sonolência e a circunferência do pescoço reduziram significativamente somente no grupo dieta ( $P=0,007$  e  $P<0,001$  para interação, respectivamente). O uso de diurético aumentou a concentração de aldosterona e a atividade da renina plasmática ( $P<0,001$  para interação).

**Conclusões:** Em homens com apneia obstrutiva do sono grave, intervenções dietéticas e farmacológicas que depletem líquido corporal diminuem o IAH. Esse estudo fornece evidências de que a retenção de líquido corporal desempenha papel na patogênese da apneia do sono.

**Palavras chaves:** dieta hipossódica; diurético; deslocamento de líquido; apneia obstrutiva do sono.

Registro no *ClinicalTrials.gov*, NCT01945801.

## ABSTRACT

**Rationale:** The pathogenesis of obstructive sleep apnea involves pharyngeal narrowing caused by overnight fluid displacement from the legs to the neck.

**Objective:** To determine the effect of interventions that reduced the body fluid content on obstructive sleep apnea severity.

**Methods:** In this placebo-controlled study, men diagnosed with severe obstructive sleep apnea according American Academy of Sleep Medicine clinical criteria were randomized to receive daily diuretic lasilactone (spironolactone 100 mg + furosemide 20 mg) or placebo pill or nutritional counseling to sodium-restricted diet plus placebo pill. The intervention period was one week. All participants underwent out-of-center polysomnographies at baseline and follow-up. The change in apnea-hypopnea index (AHI) was the main outcome.

**Results:** The study included 54 participants with mean age ( $\pm$ SD) of  $45\pm 8.8$  years, body mass index of  $29.9\pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup>, and AHI of  $49\pm 19$  events/h. From baseline to follow-up, the AHI delta value was  $-11$  (95% confidence interval [CI],  $-15.59$  to  $-5.74$ ) in the diet group,  $-7.33$  (95% CI,  $-13.75$  to  $-0.91$ ) in the diuretic group, and  $0.33$  (95% CI,  $-2.51$  to  $3.17$ ) in the placebo group ( $P=0.001$  for time  $\times$  group interaction). The reduction in the total body water was  $2.2\pm 2.2$  L in the diuretic group ( $P<0.001$ ) and  $1.0\pm 1.6$  L in the diet group ( $P=0.002$ ). Sleepiness and neck circumference reduced only in the diet group ( $P=0.007$  and  $P<0.001$  for the interaction, respectively). The diuretic use augmented aldosterone concentration and plasma renin activity ( $P<0.001$  for the interaction).

**Conclusions:** Among men with severe OSA, dietary and pharmacological interventions that decrease bodily fluid content reduce the AHI. This trial provides a finding that fluid retention plays a role in apnea pathogenesis.

**Keywords:** sodium-restricted diet; diuretics; fluid shifts; obstructive sleep apnea.

*ClinicalTrials.gov* number, NCT01945801.

## 1. INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono é uma doença comum<sup>1</sup> prevalente<sup>2,3</sup>, secundária a variações anatômicas da via aérea da faringe e a perturbações do controle fisiológico da sua permeabilidade.<sup>4</sup> A obstrução parcial ou total da faringe pode ocorrer diversas vezes durante o sono, mesmo em pessoas normais. Mais do que 5 eventos por hora de sono são considerados anormais.<sup>5</sup>

Apneias podem ser de origem central, por pausa no sistema de controle da ventilação. Também ocorrem em pequeno número durante o sono normal, nas trocas de estágio, da vigília para o sono, quando a PaCO<sub>2</sub> da vigília se encontra abaixo do limiar de apneia para o sono. Número acima de 5 por hora para apneias centrais é visto, em geral, na insuficiência cardíaca congestiva<sup>6,7</sup> e em doenças neurológicas.

Apneia obstrutiva do sono se associa a desfechos cardiovasculares desfavoráveis.<sup>8,9</sup> Em 2015, estudos de revisões sistemáticas e metanálises, confirmaram o aumento da incidência de disfunção endotelial e rigidez arterial<sup>10</sup>, câncer<sup>11</sup>, glaucoma<sup>12</sup>, doença renal crônica<sup>13</sup> e síndrome metabólica<sup>14</sup> em pacientes com apneia obstrutiva do sono.

Desde 1931, está bem documentado que após 40 minutos de ortostatismo ocorre acúmulo de mais de 100 ml de líquido nas pernas.<sup>15</sup> O deslocamento rostral de líquido para a face também foi demonstrado em 1955, após três horas em decúbito a espessura do lóbulo da orelha aumenta 0,6 mm.<sup>16</sup> O deslocamento rostral de líquido durante a noite, das pernas para a região perifaríngea, pode participar na patogênese da apneia do sono, tanto central como obstrutiva.<sup>17</sup>

A apneia obstrutiva do sono é mais prevalente em pessoas com doenças nas quais ocorre retenção de líquido.<sup>18</sup> Diferentes estudos demonstram que o deslocamento rostral de

líquido aumenta a circunferência e o volume de líquido do pescoço<sup>19-21</sup> e a gravidade da apneia do sono.<sup>22</sup>

Voluntários foram submetidos à infusão de 22 mL/kg de peso corporal de soro fisiológico em 30 minutos. Após a intervenção, o índice de apneia-hipopneia (IAH) aumentou em 32 eventos/h e a circunferência do pescoço em cerca de 1 cm.<sup>23</sup> Esse achado sugere a influência da volemia na gravidade da apneia do sono.

O uso de compressão com calça antichoque para forçar a saída de líquido extracelular das pernas aumenta a resistência faríngea<sup>24,25</sup> e a colapsabilidade da via aérea superior<sup>26</sup> em sujeitos saudáveis. O uso de meias de compressão elástica reduz o IAH em pessoas sem insuficiência venosa<sup>27,28</sup> e com insuficiência venosa.<sup>29</sup> A gravidade da apneia do sono também foi reduzida por outros métodos que evitam o acúmulo de líquido corporal, como a terapia com diurético, em populações selecionadas de indivíduos hipertensos<sup>30,31</sup> e com insuficiência cardíaca.<sup>32</sup>

Até esta data, apesar das evidências disponíveis, não se encontra na literatura nem nas bases de registro, como o *clinicaltrials.gov*, algum ensaio clínico randomizado que avalie o efeito da redução de líquido corporal sobre o IAH.

Assim, essa tese se propõe a investigar o efeito de diuréticos e dieta hipossódica sobre a gravidade da apneia obstrutiva do sono por meio de ensaio clínico randomizado controlado. No estudo, homens com apneia do sono grave foram submetidos a uma semana de intervenção. O desfecho primário foi a mudança no IAH.

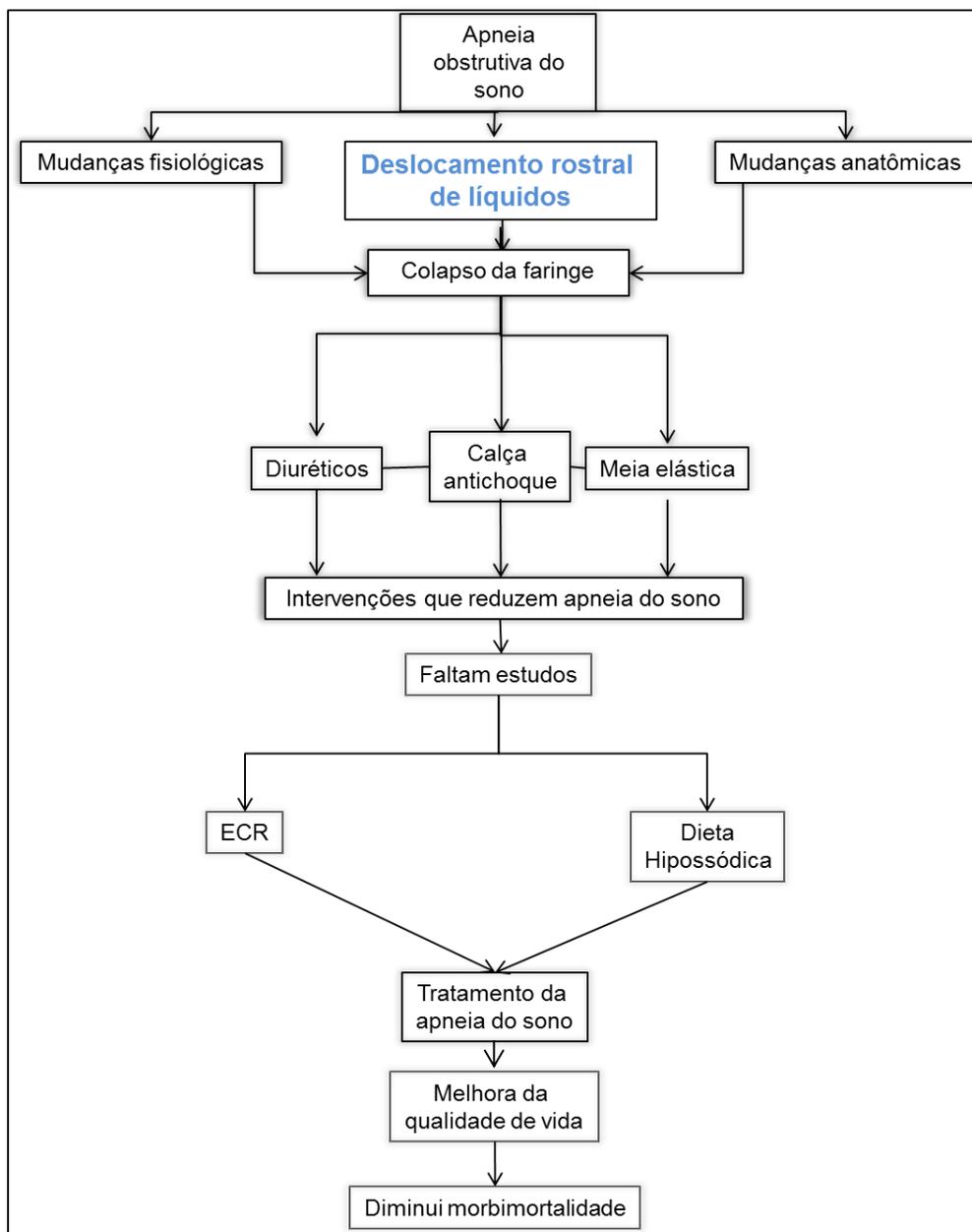
Este não é um estudo terapêutico, no qual se define a efetividade das intervenções. É um teste de conceito para aumentar o nível de evidência do conhecimento sobre a relação entre deslocamento rostral de líquido e a apneia obstrutiva do sono, verificando de forma cientificamente sólida o que já foi testado com desenho experimental preliminar.

Para que na prática clínica os profissionais da área da saúde envolvidos no tratamento de pacientes com apneia obstrutiva do sono possam considerar a utilização de dieta hipossódica e diurético como opções terapêuticas, são necessários estudos demonstrando melhora de desfechos paciente-relacionados e redução do risco cardiovascular.

Diurético e dieta hipossódica são medidas de baixo custo que podem tanto ser adjuvantes ao tratamento padrão com pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) como se tornarem alternativas em casos de apneia obstrutiva do sono leve. Face ao exposto nesses prolegômenos, se justifica a realização de estudos tentando validar a hipótese de que potenciais tratamentos para retenção de líquidos possam mitigar a apneia obstrutiva do sono.

**MARCO CONCEITUAL ESQUEMÁTICO**

A Figura 1 apresenta o marco conceitual do estudo. Este esquema foi desenvolvido com o objetivo de elencar, explicitar e articular a base teórica pertinente ao processo e contexto do estudo.



**Figura 1 – Marco conceitual**

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

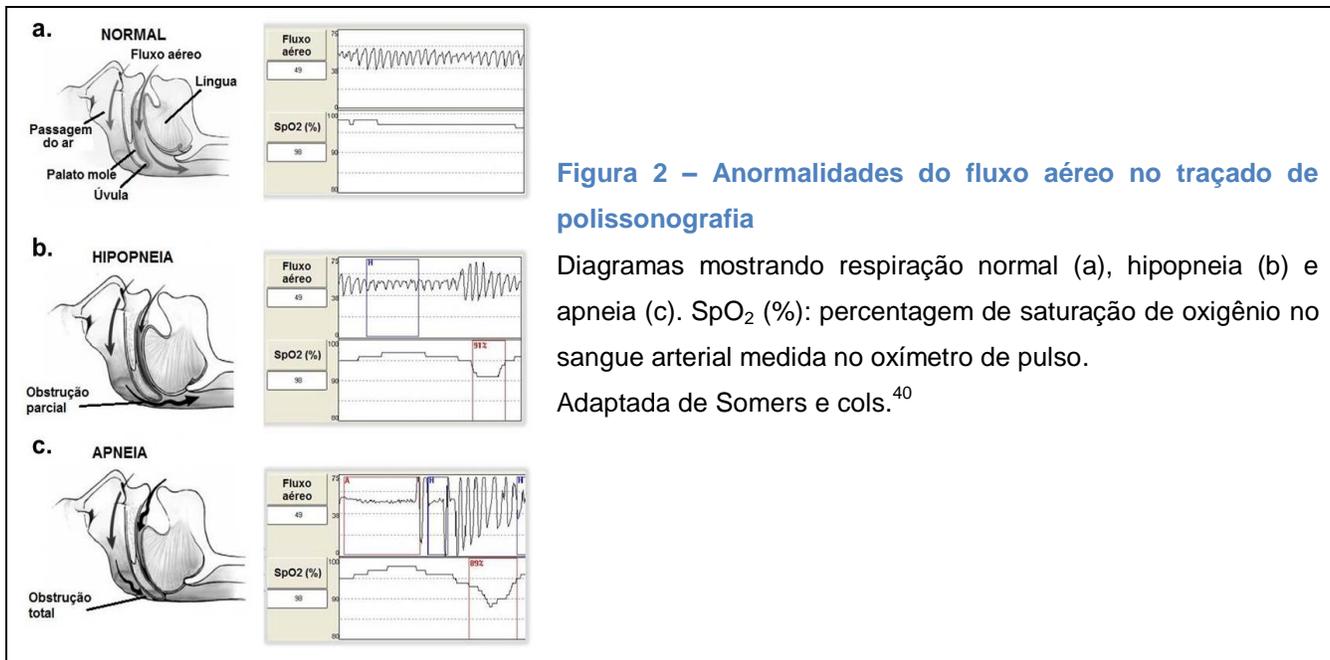
### APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

#### DEFINIÇÃO

A apneia obstrutiva do sono é caracterizada pela obstrução parcial ou total da respiração durante o sono, suficientes para causar hipoxemia e hipercapnia arterial.<sup>4,33</sup> Cada apneia termina com despertar transitório e a repetição leva à fragmentação do sono. O sono interrompido perde sua arquitetura normal, altera os seus estágios e provoca respostas exacerbadas do sistema nervoso autônomo.

A apneia é a obstrução total ou a redução de mais de 90% do fluxo aéreo para os pulmões por pelo menos 10 segundos acompanhada de dessaturação da oxihemoglobina maior que 3% a partir da linha de base, ou evidência de despertar no eletroencefalograma. A hipopneia é a obstrução parcial do fluxo aéreo de pelo menos 30% e igualmente acompanhada de dessaturação maior que 3% ou despertar durante o sono<sup>34,35</sup> (Figura 2).

Determinados mecanismos estão relacionados ao colapso e/ou complacência dos tecidos das paredes da faringe durante o sono como: a) redução da atividade dos músculos abdutores da faringe durante o sono<sup>36</sup>; b) diminuição da luz da faringe<sup>37</sup>; c) diminuição do volume de reserva expiratória pulmonar<sup>38</sup>; d) instabilidade do controle ventilatório<sup>39</sup>; e) deslocamento de líquidos das pernas em direção à região do pescoço no decúbito dorsal<sup>33</sup>.



**Figura 2 – Anormalidades do fluxo aéreo no traçado de polissonografia**

Diagramas mostrando respiração normal (a), hipopneia (b) e apneia (c). SpO<sub>2</sub> (%): percentagem de saturação de oxigênio no sangue arterial medida no oxímetro de pulso.

Adaptada de Somers e cols.<sup>40</sup>

A gravidade da apneia obstrutiva do sono é classificada de acordo com o IAH. Esse índice é determinado dividindo o número total de episódios de apneias e hipopneias pelo número de horas de sono.

Em 2014, na 3<sup>a</sup> edição da classificação internacional dos distúrbios do sono, os “despertares relacionados ao esforço respiratório” (*respiratory effort-related arousal [RERA]*) foram incluídos ao diagnóstico da apneia obstrutiva do sono. Os *RERAs* são caracterizados por uma sequência de respirações, com esforço respiratório crescente, resultando em despertar, sem dessaturação de oxigênio. Essa sequência evolutiva pode culminar com a ocorrência de apneia obstrutiva do sono, caso não haja intervenção nos fatores de risco para esse transtorno devido à maior resistência da via aérea superior. Somando os eventos de apneia, hipopneia e RERA, e os dividindo pelo tempo total de horas de sono se obtêm o índice de distúrbio respiratório (IDR) (Tabela1).<sup>5</sup>

Tabela 1 - Classificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono

IAH ou IDR	Classificação
< 5	Normal
5 – 14	Leve
15 – 29	Moderada
≥ 30	Grave

Classificação conforme a Academia Americana de Medicina do Sono<sup>5</sup>

A síndrome da apneia obstrutiva do sono em adultos compreende a apneia obstrutiva do sono com sinais e sintomas associados como ilustrada na Tabela 2.

Tabela 2 – Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto

---

**Critérios (A + B + D) ou (C + D)**


---

**A) No mínimo uma das seguintes queixas:**

- Episódios involuntários de sono durante a vigília
- Sonolência excessiva diurna
- Sono não reparador
- Fadiga
- Insônia
- Acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia
- Relato de ronco alto e/ou pausas respiratórias no sono por observador

**B) Polissonografia:** cinco ou mais eventos respiratórios (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados ao esforço respiratório) por hora de sono. A evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

**C) Polissonografia:** quinze ou mais eventos respiratórios (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforço respiratório) por hora de sono. A evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

**D) O distúrbio não pode ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, por doenças médicas ou neurológicas, por uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.**

---

---

## DIAGNÓSTICO

A apneia obstrutiva do sono tem poucos sintomas e raramente o paciente procura o médico. Em geral, o estímulo iatrotópico é a queixa de ronco do parceiro de sono. A suspeita de apneia obstrutiva do sono se baseia na anamnese e exame físico do paciente. A avaliação clínica, com o objetivo de identificar casos com apneia obstrutiva do sono, é insuficiente para o diagnóstico da doença.<sup>41</sup>

O diagnóstico de apneia do sono é confirmado com a realização do exame de polissonografia considerado o padrão áureo. A dificuldade do diagnóstico está no acesso a esse exame e o quanto alertas estão os médicos e os demais profissionais de saúde para suspeitar de apneia obstrutiva do sono. Essa doença continua sendo subdiagnosticada por esses e outros motivos.<sup>42</sup>

O difícil acesso ao exame de polissonografia se deve ao custo elevado e difícil colaboração e presença do paciente em laboratório específico durante toda noite.<sup>43</sup> Dessa forma, opções custo-efetivas vêm sendo utilizadas para tentar obter critério diagnóstico para a apneia do sono.

O diagnóstico precoce da doença pode reduzir a utilização de cuidados de saúde desses pacientes gerando menores custos para os cofres públicos. Os questionários de sono validados têm sido utilizados durante as consultas clínicas como método de fácil aplicação para a triagem de casos suspeitos de apneia obstrutiva do sono. Na próxima seção estão descritos, de forma concisa, os questionários principais utilizados para rastrear apneia obstrutiva do sono.

---

## QUESTIONÁRIOS

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

---

A escala de sonolência de Epworth foi validada em 1991, em estudo que realizou exames de polissonografia de noite inteira. O escore aferido pelo questionário se correlacionou com o diagnóstico de apneia do sono detectado através do exame de polissonografia. A escala avalia a probabilidade de o indivíduo adormecer em oito diferentes situações, ativas e passivas. O escore alcança valor máximo de 24 pontos. Pontuação acima de 10 é um indicativo de sonolência excessiva diurna.<sup>44</sup> O Epworth pode ser aplicado para avaliar a melhora da sonolência antes e após a administração de algum tratamento.<sup>45</sup>

A sensibilidade e a especificidade da escala de Epworth foram comparadas com o teste de latência do sono e de manutenção da vigília, testes que avaliam a qualidade do sono. O Epworth apresentou o melhor desempenho com 94% de sensibilidade e 100% de especificidade.<sup>46</sup>

### QUESTIONÁRIO DE BERLIM

---

O questionário de Berlim é utilizado para identificar se o paciente apresenta baixo ou alto risco para apneia do sono. Esse instrumento é dividido em três categorias. A categoria 1, composta de cinco perguntas relacionadas ao ronco e a cessação da respiração; a categoria 2, quatro questões relacionadas com sonolência diurna; a categoria 3 composta de duas questões relacionadas a presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS) ou de obesidade. O questionário sugere alto risco para apneia obstrutiva do sono se duas ou mais categorias forem classificadas como positivas. A utilidade do questionário foi avaliada na identificação

de pacientes com atendimento a nível primário. O questionário apresentou 86% de sensibilidade para detectar síndrome da apneia obstrutiva do sono, definida por IAH maior ou igual a 5 eventos/hora.<sup>47</sup>

## QUESTIONÁRIO STOP-BANG

---

O questionário STOP-Bang<sup>48</sup> foi validado para triagem de risco diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. Esse questionário avalia a ausência ou a presença de sintomas como: ronco, cansaço, apneias observadas, hipertensão, índice de massa corporal (IMC) acima de 35 kg/m<sup>2</sup>, idade acima de 50 anos, circunferência do pescoço acima de 40 cm e gênero masculino. Cada resposta positiva aos oito itens pontua em 1 unidade arbitrária. A pontuação maior ou igual a 3 associa-se a alta sensibilidade para detecção de apneia obstrutiva do sono<sup>49</sup>, e a pontuação entre 5 e 8 associa-se a alta probabilidade de apneia obstrutiva do sono de moderada a grave.<sup>50</sup>

Luo e cols avaliaram as validades preditivas dos questionários STOP-Bang, Epworth e Berlim para o rastreio de apneia obstrutiva do sono. A amostra foi constituída de 212 participantes que preencheram os questionários e que realizaram o exame de polissonografia. Dentre os três questionários, o STOP-Bang exibiu melhor sensibilidade, 95, 97 e 98%, e melhor especificidade, 50, 29 e 18%, para identificar IAH  $\geq 5$ ,  $\geq 15$  e  $\geq 30$  eventos/hora, respectivamente. O estudo firmou que o STOP-Bang pode ser usado para triagem de apneia obstrutiva do sono na população em geral.<sup>51</sup>

## ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

---

O índice de qualidade do sono de Pittsburgh é obtido por questionário que avalia sintomas de distúrbio do sono no último mês. O questionário inclui dezenove questões autoaplicadas e cinco questões respondidas por companheiros de quarto. Essas últimas questões são utilizadas para a informação clínica. As dezenove questões são agrupadas em sete componentes, com pontuação que varia em escala de 0 a 3. Os componentes do Pittsburgh incluem qualidade subjetiva do sono, latência para o sono, duração do sono, eficiência habitual do sono, distúrbios do sono, uso de medicamentos para dormir e disfunção diurna. As pontuações desses componentes são somadas e resultam em pontuação global, que varia de 0 a 21, onde a maior pontuação indica pior qualidade do sono<sup>52,53</sup>.

## EXAME DE POLISSONOGRAFIA

A polissonografia é o padrão áureo na investigação de distúrbios do sono. O exame é realizado durante uma ou mais noites, em geral iniciando por volta de 22 horas e encerrando por volta de 7 horas da manhã. Os tipos de polissonografias se diferem quanto ao local de realização e supervisão do exame, ao número de canais registrados e as variáveis mensuradas.<sup>54,55</sup> No Quadro 1 estão classificados os tipos de polissonografia.

Quadro 1 – Classificação dos tipos de polissonografia				
Tipo	Local do exame/supervisão	Número de canais	Variáveis	Identifica sono/vigília
I	Laboratório do sono/ Supervisionado por técnico	14 – 16	EEG, EOG, EMG, ECG, FC, fluxo aéreo/esforço, SaO <sub>2</sub> mínima	Sim
II	Fora do laboratório do sono/ Sem supervisão por técnico	7 – 16	EEG, EOG, EMG, ECG FC, fluxo aéreo/esforço, SaO <sub>2</sub> mínima	Sim
III	Fora do laboratório do sono/ Sem supervisão por técnico	≥ 4	ECG, FC, fluxo aéreo/esforço, SaO <sub>2</sub> mínima	Não
IV	Fora do laboratório do sono/ Sem supervisão por técnico	1 – 3 ou mais se critérios III não são cumpridos	Todos os monitores não classificados como tipo III	Não, porém pode incluir monitores para identificar os despertares no sono

EEG: eletroencefalograma; EOG: eletrooculograma; EMG: eletromiograma; ECG: eletrocardiograma; FC: frequência cardíaca; SaO<sub>2</sub> mínima: saturação mínima de oxigênio no sangue arterial.

## POLISSONOGRAFIA CONVENCIONAL

---

A rotina de realização do exame de polissonografia e o escore utilizado para sua interpretação estão bem definidos na literatura. A padronização do exame contempla sua realização durante a noite inteira em laboratório do sono, com o local em condições adequadas de luz e temperatura e grau mínimo de ruído. Deve haver um profissional capacitado, de preferência técnico em polissonografia, acompanhando o exame, a fim de garantir a qualidade do registro e possibilitar intervenções durante o exame, quando necessário. Os registros do exame são revisados por um médico capacitado em Medicina do Sono.

Nesse exame, é possível avaliar o padrão de sono e vigília por meio de sensores. São utilizados os registros simultâneos de variáveis eletrofisiológicas, como: atividade elétrica cerebral – eletroencefalograma, movimento dos olhos – eletrooculograma, atividade dos músculos – eletromiograma, frequência cardíaca, fluxo aéreo, esforço respiratório, oxigenação do sangue – oximetria, ronco e posição corpórea<sup>56</sup>.

## POLISSONOGRAFIA PORTÁTIL

---

Desde o início da década de 90, aparelhos portáteis têm sido testados como métodos de triagem ambulatorial para pacientes com suspeita de apneia do sono<sup>57</sup>. Estão disponíveis diferentes tipos de monitores portáteis, com diferentes números de variáveis registradas como movimentos ventilatórios, fluxo aéreo, presença de ronco, frequência cardíaca (FC), oximetria de pulso e posição do paciente.

O emprego de monitores portáteis é aceito pela Academia Americana de Medicina do Sono como método diagnóstico em pacientes com suspeita de apneia do sono.<sup>58</sup> Quando comparados à polissonografia convencional, os monitores apresentam sensibilidade de 85 a 92% e especificidade de 85 a 95%.<sup>59</sup> Um desses dispositivos que monitora as variáveis ventilatórias, o Somnocheck®, obteve sensibilidade de 97% e especificidade de 100% quando comparado com a polissonografia convencional para IAH  $\geq 10$  eventos/hora.<sup>60</sup>

O exame do sono com os monitores portáteis, realizado com modelos diferentes de aparelhos, foi validado para diagnóstico de apneia do sono.<sup>59-65</sup> Em 2009, o nosso grupo de pesquisa validou o aparelho Somnocheck® (Weinmann GmbH, Hamburgo, Alemanha). O coeficiente de correlação intraclasse foi de 0,93 em 144 pacientes submetidos aos dois exames, o convencional, e o portátil, realizados simultaneamente em laboratório do sono. O coeficiente *kappa* entre os exames no laboratório e no domicílio foi de 0,87.<sup>66</sup> A concordância não é excelente e essa diferença se explica pela qualidade do sono no laboratório e em casa. Em casa os pacientes, talvez, tenham sono mais parecido com o seu usual, tornando o resultado mais confiável. Em suas casas eles não tomariam precauções como alimentar-se de forma diferente ou evitar ingerir bebidas alcoólicas como pode acontecer quando se preparam para dormir no laboratório. Por essa razão, o aparelho portátil, no domicílio, talvez quantifique mais acuradamente a gravidade dos distúrbios respiratórios do sono na vida real.

A polissonografia portátil é categorizada de acordo com o SCOPER, acrônimo das palavras em inglês **S**leep, **C**ardiovascular, **O**ximetry, **P**osition e **E**ffort **R**espiratory (Quadro 2). O monitor portátil SomnoCheck® utilizado nos resultados do artigo da presente tese é enquadrado na categorização SCOPER  $\rightarrow S_0, C_4, O_{1x}, P_2, E_4, R_2$ .<sup>67</sup>

Quadro 2 - Sistema de categorização SCOPER					
Sono	Cardiovascular	Oximetria	Posição	Esforço	Respiração
S <sub>1</sub> – Sono por 3 canais de EEG com EOG e EMG	C <sub>1</sub> – Mais de 1 ECG – podem derivar eventos	O <sub>1</sub> – Oximetria (dedo ou ouvido) com amostragem recomendada	P <sub>1</sub> – Medidas de posição por vídeo ou visual	E <sub>1</sub> – 2 cintos de PRI	R <sub>1</sub> – Dispositivo de pressão nasal e térmico
S <sub>2</sub> – Sono por menos de 3 canais de EEG com ou sem EOG ou EMG	C <sub>2</sub> – Tonometria arterial periférica	O <sub>1x</sub> – Oximetria (dedo ou ouvido), sem amostragem recomendada (escore manual) ou não descrita.	P <sub>2</sub> – Medida de posição não visual	E <sub>2</sub> – 1 cinto de PRI	R <sub>2</sub> – Dispositivo de pressão nasal
S <sub>3</sub> – Substituto do sono: ex.: actígrafo	C <sub>3</sub> – Medida de ECG padrão (1 leitor)	O <sub>3</sub> – Oximetria com local alternativo (ex: testa)		E <sub>3</sub> – Derivações de esforço (ex: testa vs. pressão)	R <sub>3</sub> – Dispositivo térmico
S <sub>4</sub> – Outras medidas do sono	C <sub>4</sub> – Pulso derivado (tipicamente entre oximetria)	O <sub>4</sub> – Outro oxímetro		E <sub>4</sub> – Medida de outro esforço respiratório	R <sub>4</sub> – Quantidade de CO <sub>2</sub> expirado no final da respiração
	C <sub>5</sub> – Outras medidas cardíacas				R <sub>5</sub> – Outras medidas respiratórias
A amostragem adequada de oximetria é definida como 3 segundos de média em taxa de amostragem mínima de 10 Hz (25 Hz é o desejável). Os canais de EEG são definidos como: central, frontal e occipital. EEG, eletroencefalograma; EOG, eletrooculograma; ECG, eletrocardiograma; PRI, pletismografia respiratória por indutância.					

## PREVALÊNCIA

A apneia do sono é considerada problema de saúde pública, por ser prevalente e impor relevante morbidade cardiovascular e neurocomportamental em todas as faixas etárias.<sup>68</sup> O acompanhamento dos pacientes da *Wisconsin Sleep Cohort Study*, iniciada em

1988, gerou publicações que se encontram com mais de 800 citações em medicina do sono. A primeira publicação em 1993, com amostra de 602 servidores do estado de *Wisconsin*, demonstrou que 4% dos homens e 2% das mulheres na faixa etária entre 30 e 70 anos preenchem critérios para o diagnóstico de apneia do sono<sup>69</sup>.

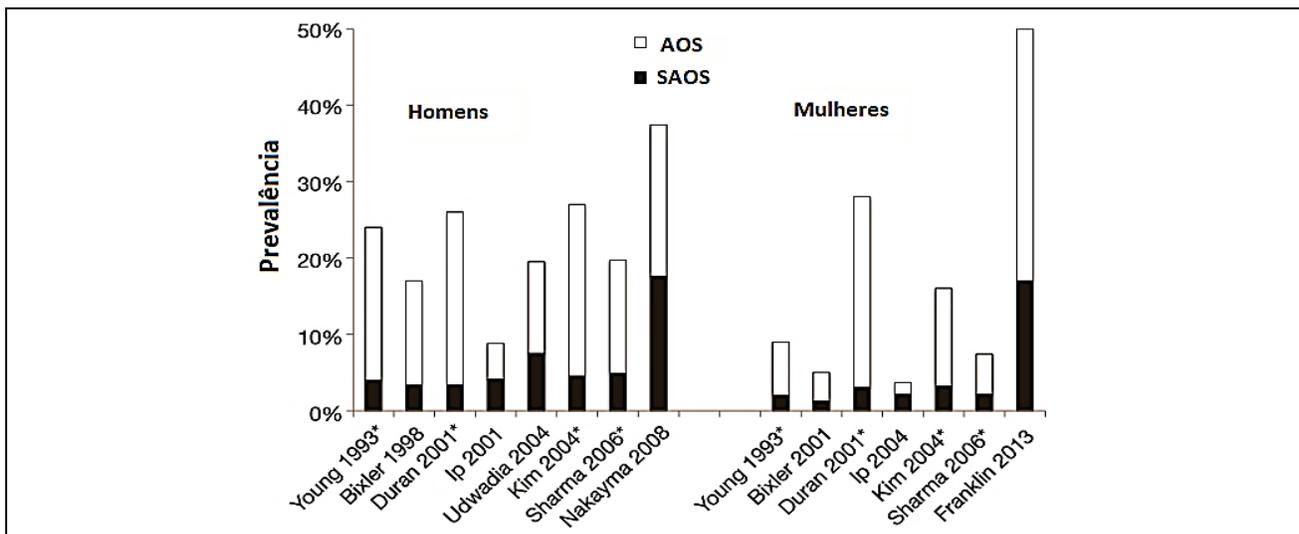
Dados dessa mesma coorte, publicados em 2013, com acompanhamento de 1.520 participantes entre 30 a 70 anos de idade, mostraram aumento da prevalência de apneia do sono. A prevalência de apneia do sono moderada a grave foi de 10% em homens entre 30-49 anos, 17% em homens entre 50-70 anos, 3% em mulheres entre 30-49 anos e 9% em mulheres entre 50-70 anos<sup>70</sup>. Comparando os achados de 1993 e 2013, se observam taxas de aumento da prevalência de apneia do sono em adultos entre 14 e 55%.

No Brasil, em 2010, foi publicado estudo epidemiológico de base populacional da cidade de São Paulo. A amostra foi constituída de voluntários com idades entre 20 e 80 anos que realizaram polissonografia. Dos 1.042 indivíduos analisados, 55% do sexo masculino e 60% com IMC maior que 25 kg/m<sup>2</sup>. A prevalência total de apneia obstrutiva do sono foi de 32,8%. Os fatores independentes associados à apneia obstrutiva do sono estão sexo masculino (OR 4,1; IC 95% 2,9 – 5,8), obesidade (OR 10,5; IC 95% 7,1 – 15,7) e idade superior a 60 anos (OR 34,5; IC 95% 18,5 – 64,2).<sup>3</sup> O *Sleep Heart Health Study*, porém, observou prevalência de apneia obstrutiva do sono estabilizando após os 60 anos de idade<sup>71</sup>.

Revisão sistemática que avaliou a prevalência de apneia obstrutiva do sono no continente asiático incluiu 28 artigos, com aproximadamente 50 mil sujeitos elegíveis. Os estudos incluídos aplicaram como método diagnóstico a polissonografia convencional ou a portátil. Na avaliação de mais de 15 mil sujeitos, a prevalência de apneia obstrutiva do sono variou entre 4 e 97% dependendo dos fatores de risco analisados. Sexo masculino, idade avançada, obesidade, circunferência do pescoço aumentada, HAS, tabagismo, ronco

e sonolência diurna foram associados com apneia obstrutiva do sono. O tamanho da amostra, a diferença entre as populações estudadas e o fato de que alguns estudos incluíram pacientes com alta probabilidade pré-teste para apneia obstrutiva do sono explicam a diferença nas taxas de prevalência.<sup>2</sup>

Em artigo de revisão, pesquisadores suíços, identificaram onze estudos epidemiológicos publicados entre 1993 e 2013 com variação manifestada na prevalência de apneia obstrutiva do sono (Figura 3).<sup>1</sup> Dentre os estudos, a prevalência de apneia obstrutiva do sono definida com IAH  $\geq 5$  ocorreu em 22 % (9-37 %) dos homens e 17 % (4-50 %) das mulheres. A prevalência de síndrome de apneia obstrutiva do sono definida como IAH  $\geq 5$  e sonolência diurna excessiva incidiu em 6 % (3-18 %) dos homens e em 4 % (1-17 %) das mulheres.<sup>69, 72 - 80</sup> Observa-se aumento de casos nas últimas décadas, alcançando prevalência de 37 % em homens entre 23 e 59 anos de idade<sup>79</sup> e 50 % em mulheres entre 20 e 70 anos de idade<sup>80</sup>.



**Figura 3 – Prevalência de apneia obstrutiva do sono e síndrome da apneia obstrutiva do sono**

Barra preta = prevalência de casos com IAH > 5 e sonolência, chamada de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Barra branca = prevalência de IAH > 5, chamada de apneia obstrutiva do sono (AOS). \*Homens e mulheres na mesma publicação apresentados separadamente. Adaptada da referência 1.

---

## PATOGÊNESE

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à síndrome da apneia obstrutiva do sono estão bem estabelecidos. São complexos e inter-relacionados como veremos no decorrer deste texto.<sup>81</sup> As principais causas e fatores de risco da apneia obstrutiva do sono são idade avançada, obesidade e sexo masculino. Idade, por exemplo, leva a aumento de peso e depósitos de gordura na língua. Com mesmo grau de IMC podem ocorrer diferentes percentagens de gordura na língua. A obesidade, também por acúmulo de gordura perifaríngea, diminui a área transversal da faringe, aumentando a sua colapsabilidade. Sexo feminino é protetor contra apneia obstrutiva do sono apenas na idade reprodutiva. A perda de neurônios e a consequente sarcopenia do envelhecimento causam flacidez da musculatura abdução da faringe, mesmo na ausência de obesidade.

Dentre outras causas, estão descritas anormalidades congênitas do controle da respiração durante o sono e da morfologia craniofacial.<sup>82</sup> A hereditariedade da apneia do sono é confirmada, independente de fatores morfológicos. Além da contribuição da hereditariedade, estudos foram desenvolvidos para analisar a relação da etnia com apneia do sono os achados anteriores quanto à pior gravidade da apneia na população negra.<sup>83</sup> Outros fatores de causalidade modificáveis da apneia obstrutiva do sono são o etilismo e o tabagismo.

Uma novidade na patogênese da apneia do sono vem sendo publicada desde 2006, ainda sem aceitação universal pelos fisiologistas. O deslocamento de líquidos das pernas para a região cervical vem sendo proposto como potencial mecanismo causal da apneia obstrutiva do sono.

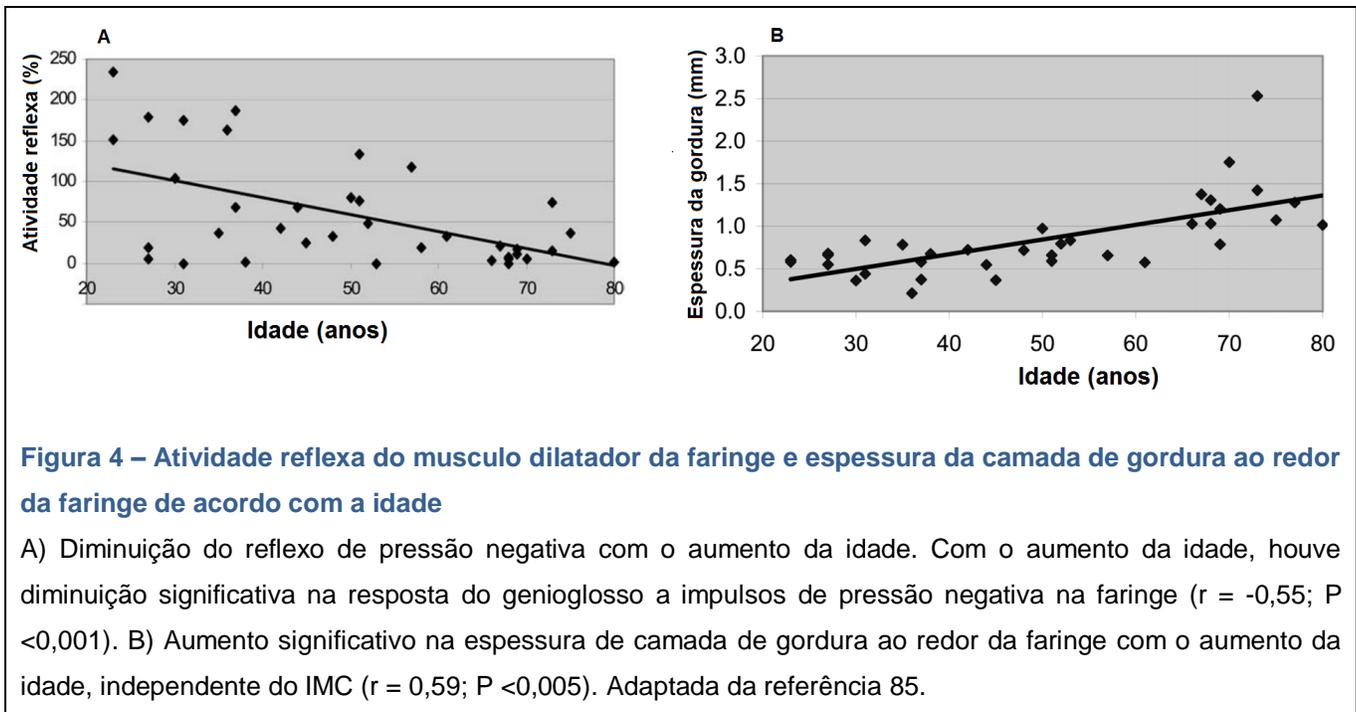
Esta tese foi planejada para testar e fornecer evidência confirmando ou infirmando essa hipótese. O aumento do peso corporal e o aumento da circunferência do pescoço explicam apenas cerca de um terço da variabilidade do IAH.<sup>84</sup> Observações extraídas de outras populações de pacientes sugerem ser o acúmulo de líquido no compartimento extracelular a causa ou o agravante da apneia do sono.

---

#### MECANISMOS MEDIADOS PELA IDADE

A prevalência de apneia obstrutiva do sono aumenta com a idade em adultos. Esse aumento na prevalência relacionado à idade pode ser atribuível ao acúmulo de gordura ao redor da faringe, ao alongamento do palato mole e por mudanças em outras estruturas anatômicas no espaço faríngeo.

Os músculos dilatadores da faringe são mais ativos nos apneicos quando acordados em comparação com pessoas normais, provavelmente em resposta fisiológica ao tamanho da via aérea diminuída. Esta maior atividade se origina do estímulo reflexo de pressão negativa na faringe. Como existe a necessidade de aumento da atividade muscular para manter a via aérea aberta, isso se torna impossível de acontecer durante o sono, que acaba resultando no colapso da via aérea devido à perda de tônus normal dos músculos da faringe. Aliado a isto, o envelhecimento normal demonstra deficiência nos reflexos de proteção da faringe, predispondo ainda mais o colapso da via aérea superior (Figura 4A). Com o envelhecimento, o depósito de gordura preferencialmente ao redor da via aérea superior aumenta sugerindo alterações na distribuição de gordura comprometendo a mecânica da via aérea, independente da gordura corporal total (Figura 4B).<sup>85</sup>



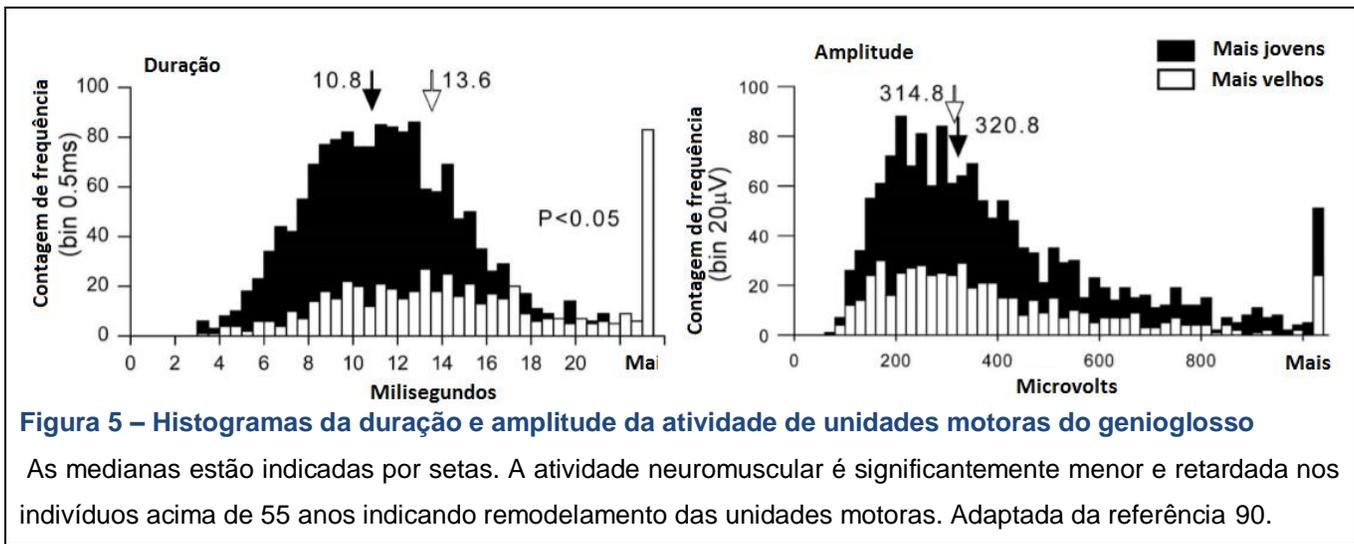
Em 2007, Eikermann e cols. avaliaram vinte e um indivíduos saudáveis com idades entre 18 e 75 anos. O aumento da idade foi correlacionado com a colapsabilidade da faringe ( $r = 0,69$ ;  $P < 0,01$ ) e com aumento da resistência da faringe durante o sono ( $r = 0,56$ ;  $p < 0,01$ ), independente de IMC e sexo.<sup>86</sup>

Martinez, no ano de 2008, publicou artigo que avaliou quinze adultos jovens e treze idosos voluntários do sexo masculino, com idade variando de 25 a 38 e de 55 a 76 anos, respectivamente. As avaliações foram realizadas em três noites consecutivas em laboratório do sono. O IAH não foi significativamente maior em homens idosos comparados aos jovens. Durante o sono REM e não-REM o teste de função pulmonar, medida por respiração única de  $CO_2$ , foi semelhante em indivíduos jovens e idosos. Durante a vigília, cinco idosos com IAH  $> 5$  tiveram a função pulmonar mais elevada comparada aos demais idosos ( $P = 0,024$ ). O envelhecimento parece poupar o teste de respiração única de  $CO_2$ .<sup>87</sup>

Edwards, em 2010, publicou artigo de revisão sobre a fisiologia e a fisiopatologia do envelhecimento e sono. O autor enfatiza a alteração no ritmo circadiano no sono dos idosos, pois tendem dormir mais cedo à noite e acordar mais cedo de manhã. Além disso, o desenvolvimento de distúrbios respiratórios relacionados ao sono, como a apneia obstrutiva e central do sono ou Cheyne-Stokes, associados com insuficiência cardíaca congestiva, ocorrem com maior da prevalência na população idosa.<sup>88</sup>

Em artigo de revisão, no ano de 2013, Lalley enfatizou as principais alterações na função e na estrutura pulmonar entre adultos jovens e idosos. Nos idosos existem mudanças significativas como: degeneração dos elementos elásticos pulmonares, perda do tecido do parênquima, dilatação dos ductos alveolares e dos bronquíolos, diminuição da complacência da parede torácica, redução da massa e da força muscular intercostal e diminuição da superfície das trocas gasosas.<sup>89</sup> Assim, o envelhecimento deprime os reflexos de tosse e a capacidade de resposta ventilatória à hipóxia e à hipercapnia.

O envelhecimento leva a perda de neurônios e de miócitos. Além dessa perda, os miócitos passam a se contrair sob estímulos de menor amplitude e duração. Essa soma de fatores resulta em contrações mais débeis, incapazes de se contrapor à pressão negativa inspiratória. Nessa linha, em 2014, Saboisky e cols. avaliaram as mudanças associadas ao envelhecimento na atividade neuromuscular derivada de sinais do eletromiograma em amostra de 11 indivíduos com mais de 55 anos versus 29 indivíduos adultos mais jovens. Os autores consideram essas diferenças implicadas no aumento da colapsabilidade relacionada à idade (Figura 5).<sup>90</sup>

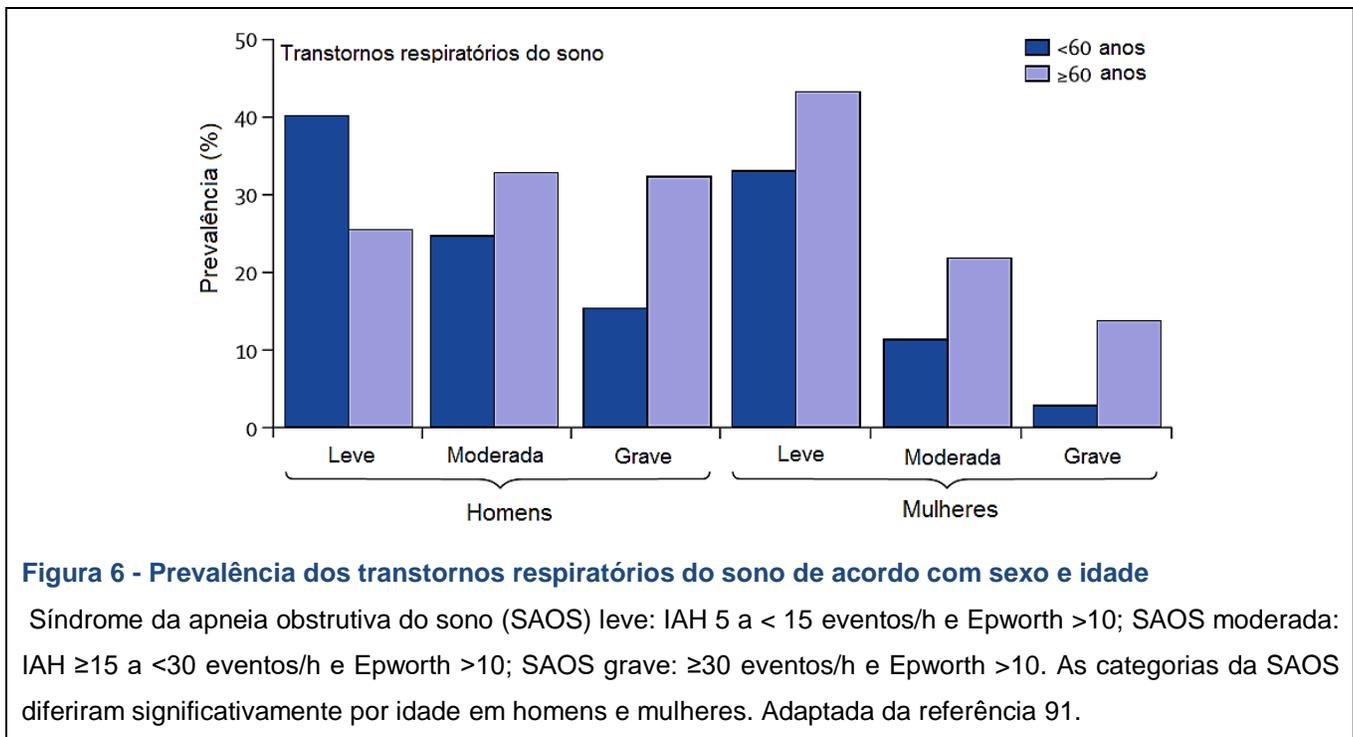


Em experimento com infusão salina, apenas os homens mais velhos foram mais suscetíveis aos efeitos adversos do deslocamento de líquidos por via venosa sobre a gravidade apneia obstrutiva do sono comparados aos homens mais jovens. Isso pode ser devido a diferenças relacionadas com a idade na quantidade de líquido que se acumula no pescoço ou na colapsabilidade da faringe em resposta à carga de líquidos intravenosos.<sup>23</sup>

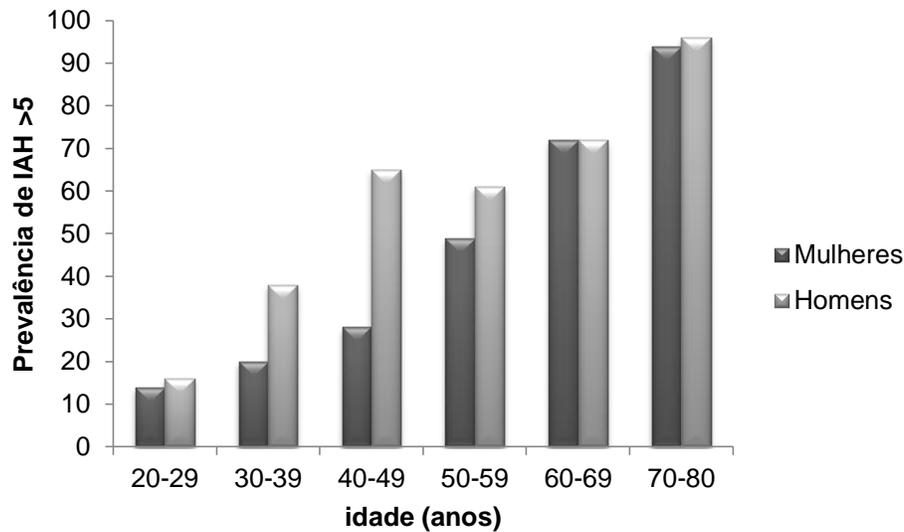
## MECANISMOS MEDIADOS PELO SEXO

Em mulheres, os hormônios femininos têm efeito protetor reduzindo expressivamente o risco de apneia obstrutiva do sono. Entre 2009 e 2013, foi realizado na população de Lausanne na Suíça, estudo de base populacional, o *HypnoLaus Study*, e foram analisados dados de polissonografia e achados clínicos de 2.121 pessoas. A mediana do IAHL foi de 6,9 eventos/h em mulheres e 14,9 eventos/h em homens. A prevalência de apneia do sono moderada a grave ( $\geq 15$  eventos/h) foi de 23,4 % em mulheres e 49,7 % em homens. A diferença na prevalência de apneia entre mulheres e homens reduz após os 60 anos. Um total de 305 (49 %) mulheres com menos de 60 anos de idade estavam no período pós-

menopausa, e este número subiu para 490 (100 %) nos 60 anos ou mais. O IAH foi significativamente menor em mulheres no período pré-menopausa (2,8 eventos/h) comparado com o pós-menopausa (8,7 eventos/h) (Figura 6). Entre os pacientes com apneia moderada, as mulheres tinham menor circunferência do pescoço e menor relação cintura-quadril em comparação com os homens, mesmo com IMC semelhantes. Não só a obesidade central, mas também o estado hormonal afeta a prevalência dos distúrbios respiratórios do sono em mulheres.<sup>91</sup>



O mesmo fenômeno foi observado no estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo por Tufik e cols<sup>3</sup>, mostrando que homens e mulheres a partir dos 60 anos de idade possuem semelhante prevalência da doença (Figura 7). No período pós-menopausa, a terapia de reposição hormonal parece proteger contra a doença<sup>92, 93</sup>.

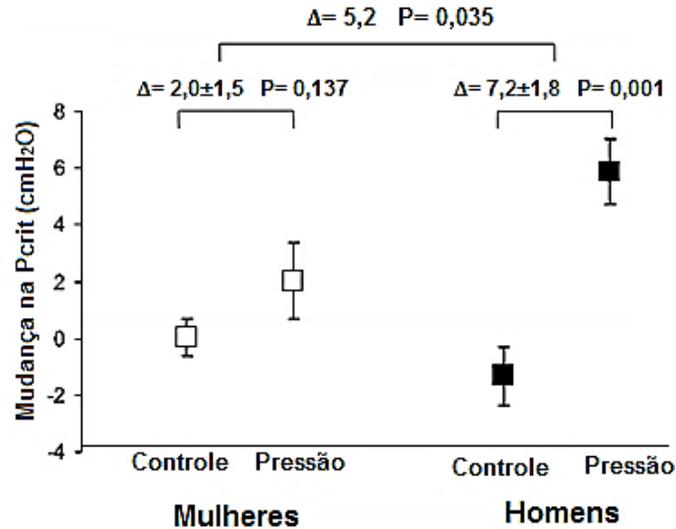


**Figura 7 - Prevalência de apneia obstrutiva do sono de acordo com idade e sexo de uma amostra probabilística dos habitantes da cidade de São Paulo**

Adaptada da referência 3.

O calibre e a complacência da via aérea<sup>94</sup>, a estrutura dos tecidos moles<sup>95</sup> e a atividade genioglossal<sup>96</sup> são demais hipóteses para a diferença entre mulheres e homens. O local da distribuição de gordura pode contribuir para isso, pois os homens acumulam mais tecido adiposo em regiões superiores do corpo, enquanto que as mulheres acumulam em regiões mais inferiores<sup>97</sup>.

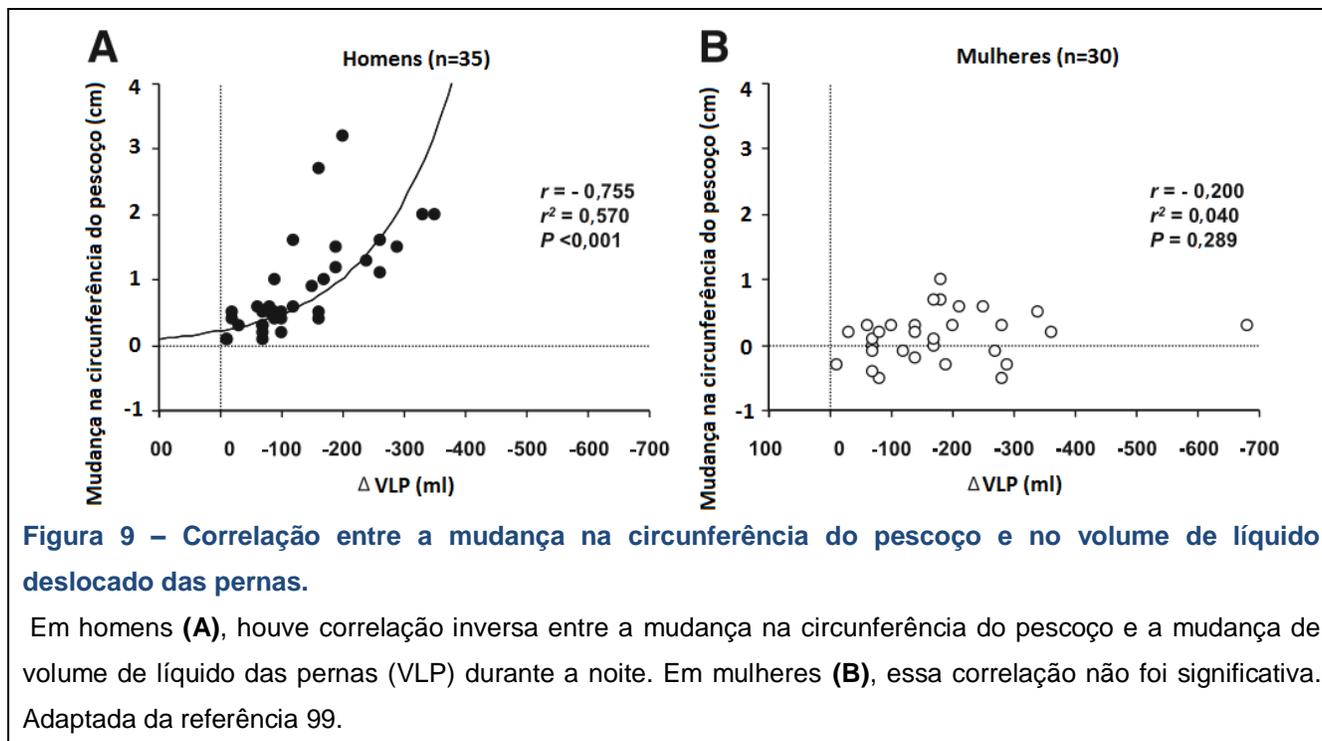
Além da contribuição da gordura, o deslocamento de líquidos rostral durante o decúbito dorsal pode ter desempenho adicional na patogênese da apneia obstrutiva do sono. Em experimento, 13 mulheres e 14 homens foram randomizados para o grupo controle ou para o grupo com compressão de 40 mmHg com calça antichoque por 5 min. A pressão positiva de fechamento da faringe ( $P_{crit}$ ), o volume de líquido nas pernas e a circunferência do pescoço aumentam mais a colapsabilidade da faringe em homens do que em mulheres (Figura 8). Esse mecanismo pode contribuir para a maior prevalência de apneia obstrutiva do sono em homens do que em mulheres.<sup>98</sup>



**Figura 8 - Pressão positiva de fechamento da faringe após uso de calça antichoque.**

Não houve mudança significativa na Pcrit durante os períodos de controle em ambos os sexos. Após 5 min de pressão, a Pcrit aumentou apenas nos homens ( $\Delta=5,9\pm 1,2$  cm H<sub>2</sub>O,  $P<0,001$ ). Adaptada da referência 98.

Kasai e cols. avaliaram as diferenças no deslocamento rostral de líquido durante o sono entre os gêneros. A amostra foi constituída de 35 homens e 30 mulheres com insuficiência cardíaca. O deslocamento de líquido das pernas durante a noite foi indiferente nas mulheres em comparação com os homens, e menos líquido atingiu a região do pescoço. Ao contrário dos homens, não houve correlação entre as mudanças no volume de líquido das pernas com a mudança na circunferência do pescoço e com o IAH. Esses resultados fornecem descobertas que podem ajudar a explicar as diferenças entre os sexos na gravidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes com insuficiência cardíaca. Detalhes adicionais das correlações estão exibidos na Figura 9.<sup>99</sup>



## MECANISMOS MEDIADOS PELA OBESIDADE

A obesidade representa um dos principais fatores de risco de apneia obstrutiva do sono<sup>100</sup>. A epidemia global de sobrepeso e obesidade - "globesidade" – é importante problema de saúde pública em muitas partes do mundo. O aumento da prevalência de sobrepeso e obesidade está associado a muitas doenças crônicas relacionadas com a alimentação, incluindo a diabetes mellitus, doença cardiovascular, AVE, HAS e certos tipos de câncer. No Brasil, até a presente data a prevalência de sobrepeso em mulheres e homens é de 43 % e 41,1 %, respectivamente.<sup>101</sup> Dado o agravamento atual da pandemia da obesidade na sociedade ocidental, a prevalência de apneia é susceptível de aumentar ainda mais.<sup>102</sup>

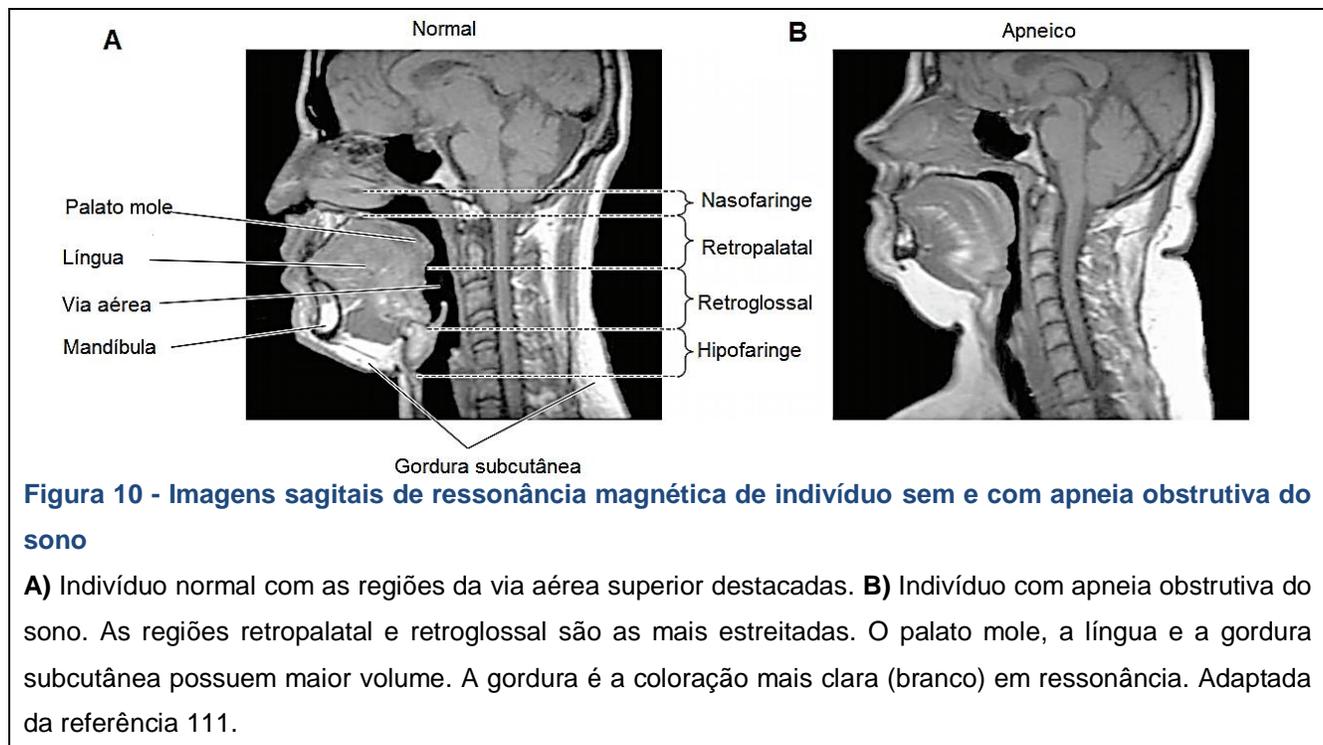
A apneia obstrutiva do sono é marcada por colapsos repetitivos da via aérea superior (VAS) durante o sono, que ocorre devido à redução do tônus muscular dilatador da via aérea. Essa mecânica fisiológica pode estar alterada pela obesidade contribuindo para a fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono.<sup>103</sup> O acúmulo de gordura perifaringeal pode resultar em redução no calibre e mudança na forma da via aérea. Esse fato resulta em maior colapsabilidade da faringe.<sup>104,105</sup>

A obesidade está associada à redução nos volumes pulmonares, especialmente na capacidade residual funcional, o que permite reduzir o puxão traqueal, com diminuição no tamanho da VAS e aumento da resistência do fluxo aéreo.<sup>106</sup>

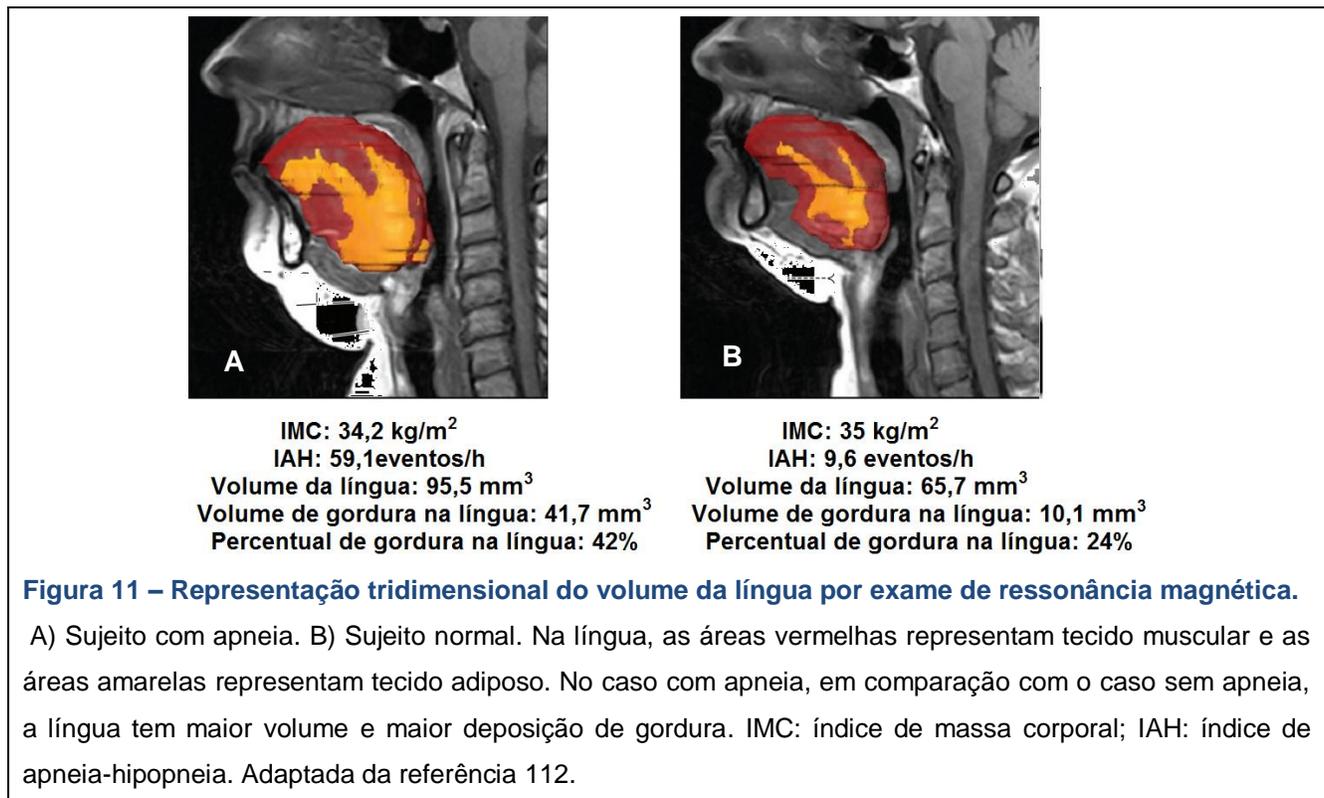
No estudo da coorte de *Wisconsin* sobre o sono, o ganho de peso ao longo do período de quatro anos foi importante preditor da progressão da apneia obstrutiva do sono. Aumento de 10% no peso corporal conferiu aumento de 32% no IAH e aumento de seis vezes no risco de desenvolver a apneia obstrutiva do sono de moderada a grave.<sup>107</sup>

No *Sleep Heart Health Study*, estudo de coorte epidemiológico multicêntrico que avaliou a correlação de eventos cardiovasculares da apneia em americanos de meia-idade ou mais velhos. O ganho de peso de 10 quilos ao tempo de cinco anos conferiu aumento de 5,2 e 2,5 vezes no IAH de 15 em homens e mulheres, respectivamente.<sup>108</sup> A apneia obstrutiva do sono está presente em 41%<sup>109</sup> dos pacientes com IMC superior a 28 kg/m<sup>2</sup> e em 78%<sup>110</sup> dos pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica.

Schwab e cols. avaliaram, em análise volumétrica de ressonância magnética, o volume das estruturas dos tecidos moles da VAS de indivíduos. A amostra foi composta de 48 indivíduos sem apneia e 48 com apneia obstrutiva do sono (IAH 44 ± 25 eventos/h). O volume total dos tecidos moles da VAS é 21% maior em pacientes com apneia obstrutiva do sono. O volume da língua e das paredes laterais da faringe são regiões particularmente importantes para risco de apneia obstrutiva do sono (Figura 10).<sup>111</sup>



Em 2014, o mesmo grupo de Schwab examinou a gordura na língua de 31 obesos sem apneia obstrutiva do sono e 90 obesos com apneia obstrutiva do sono. As imagens da Figura 11 são de mulheres pós-menopausa com obesidade grau I. Adicionalmente, o IAH se correlacionou com o tamanho da língua ( $\rho = 0,35$ ;  $P = 0,0001$ ) e com o volume de gordura na língua ( $\rho = 0,30$ ;  $P = 0,001$ ) com ajuste para idade, IMC, gênero e raça. O local mais expressivo de gordura na língua em apneicos foi na região retroglossal.<sup>112</sup>



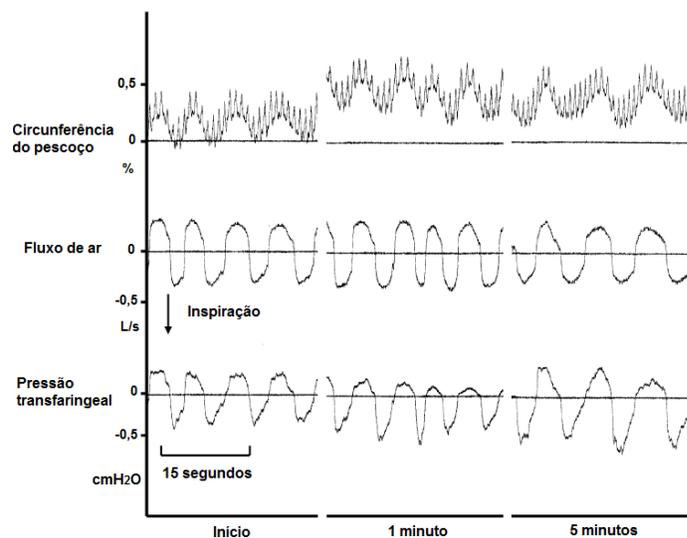
## MECANISMOS MEDIADOS PELO DESLOCAMENTO DE LÍQUIDO

Esse mecanismo causal da apneia obstrutiva do sono ainda é assunto de debate. Todos os trabalhos positivos são do mesmo grupo de Toronto, liderado por T. Douglas Bradley. Os poucos estudos de outros grupos não confirmam inteiramente seus resultados.

Em suas publicações, o grupo relata sempre fortes correlações entre a mudança de líquido rostral e os distúrbios respiratórios do sono.

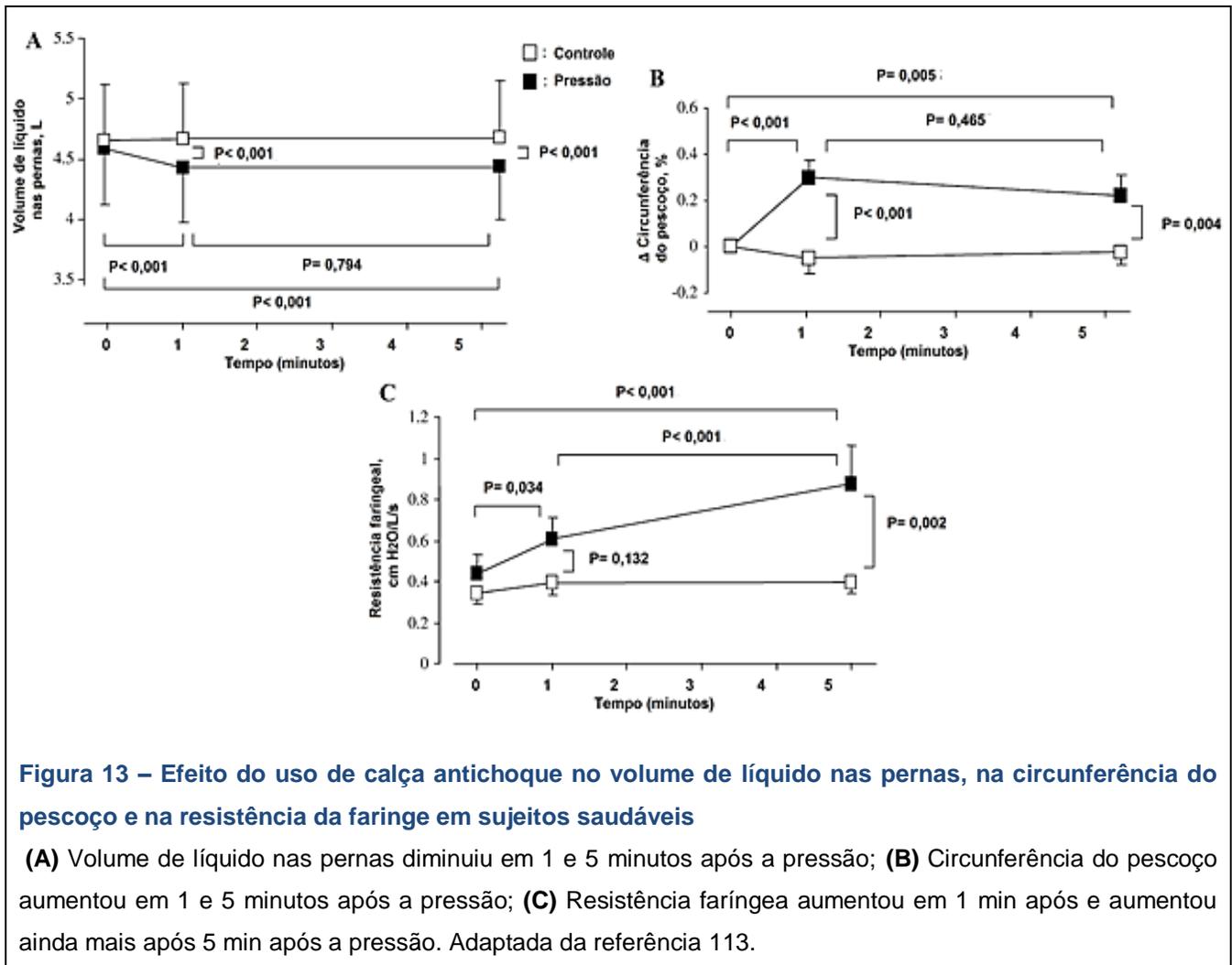
Estudos empregaram o deslocamento forçado de líquido a partir das pernas pela utilização de calça antichoque. Essa calça é usualmente utilizada em ambiente hospitalar para aumentar o retorno venoso ao coração. Nos experimentos, a pressão da calça ocasionou aumento da circunferência do pescoço, estreitamento da faringe e aumento da colapsabilidade e da resistência da faringe em sujeitos saudáveis quando acordados.<sup>98,113,114</sup>

Chiu e cols. avaliaram o uso de calça antichoque com pressão de 40 mm Hg em onze sujeitos saudáveis não obesos. Esse mecanismo fez com que houvesse deslocamento de 340 mL de líquido das pernas, aumento da circunferência do pescoço e aumento de 102 % na resistência faríngea (Figura 12 e 13).<sup>113</sup>

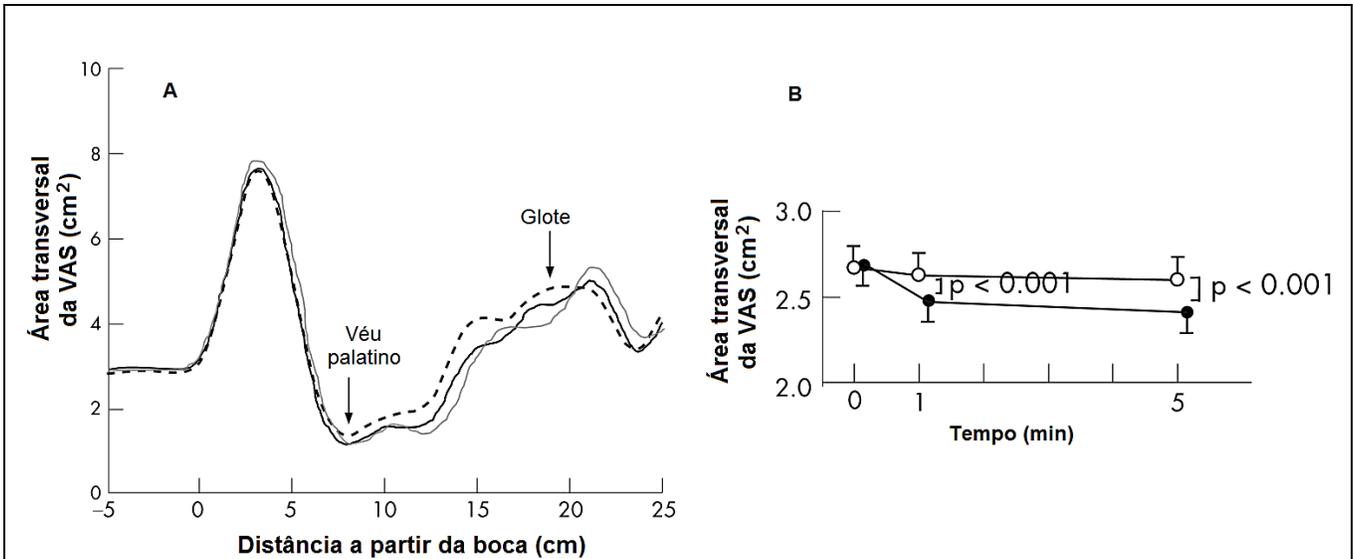


**Figura 12 – Efeito do uso de calça antichoque na circunferência do pescoço, no fluxo aéreo, e no gradiente de pressão transfaríngeal em sujeitos saudáveis.**

Ao aplicar a pressão em 1 e 5 min, a circunferência do pescoço aumenta, em comparação com os valores basais. Embora o fluxo de ar não mude após 1 e 5 min, o gradiente de pressão transfaríngeal aumenta, indicando aumento da resistência faríngea. Adaptada da referência 113.



O mesmo grupo de pesquisadores avaliou o efeito da compressão da calça antichoque no tamanho da área transversal da faringe medida por faringometria acústica no final da expiração. A amostra foi constituída de 27 indivíduos saudáveis. A área transversal da faringe reduziu em 19 % após 5 minutos de compressão (Figura 14).<sup>114</sup>



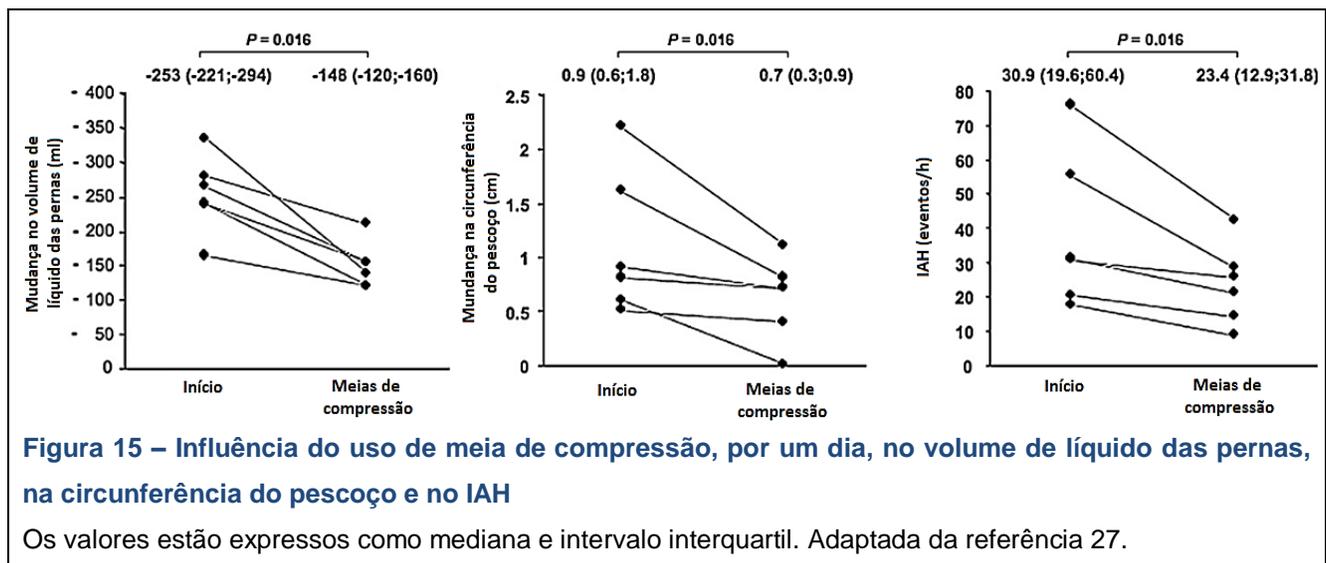
**Figura 14 - Traçado do tamanho da área transversal da via aérea superior após compressão com calça antichoque**

Área transversal da VAS = medida entre a área do véu palatino e glote como indicado nas flechas.

a) comparado com a linha de base (linha tracejada, 2,83 cm<sup>2</sup>), a compressão reduziu a área transversal após 1 min (linha sólida, 2,44 cm<sup>2</sup>) e 5 min (linha cinza, 2,37 cm<sup>2</sup>). b) dados agrupados mostrando reduções significativas na área transversal após 1 e 5 min de aplicação de pressão comparado ao período controle; P<0.001 interação tempo x tratamento. Adaptada da referência 114.

Su e colaboradores realizaram experimento com calça antichoque em treze mulheres e quatorze homens saudáveis não obesos. O deslocamento de líquido aumentou a Pcrit da faringe de -25 para -18 cm H<sub>2</sub>O em homens. A pressão de -23 cm H<sub>2</sub>O observada em mulheres foi inalterada. Especula-se que a capacidade de acúmulo de sangue venoso na região pélvica pelas mulheres responda por essa diferença.<sup>98</sup>

O uso de meia elástica de compressão também foi utilizado para forçar o deslocamento de líquido rostral. Redolfi e cols. avaliaram a influência do uso da meia de 20 mm Hg sobre o volume de líquido das pernas pelo período de um dia. A amostra foi constituída de seis homens sedentários não obesos com média de idade de 52 anos. Houve redução de 42 % ou 105 ml no volume de líquido deslocado das pernas, de 22 % na circunferência do pescoço ou 0,2 cm e de 24 % ou 7,5 eventos/h no IAH (Figura 15).<sup>27</sup>

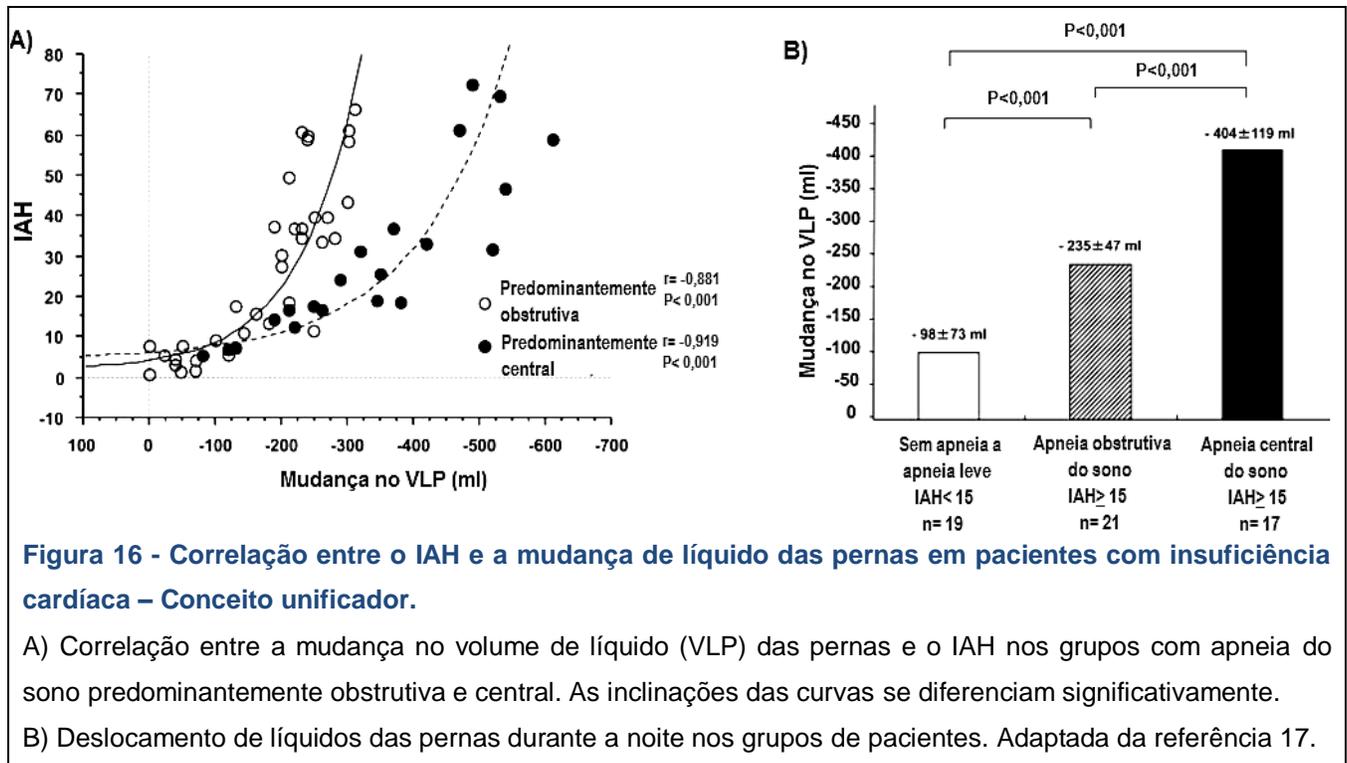


O mesmo grupo de pesquisadores realizou outro experimento com a mesma intervenção, por um período de sete dias. A amostra foi composta de doze pacientes não obesos, com média de idade de 59 anos com insuficiência venosa. Após o uso de meias de compressão, houve redução de 62 % ou 154 ml no volume de líquido das pernas, de 60 % ou 0,7 cm na circunferência do pescoço e de 36 % ou 17 eventos/h no IAH.<sup>29</sup>

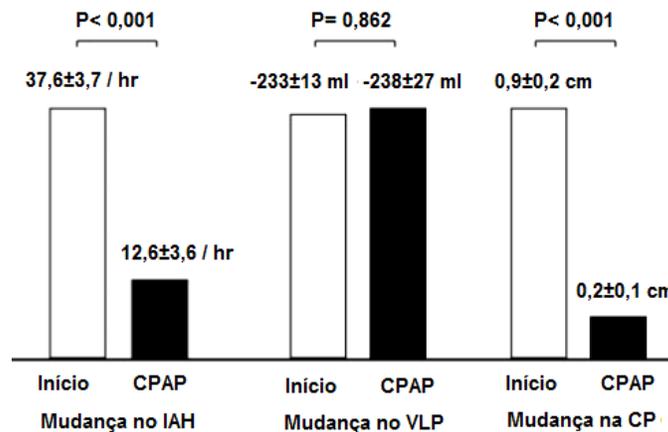
A quantidade de líquido deslocado das pernas se correlaciona com a frequência de apneias obstrutivas. Essas conclusões têm implicações claras para pacientes com condições caracterizadas pela retenção de líquido, tais como insuficiência cardíaca congestiva<sup>115</sup> e doença renal em estágio final.<sup>116</sup>

Lyons e cols. demonstraram que entre os pacientes hemodialisados com insuficiência renal e apneia do sono, a remoção de cerca de 2 litros de líquido por ultrafiltração reduziu em 36 % ( $44\pm 20$  para  $28\pm 18$ ;  $P < 0,001$ ) o IAH.<sup>116</sup> Isso se deve à redistribuição dos líquidos intravasculares e intersticiais das pernas para o tórax e pescoço aumentando o volume de líquido perifaríngeo. Dessa forma, a mudança de líquido durante a noite pode estar diretamente relacionado à patogênese da apneia do sono nessas condições.<sup>17,117</sup>

Yumino e cols. avaliaram 57 pacientes com insuficiência cardíaca quanto à mudança de líquido das pernas e a circunferência do pescoço antes e após a polissonografia. Os pacientes foram divididos quanto ao tipo de apneia, grupo obstrutiva-dominante (>50% apneias obstrutivas) e grupo central-dominante (>50% eventos centrais). O grupo apneia central-dominante teve maior correlação entre o IAH e a mudança de líquido das pernas (Figura 16A). Nesse grupo, alguma quantidade de líquido foi deslocada para o pescoço, pois houve aumento na circunferência do pescoço. Adicionalmente, o volume de líquido deslocado das pernas foi duas vezes maior no grupo apneia central-dominante (Figura 16B). Esse líquido adicional foi redistribuído principalmente para os pulmões, onde a estimulação de receptores de irritação contribuiu para menor  $PCO_2$  transcutânea durante o sono predispondo à apneia central.<sup>17</sup>



Ainda, no mesmo estudo, o uso do CPAP usado durante uma noite não impediu o deslocamento de líquido das pernas, mas impediu o seu acúmulo no pescoço. Essa constatação favorece a relação causal entre a redistribuição de líquido rostral para o pescoço e a apneia obstrutiva do sono (Figura 17).



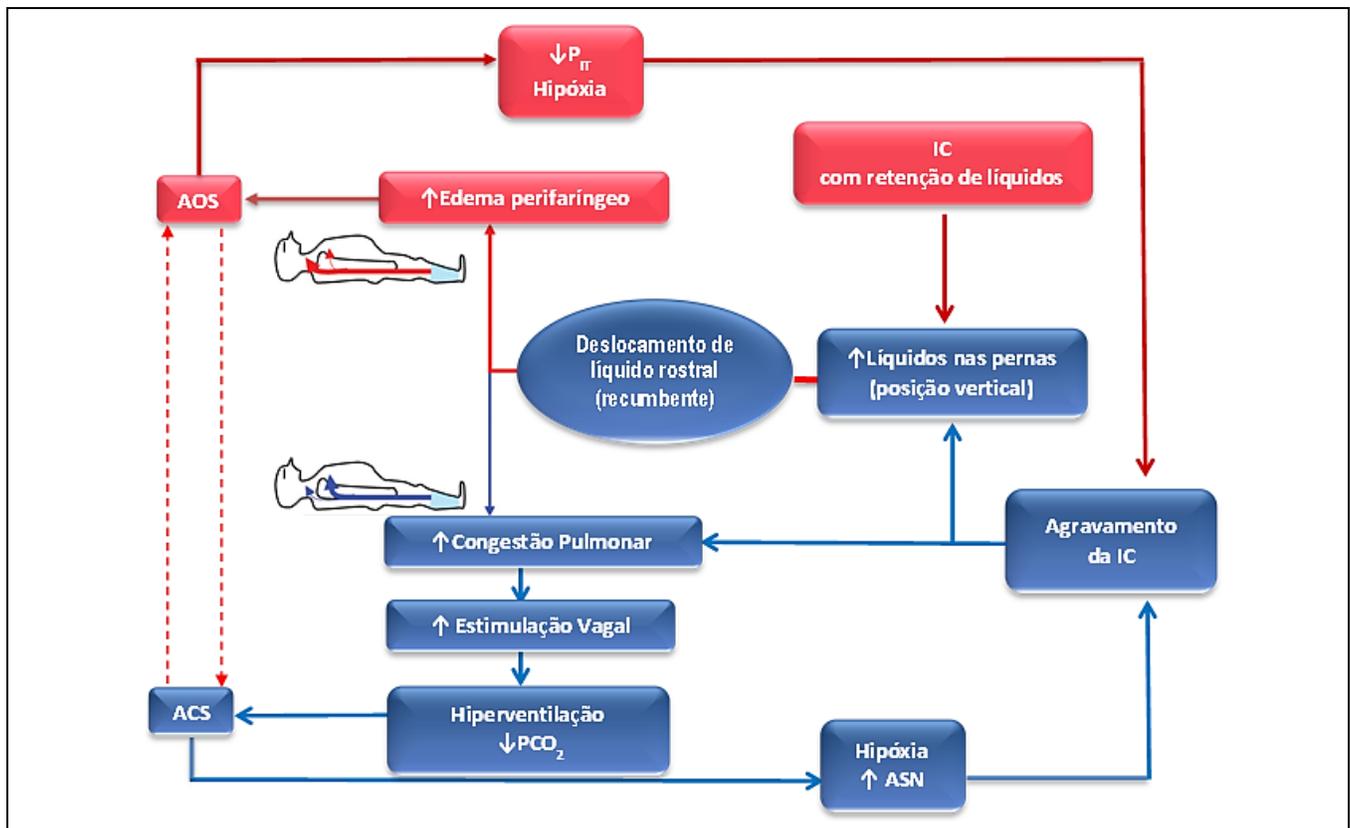
**Figura 17- Efeito do CPAP na mudança de líquido das pernas e circunferência do pescoço em pacientes com apneia obstrutiva do sono.**

O uso de CPAP não influenciou no acúmulo de líquido, porém houve redução na circunferência do pescoço. O IAH apresentado é durante todos os níveis de pressão do CPAP na polissonografia. Na pressão ideal do CPAP o IAH foi de  $8,2 \pm 2,8$  eventos/h. Adaptada da referência 17.

O deslocamento de líquido rostral noturno é um conceito unificador para a patogênese da apneia **obstrutiva** e da apneia **central** do sono. Os autores distinguem que a gravidade da apneia **obstrutiva** está relacionada com o deslocamento rostral de líquidos das pernas durante a noite e com o aumento da circunferência do pescoço; e que a gravidade da apneia **central** está relacionada com o deslocamento de líquidos das pernas para os pulmões durante a noite reduzindo a  $PcO_2$  transcutânea por hiperventilação reflexa. Ainda, que o CPAP alivia a apneia **obstrutiva** do sono em associação com a prevenção do acúmulo de líquido no pescoço.<sup>17</sup>

A relação bidirecional entre a apneia do sono obstrutiva e central com a insuficiência cardíaca está representada na Figura 18. As combinações de hipóxia intermitente, do aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) e da redução da Pit podem levar ao desenvolvimento ou a progressão da insuficiência cardíaca. A retenção de sódio e de líquido resultante da insuficiência cardíaca pode levar ao deslocamento rostral de líquido

durante a noite causando acúmulo de líquido periférico ou pulmonar, facilitando o agravamento da apneia do sono obstrutiva ou central, respectivamente.<sup>118</sup>

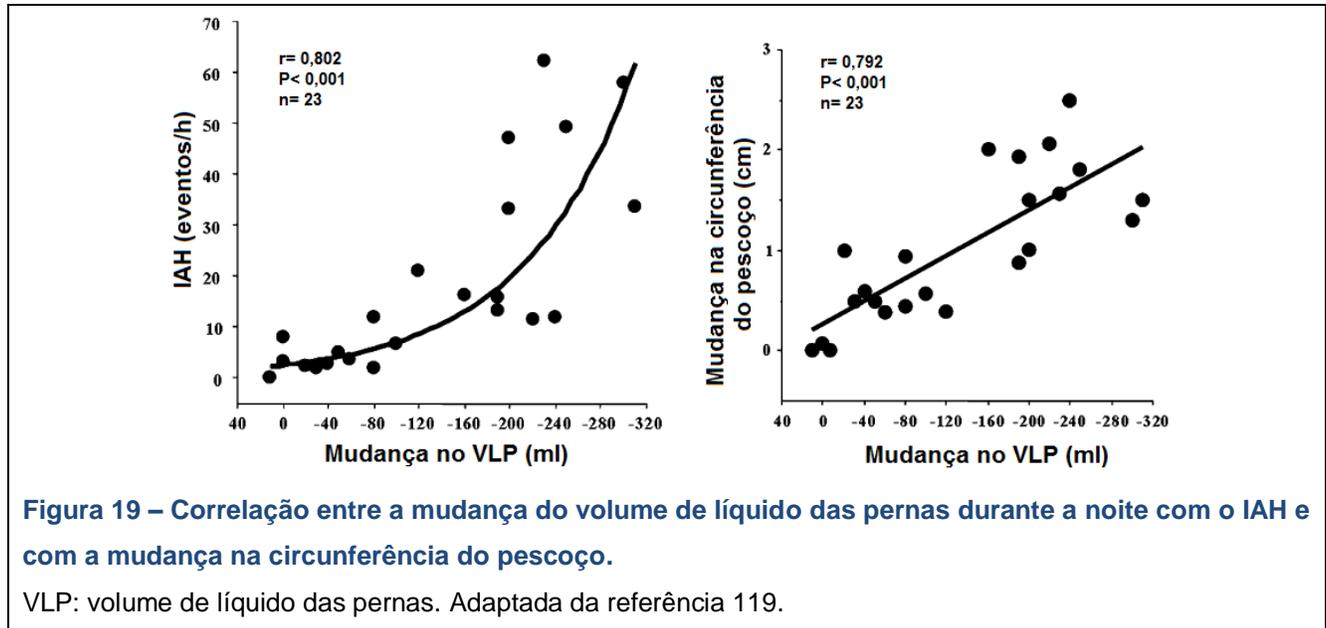


**Figura 18 - Relação bidirecional entre a apneia do sono obstrutiva e central e a insuficiência cardíaca.**

ACS: apneia central do sono; AOS: apneia obstrutiva do sono; IC: insuficiência cardíaca; ↑SNA: aumento da atividade do sistema nervoso simpático; ↓P<sub>IT</sub>: redução da pressão intratorácica; PCO<sub>2</sub>: pressão parcial CO<sub>2</sub> no sangue arterial. Adaptada da referência 118.

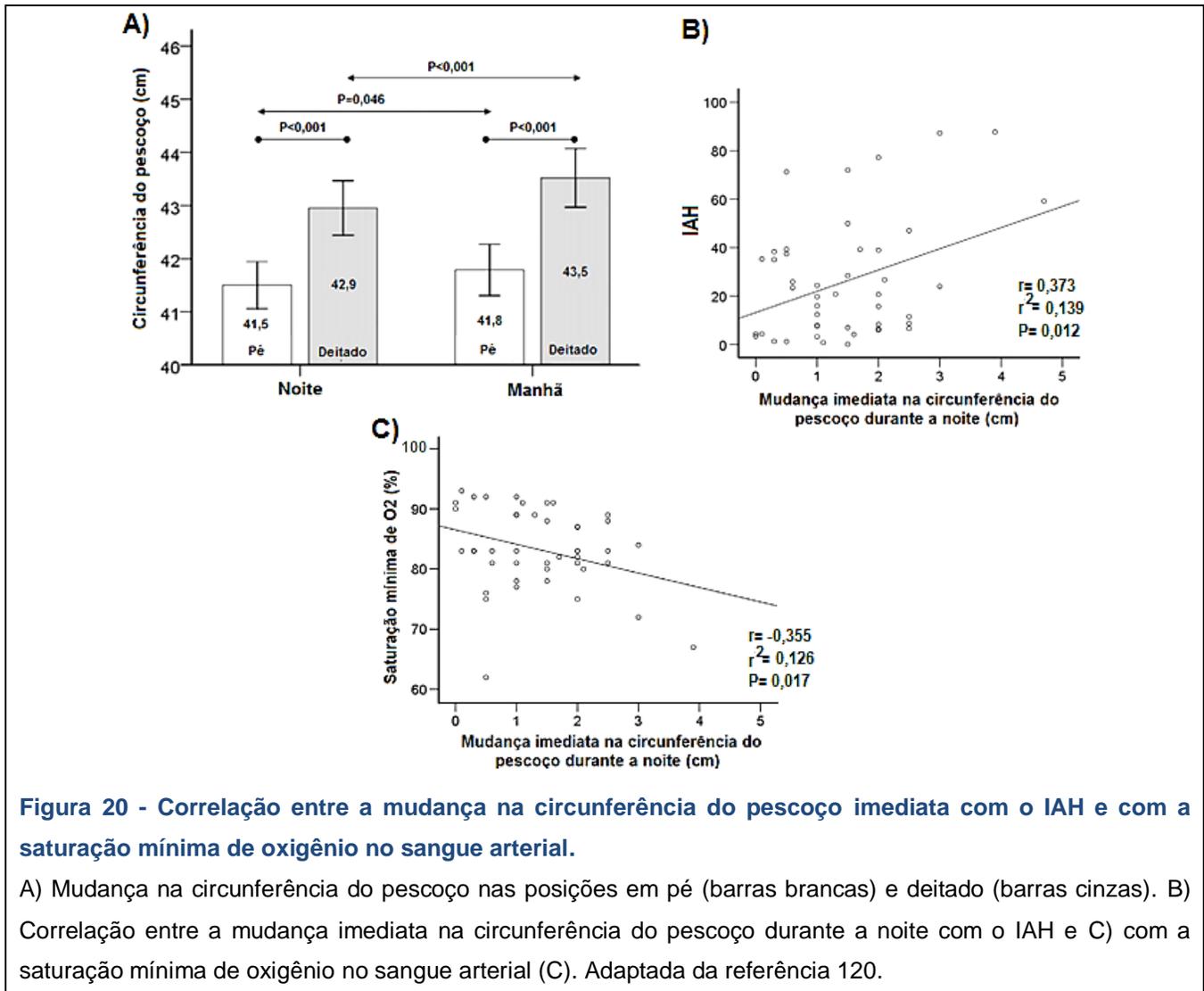
Em pacientes sem doença, existem evidências de deslocamento rostral espontâneo de líquido. Redolfi e cols. avaliaram 23 voluntários do sexo masculino, com média de idade 44±9 anos, IMC 26±2 kg/m<sup>2</sup>, referidos para o laboratório do sono por motivos de ronco e suspeita de apneia do sono. Na noite da polissonografia, a circunferência do pescoço e o volume de líquido de uma das pernas foram medidos por bioimpedância (Hydra 4200; Xitron Technologies, San Diego, CA) pouco antes de as luzes serem desligadas. Na manhã seguinte, dentro de 15 minutos antes de saírem da cama, as avaliações foram repetidas. Os

resultados mostraram forte correlação entre a mudança de líquido das pernas com o IAH e com a circunferência do pescoço (Figura 19). O líquido deslocado e o aumento da circunferência do pescoço juntos explicaram 68 % da variabilidade do IAH.<sup>119</sup> Como este estudo foi de natureza observacional, os resultados não provam relação de causa-efeito entre a mudança de líquido rostral durante a noite e a gravidade da apneia do sono.



Nessa linha de pesquisa, nosso grupo de pesquisa avaliou a relação entre a mudança da circunferência do pescoço na recumbência imediata com a gravidade da apneia obstrutiva do sono após uma noite de sono. A amostra foi constituída de 45 homens com média de idade de 40 anos. A circunferência do pescoço aumentou significativamente no período da noite e da manhã (Figura 20A). A mudança imediata na circunferência do pescoço mostrou correlação linear significativa com o IAH (Figura 20B) e com a saturação mínima de oxigênio no sangue arterial (Figura 20C) durante a noite. Em modelo multivariado para prever IAH, ajustado para idade e obesidade, a mudança imediata na circunferência do pescoço foi o único regressor significativo (beta = 0,34; P = 0,03). Esses resultados indicam que

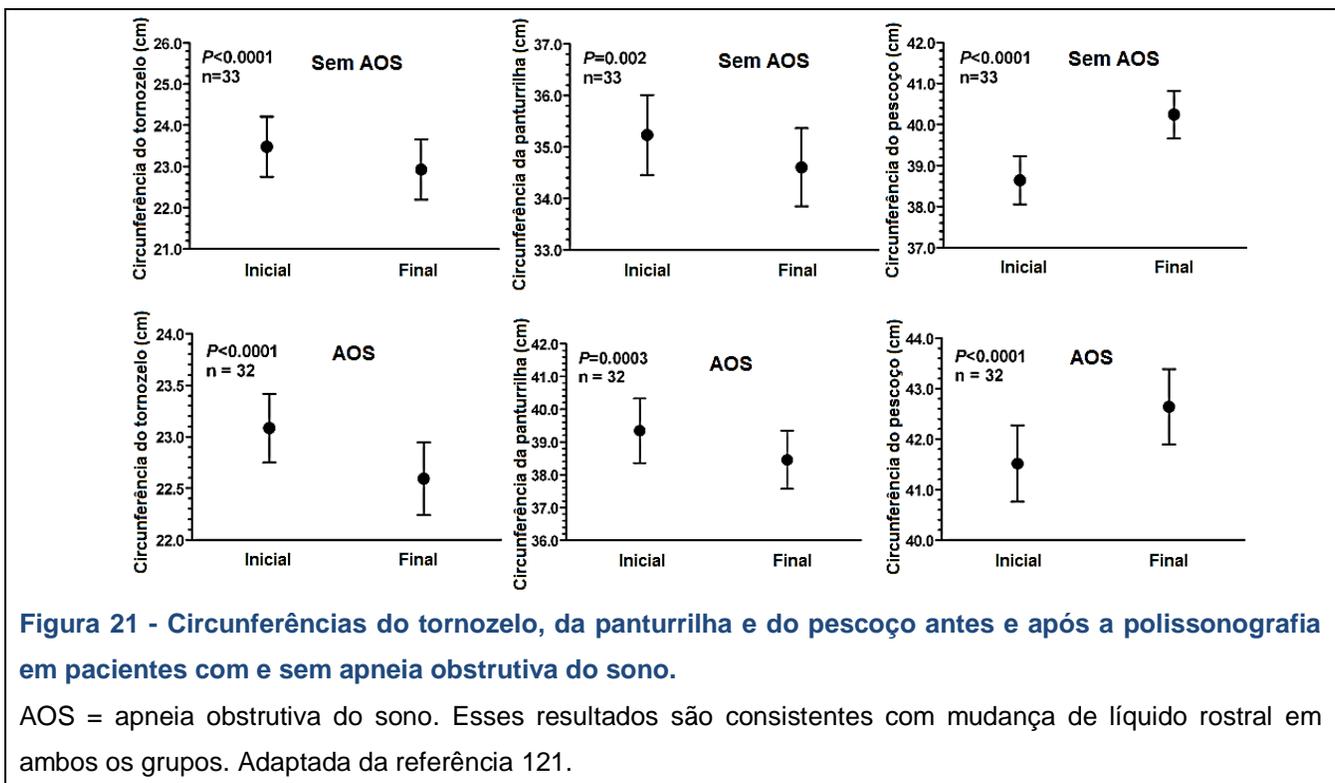
componentes que se deslocam rapidamente como tecidos moles, podem ter implicações na patogênese da apneia obstrutiva do sono.<sup>120</sup>



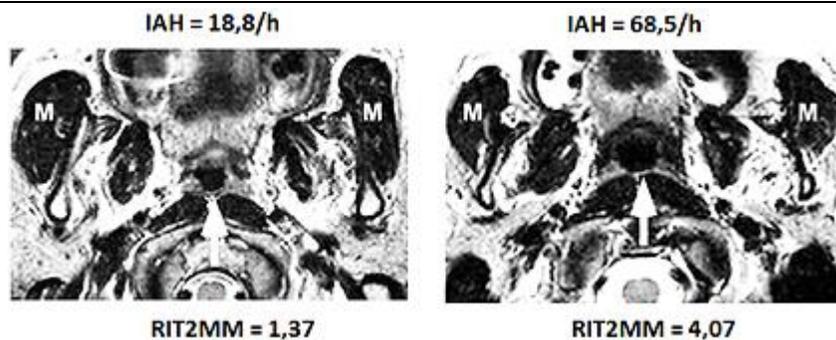
Os trabalhos acima citados, do grupo de Toronto, excluem obesos. Apesar de não ser citado explicitamente, a razão para a exclusão de obesos, pode ser a possível perda de significância causada pelo deslocamento de tecido adiposo para a região cervical que descrevemos, se os obesos fossem incluídos. Apesar da apneia obstrutiva do sono ser altamente prevalente em obesos, pelo menos metade dos pacientes com apneia obstrutiva do sono apresentam IMC <30 kg/m<sup>2</sup>.

Recentemente, como visto no artigo de Kim e cols., duas mulheres com o mesmo IMC podem ter acúmulo de gordura diferente na língua, medido por ressonância magnética (Figura 11).<sup>112</sup> Não se pode descartar, portanto, que pessoas mesmo com IMC normal ou sobrepeso tenham acúmulo de gordura lingual.

Jafari e colaboradores avaliaram indivíduos obesos com e sem apneia obstrutiva do sono. Após oito horas de sono, houve redução da circunferência do tornozelo e da panturrilha e aumento da circunferência do pescoço (Figura 21). No entanto, este aumento não foi diferente entre os pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono. Em estudos prévios a razão para não inclusão de obesos pode ser pela suposição de que o excesso de tecido adiposo na região perifaringeal é suficiente para explicar a gravidade da apneia do sono.<sup>121</sup>

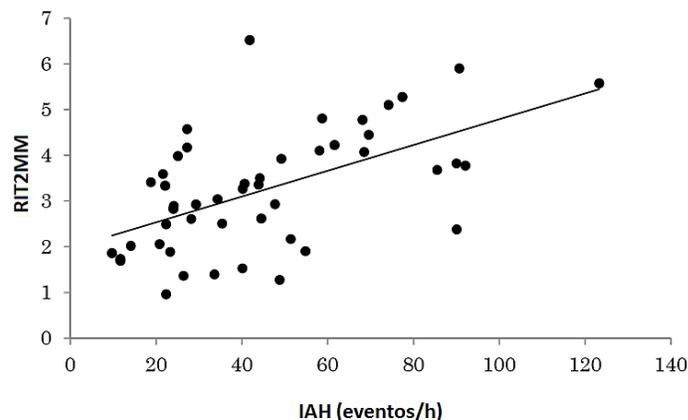


Estudo japonês publicado em 2015 utilizou imagens de ressonância magnética para estimar o teor de água no tecido perifaríngeo da região retropalatal e sua relação com a gravidade da apneia do sono (Figura 22). Foram analisados 48 sujeitos com apneia obstrutiva do sono com média de IAH de 45 eventos/h, 55 anos de idade e IMC de 29 kg/m<sup>2</sup>. A amostra foi constituída 79 % de homens. A Figura 23 representa a correlação positiva entre o IAH e o teor de água ao redor da faringe representado pela razão de intensidade T2 mucosa-masseter (RIT2MM).<sup>122</sup>



**Figura 22- Imagens de ressonância magnética mostrando o teor de líquido no tecido perifaríngeo mediante ao cálculo da razão de intensidade T2 mucosa-masseter (RIT2MM).**

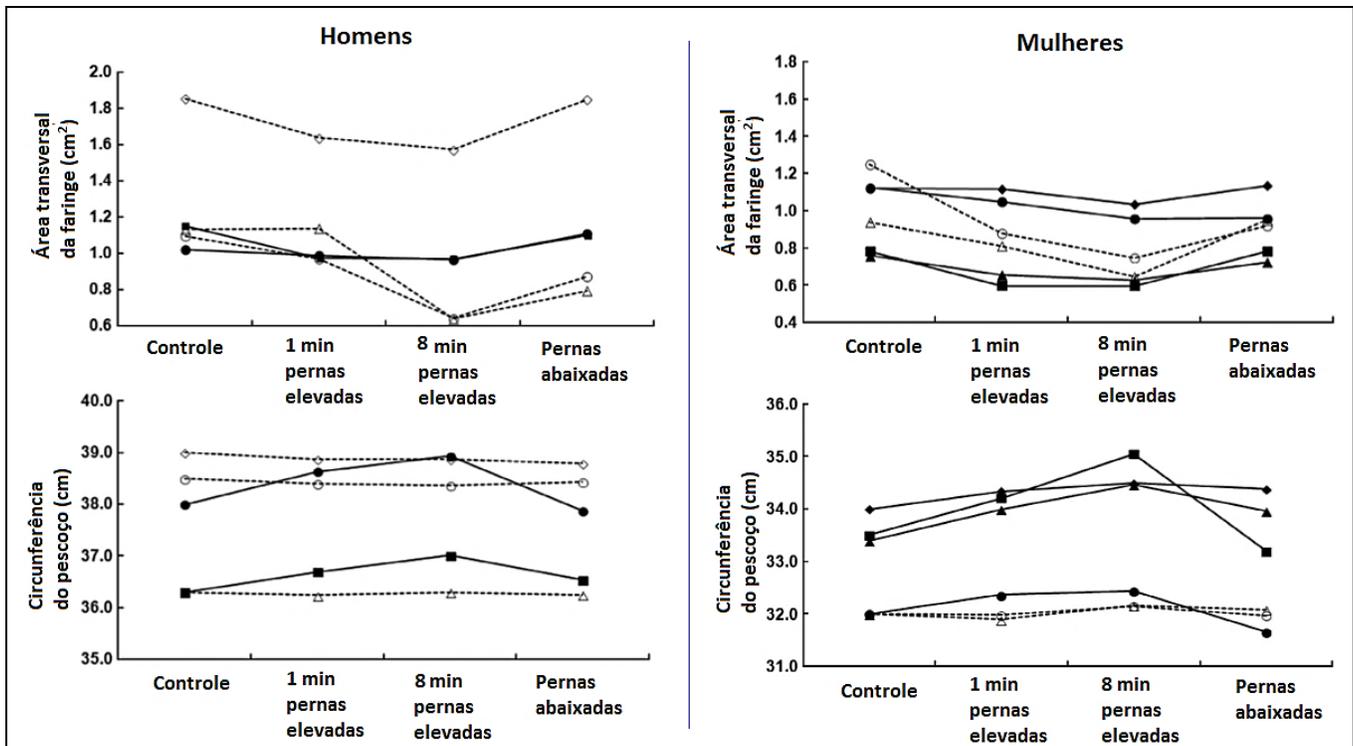
As imagens são de dois pacientes com diferentes classificações quanto à gravidade da apneia obstrutiva do sono. No sujeito mais grave há maior razão de intensidade na região póstero lateral da mucosa perifaríngea (4,07) em comparação com o sujeito com apneia menos grave (1,37). As setas representam a região de interesse. Adaptada da referência 122.



**Figura 23- Correlação entre o IAH e a razão de intensidade T2 mucosa-masseter.**

A correlação entre as variáveis foi significativa ( $r = 0,545$ ,  $P < 0,05$ ) mesmo ajustando para história de hipertensão, insuficiência cardíaca e renal. Adaptada da referência 122.

An e cols., no ano de 2015, calcularam o tamanho da luz da faringe a partir do exame de ressonância magnética e a circunferência do pescoço. A amostra foi composta de 30 homens e 20 mulheres com IMC normal entre 18,5 e 24,9kg/m<sup>2</sup>. O desígnio de deslocamento de líquido foi obtido elevando as pernas com inclinação superior a 50 graus. Com a elevação durante oito minutos, a área da luz da faringe reduziu 27,6 % enquanto a circunferência do pescoço aumento 1,5 % nos 50 sujeitos. Em 10 % das mulheres e em 10 % dos homens a circunferência do pescoço não mudou enquanto houve redução na luz da faringe. Em 7 % dos homens e em 20 % das mulheres houve grandes mudanças na circunferência do pescoço enquanto irrisórias alterações da luz da faringe (Figura 24). O coeficiente de correlação entre as alterações do pescoço e da área da faringe foi -0,21 (P=0,14). Em conclusão, aumento na circunferência do pescoço não está necessariamente relacionado com diminuição da área da faringe. Clinicamente, pessoas com pouco aumento da circunferência do pescoço após mudanças de postura corporal seriam mais propensas à redução da luz da faringe durante o sono.<sup>123</sup>



**Figura 24 – Influência da inclinação das pernas a 50 graus nas medidas da área da luz da faringe e da circunferência do pescoço.**

Linha tracejada = sem alteração na circunferência do pescoço e com grandes mudanças na luz da faringe. Linha contínua = grandes alterações na circunferência do pescoço e pouca alteração na luz da faringe. Cada ponto com o mesmo símbolo corresponde ao mesmo indivíduo. Adaptada da referência 123.

Excesso de retenção de líquido como causa de apneia obstrutiva do sono encontra suporte na redução da gravidade da apneia após diálise peritoneal. Em indivíduos com insuficiência renal, a remoção de líquido através da diálise peritoneal, aumentou a luz da faringe, reduziu a obstrução lingual e o IAH.<sup>117,124</sup>

O papel do edema perifaríngeo é evidenciado por efeitos agudos em face de mudanças de volume intravascular na resistência da via aérea superior e na gravidade da apneia obstrutiva do sono. O aumento agudo do retorno venoso com uso de calça antichoque resulta em aumento da circunferência do pescoço acompanhado da resistência faríngea em voluntários saudáveis.<sup>98</sup> Isso sugere que o aumento da pressão venosa e o acúmulo de líquido no pescoço predisõem à obstrução da faringe. Diurese aguda, através da

administração de furosemida + espironolactona, reduz a gravidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes com insuficiência cardíaca diastólica. Essa melhora da apneia do sono ocorre simultaneamente com o aumento na luz da faringe, sugerindo o acúmulo de líquido perifaringeal.<sup>32</sup>

Os estudos revisados acima sugerem que a sobrecarga de volume pode piorar de forma aguda a gravidade da apneia obstrutiva do sono, reduzindo a luz da faringe por acúmulo de líquido perifaríngeo. Assim, ganha relevância nosso estudo investigando o papel da redução de água corporal na apneia obstrutiva do sono grave.

---

## CONSEQUÊNCIAS DA APNEIA DO SONO

---

### CARDIOVASCULARES

Apesar de ter papel na morte por todas as causas, incluindo câncer, as consequências mais temidas da apneia do sono são as cardiovasculares. A mais bem fundamentada é a HAS e a hipertensão resistente.<sup>125 - 128</sup> Existem evidências sobre a hipertensão pulmonar<sup>129,130</sup>, fibrilação atrial, acidente vascular encefálico<sup>131-135</sup> e cardiopatia isquêmica.

Em face da alta prevalência de apneia obstrutiva do sono no paciente cardiológico – homem, obeso e de meia-idade – Fuchs e Martinez ponderaram em editorial na revista *Heart* que a apneia do sono deverá no futuro ser considerada uma doença cardíaca.<sup>136</sup>

## HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

---

Como citado acima, a apneia obstrutiva do sono pode ser considerada um problema de saúde pública por sua gravidade e relevância.<sup>68</sup> Na cardiologia, a importância acende a medida em que prevalências de 50% ou mais de apneia obstrutiva do sono são descritas em hipertensos<sup>137 - 139</sup> contrastando com a prevalência até 30% na população geral. Em hipertensos resistentes, dados internacionais indicam prevalência entre 64 %<sup>140</sup>, 83 %<sup>141</sup> e 88%<sup>142</sup> de apneia obstrutiva do sono.

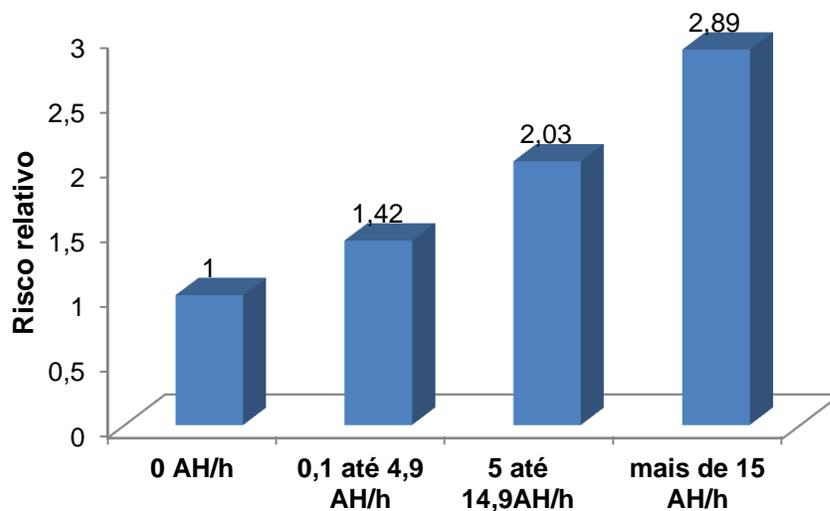
Evidência importante surgiu em 1997, derivada da coorte de *Wisconsin*. O estudo transversal de 147 pacientes submetidos à polissonografia e monitorização ambulatorial de pressão arterial (MAPA) diagnosticou apneia obstrutiva do sono em 53 pacientes (36 %) e, neste grupo, 36 % eram hipertensos comparados com 13% no grupo dos roncoadores sem apneia obstrutiva do sono e 7 % no grupo dos não-roncoadores sem apneia obstrutiva do sono. Pacientes com apneia obstrutiva do sono apresentaram maior prevalência de HAS independente da idade, obesidade e sexo.<sup>128</sup>

A *Wisconsin Sleep Cohort* cresceu para 1060 pacientes com estudo polissonográfico e MAPA. Os autores mostraram aumento linear da pressão arterial com aumento do IAH. Cada episódio adicional de apneia/hipopneia por hora de sono aumenta em torno de 4 % o risco da ocorrência de HAS. Interessante notar que a magnitude dessa associação decresce com o maior grau de obesidade. Fatores como idade e sexo masculino permaneceram sem correlação significativa.<sup>143</sup>

No ano 2000, começa nova era em termos de investigação da apneia do sono como causa de HAS. Os estudos passam a ter grandes números de pacientes e tornam as

evidências substancialmente mais robustas pelo controle de grande número de fatores de confusão.

O marco dessa era é a publicação em *The New England Journal of Medicine* de estudo que incluiu 709 pacientes submetidos à polissonografia e seguidos por pelo menos quatro anos na coorte de *Wisconsin*. Os dados demonstram associação positiva entre apneia obstrutiva do sono e HAS, com aumento de 42 % no risco mesmo em pessoas com IAH dentro da faixa normal, de 0,1 a 4,9 AH/hora (Figura 25). Em pessoas com IAH>15 o risco quase triplica. Os resultados se mantêm significantes independentemente de todos os fatores considerados de confusão.<sup>125</sup>

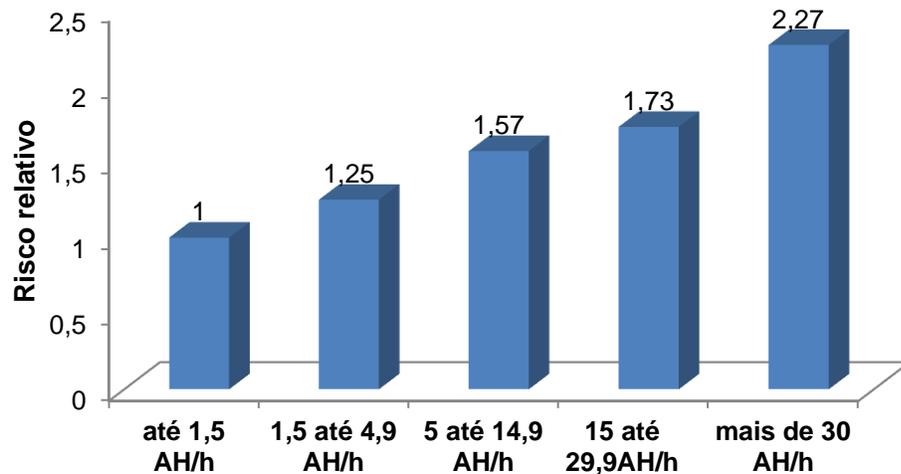


**Figura 25 – Risco relativo de hipertensão arterial em pacientes com apneia obstrutiva do sono - Wisconsin Sleep Cohort Study**

Os dados foram justados para sexo, idade, obesidade, fumo, álcool, circunferência do pescoço e da cintura. Adaptada da referência 125.

No mesmo ano, é publicado no JAMA o maior estudo transversal sobre este assunto, utilizando dados da avaliação inicial do *Sleep Heart Health Study*. Esse projeto recrutou voluntários de diversas coortes em andamento nos EUA com o objetivo de avaliar doenças cardiovasculares, incluindo a de *Framingham*. Em função do desenho experimental, uma

equipe nacional realizou polissonografia domiciliar em 6132 pessoas. Nessa amostra, assim como na de *Wisconsin*, se observou aumento significativo na razão de chance para HAS mesmo em pessoas com IAH na faixa normal. IAH entre 1,5 e 4,9 se associou com risco 25 % maior de HAS (Figura 26). Este coorte tem metade dos voluntários com idade acima de 65 anos. Nessa faixa etária, é improvável que a chance de HAS aumente mais que duas vezes, pois o grupo com IAH <1,5 já apresenta prevalência de 43 % de HAS na análise não ajustada.<sup>144</sup>



**Figura 26 – Risco relativo de hipertensão arterial em pacientes com apneia obstrutiva do sono - *Sleep Heart Health Study*.**

Os dados foram ajustados para sexo, idade, obesidade, fumo, álcool, circunferência do pescoço, razão cintura/quadril e etnicidade. AH = apneia e hipopneia. Adaptada da referência 144.

Outro estudo transversal com 2.677 participantes demonstrou significativa associação entre HAS e apneia obstrutiva do sono, identificando aumento de 11% no risco de HAS para cada aumento de 10 pontos no IAH.<sup>145</sup>

Hipertensão resistente também passou a ser associada à presença de apneia obstrutiva do sono. Lavie e cols.<sup>146</sup> avaliaram 393 pacientes, utilizando anti-hipertensivos dentre 1.485 pacientes com apneia obstrutiva do sono, submetidos à polissonografia.

Constataram que naqueles sem controle adequado da pressão arterial, quando comparados com pacientes com bom controle pressórico, a apneia obstrutiva do sono era significativamente mais grave, controlando para vários possíveis fatores de confusão.

Com base nesse cabedal de conhecimento agregado a partir de 2000, em 2003, o 7º JNC listou apneia do sono entre as causas identificáveis de HAS, a mais comum, quando se compara com os demais itens na lista: doença renal crônica, hiperaldosteronismo primário e feocromocitoma.<sup>147</sup>

Em estudo da coorte *Sleep Heart Health Study*<sup>148</sup>, os autores demonstraram que é importante diferenciar a hipertensão sistólica e diastólica da hipertensão sistólica isolada. Das 6.120 pessoas que entraram no estudo, apenas naquelas com menos de 60 anos o IAH >15 mais que dobra a chance de hipertensão sistólica e diastólica. Nos casos de hipertensão sistólica isolada, não se observa associação com o IAH nem nos mais jovens nem nos mais idosos.

Com relação à hipertensão resistente, cabe destacar o artigo de nosso grupo que encontrou apneia obstrutiva do sono em até 88% dos casos, no ambulatório de Hipertensão do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.<sup>149</sup> Em 2007, este foi o primeiro estudo com grupo controle.

O reconhecimento do papel da apneia do sono como causa de cardiopatia evoluiu ao ponto de que em 2008, um pronunciamento científico da *American Heart Association* sobre hipertensão resistente colocou novamente entre as causas comuns, junto com doença renal parenquimatosa e vascular, a apneia do sono.<sup>150</sup>

Em 2010, estudo do grupo de Toronto comparou o deslocamento de líquido espontâneo em pacientes com hipertensão controlada e com hipertensão resistente. A gravidade da apneia obstrutiva do sono foi maior no grupo de hipertensos resistentes do que

no grupo de hipertensos controlados (IAH =  $43 \pm 5,4$  vs  $18 \pm 4,2$  eventos/h;  $P = 0,02$ ). Em ambos os grupos, o IAH se correlacionou fortemente com o líquido deslocado das pernas, porém a magnitude da mudança foi maior no grupo de hipertensos resistentes ( $347 \pm 24$  vs  $176 \pm 31$  mL;  $P = 0,01$ ).<sup>18</sup>

O nível de evidência acumulada, já permite que se considere a relação causa-efeito entre apneia do sono e HAS como um fato. Em 2014, metanálise com 29 estudos confirma que o tratamento da apneia do sono com CPAP reduz a pressão arterial em torno de 2 mm Hg, mesmo em estudos incluindo pacientes com hipertensão controlada.<sup>151</sup> Quando se incluem apenas estudos com hipertensos resistentes, a redução de pressão arterial, em metanálise, tem valores em torno de 7 mm Hg.<sup>152</sup> É importante salientar que as pessoas com hipertensão resistente incluídas no estudo apresentam pressão elevada, recebendo três ou mais drogas. O CPAP, portanto, é a quarta ou quinta intervenção. Não existem estudos em que CPAP seja introduzido como primeira intervenção. Com as evidências existentes, é possível que aprove estudos em que se quantifique o efeito do CPAP sem a contribuição de fármacos.

Em 2014, revisão sistemática e metanálise incluíram apenas estudos nos quais se empregou CPAP placebo, 'falso' ("*sham*") ou subterapêutico no tratamento de pacientes com apneia obstrutiva do sono para redução da pressão arterial. Foram analisados resultados de 1.000 pacientes divididos em dois grupos. Na primeira análise de sete estudos, de 404 pacientes, com medidas de pressão de consultório, mostrou redução significativa de 3,2 mm Hg na pressão sistólica e 2,9 mm Hg na diastólica. Na segunda análise de seis estudos, de 620 pacientes, com medidas da MAPA, mostrou redução significativa de 3,6 mm Hg na pressão média e 3,5 mm Hg na diastólica.<sup>153</sup>

## HIPERTENSÃO ARTERIAL PULMONAR

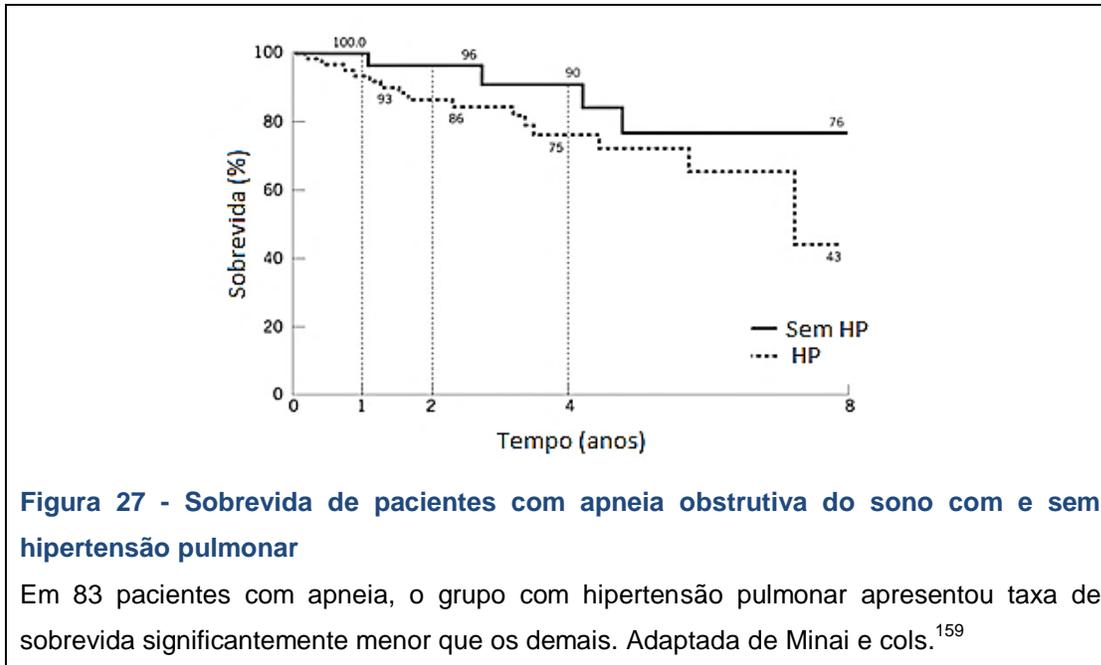
---

A cada apneia, à medida que a saturação de oxigênio cai, a pressão na artéria pulmonar sobe. Restabelecida a ventilação, ao final da apneia, a pressão retorna ao normal e, aparentemente, em longo prazo, a apneia obstrutiva do sono repercute pouco sobre a circulação pulmonar, certamente menos do que sobre a sistêmica. Pensava-se o contrário até a década de 70, quando iniciou o estudo da apneia obstrutiva do sono e só se conheciam os casos extremamente graves, chamados de “pickwickianos”.<sup>154</sup> Na maioria dos casos em que se encontra pressão elevada na artéria pulmonar, no repouso ou em exercício, o aumento se deve a pressão elevada no átrio esquerdo e não a aumento da resistência vascular pulmonar.<sup>155</sup>

Nosso grupo investigou pacientes com apneia obstrutiva do sono grave, com IAH maior que 50 eventos/h, através de ecocardiograma, em busca de alterações do ventrículo direito que refletissem hipertensão arterial pulmonar. Entre mais de 80 pacientes estudados, apenas um apresentou de hipertensão arterial pulmonar.<sup>156</sup> Entretanto, 61 % dos casos tinham alterações relativas ao ventrículo esquerdo (VE), como disfunção diastólica (25 %), hipertrofia (21 %), dilatação (6 %) e redução da fração de ejeção (7 %). Os achados mostram percentagens que não diferem estatisticamente entre hipertensos e não hipertensos, sugerindo que a apneia obstrutiva do sono sobrecarregue o VE durante a noite e que essa sobrecarga altere as medidas ecocardiográficas mesmo sem que o paciente tenha desenvolvido HAS sustentada.

Em 2015, a prevalência de hipertensão pulmonar de 33 % foi relatada em pacientes com IAH de 59 eventos/h.<sup>157</sup> No mesmo ano, em artigo de revisão, Ismail e cols. contestaram o consenso geral de que apneia do sono está associada à hipertensão pulmonar apenas em

uma minoria de pacientes e, geralmente, em grau leve. Isso elimina o senso de urgência em investigar hipertensão pulmonar quando se avalia apneia. Eles descrevem pacientes com apneia obstrutiva do sono com predomínio de hipertensão pulmonar. O tratamento com CPAP poderia melhorar expressivas limitações relacionadas à capacidade funcional e potencialmente à sobrevivência.<sup>158</sup>



## ARRITMIAS

Bradicardia e pausas sinusais são comuns durante o sono, principalmente em jovens.<sup>160</sup> Os transtornos respiratórios do sono, porém, podem alterar a perspectiva de benignidade. Análise dos atestados de óbitos de 112 pacientes com apneia obstrutiva do sono mostraram 46 % das mortes súbitas cardíacas no horário entre meia-noite e seis horas da manhã, contra 21 % das mortes das pessoas sem apneia obstrutiva do sono. O risco de morte súbita cardíaca para o paciente com apneia obstrutiva do sono aumenta proporcionalmente com o aumento do IAH.<sup>161</sup> Em pacientes de alto risco, com desfibrilador implantável e com fração de ejeção reduzida, avaliados através de polissonografia e Holter

simultâneos, o grupo com apneias apresentou quatro vezes mais arritmias ventriculares durante o tempo que duram as apneias do que fora dos períodos de apneia.<sup>162</sup>

Ainda não se documentaram claramente os casos em que arritmias graves desencadeadas por apneias durante o sono tenham levado a morte. O vínculo entre morte súbita e apneias ainda é inferido indiretamente. As arritmias associadas com a apneia obstrutiva do sono são relativamente benignas<sup>163</sup> e talvez seu principal valor seja alertar o médico que analisa o eletrocardiograma de 24 horas para a existência de apneia obstrutiva do sono.<sup>164</sup>

Em estudo de Shamsuzzaman e cols., intervalos RR, intervalos QT, e valores corrigidos QTc, enquanto acordado e durante os estágios de sono NREM e REM, estavam significativamente prolongados em pacientes com síndrome do QT longo em comparação com controles. Os pacientes com a síndrome mais apneia do sono tinham aumento significativo de RR, QT e QTc durante a vigília e no sono, em comparação com pacientes com a síndrome, mas sem apneia. Em análise multivariada, após ajuste para idade, sexo, IMC, uso de  $\beta$ -bloqueador e síncope, fatores bem descritos como causa de desequilíbrio autonômico, a apneia obstrutiva do sono permaneceu significativamente associada com o aumento do intervalo QT enquanto acordado. Além disso, o estudo demonstra o efeito da gravidade da apneia do sono sobre o grau de prolongamento do intervalo QT.<sup>165</sup>

## CARDIOPATIA ISQUÊMICA

---

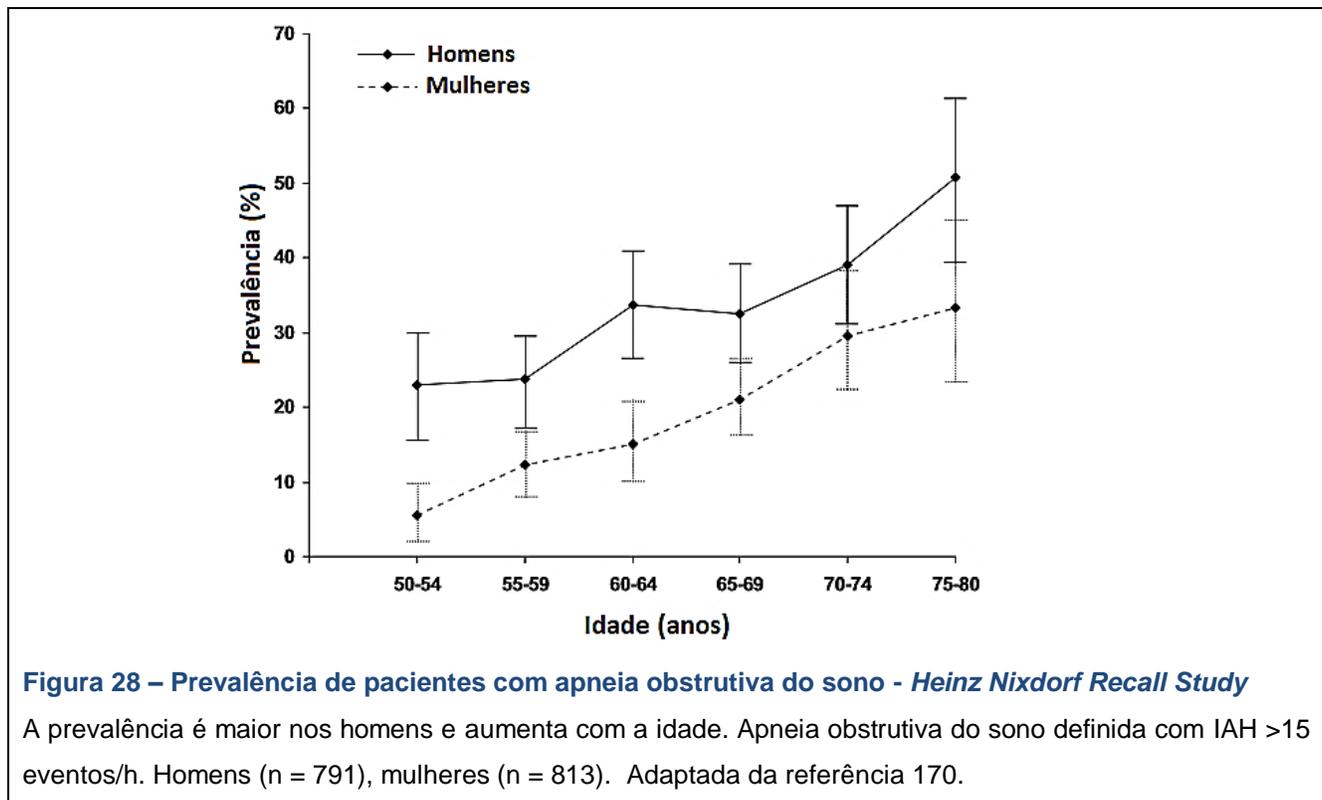
Na análise transversal da coorte do *Sleep Heart Health Study*, houve risco aumentado de 27 % para coronariopatia nos indivíduos do quartil mais alto de IAH (> 11 eventos/h).<sup>166</sup> Apesar de ser uma correlação fraca, os autores projetavam no ano de 2001, ano da publicação do trabalho, que no desenrolar do estudo a análise longitudinal tornasse essa associação mais robusta.

Vários fatores de risco para cardiopatia isquêmica são agravados pela apneia obstrutiva do sono. Além de aumentar a chance para o maior fator de risco cardiovascular conhecido, a HAS e os transtornos respiratórios do sono agravam a síndrome metabólica<sup>167</sup> e a disfunção endotelial.<sup>168</sup>

Sorajja e cols. reportaram a relação entre a apneia obstrutiva do sono e o escore de cálcio coronariano. Os pacientes com apneia apresentam maior prevalência de cálcio nas coronárias em comparação aos controles, 67 % e 31 %, respectivamente. Em pacientes com doença coronariana subclínica, a presença e a gravidade da apneia obstrutiva do sono estão independentemente associadas com a extensão da calcificação da artéria coronária.<sup>169</sup>

Weinreich e cols., em análise transversal do *Heinz Nixdorf Recall study*, evidenciaram associação entre apneia obstrutiva do sono e presença de cálcio nas coronárias. A prevalência de pacientes com apneia obstrutiva do sono de acordo com idade e sexo está ilustrada na Figura 28. A apneia obstrutiva do sono foi associada com aumento no escore de cálcio coronariano em mulheres de qualquer idade (0,23) e em homens com idade  $\leq$  65 anos (0,25). O dobro do número do IAH foi associado com aumento de 19 % em homens e 17 % em mulheres no escore de cálcio nas coronárias. Em resumo, na população em geral com idade maior que 50 anos, a apneia obstrutiva do sono é altamente prevalente e associada

com a aterosclerose subclínica em homens com  $\leq 65$  anos e em mulheres de qualquer idade, independentemente de tradicionais fatores de risco cardiovascular (Figura 28).<sup>170</sup>



Ali e cols., em revisão sistemática, incluíram 52 estudos que avaliaram desfechos cardiovasculares subclínicos na apneia obstrutiva do sono. A prevalência de aterosclerose se correlacionou com o tempo e com a gravidade da apneia obstrutiva do sono. Embora, esses pacientes tenham alta prevalência de fatores de risco como obesidade, HAS e diabetes mellitus tipo 2, eles possuem agravamento da aterosclerose e da disfunção endotelial, independente dos fatores de risco cardiovasculares.<sup>171</sup>

Em metanálise atualizada, foram incluídas publicações entre janeiro de 2006 a junho de 2015. Foi investigada a associação da síndrome da apneia obstrutiva do sono com níveis séricos de marcadores inflamatórios, disfunção endotelial, e rigidez arterial. No total, 18 artigos elegíveis contendo 736 pacientes com apneia obstrutiva do sono e 424 pessoas

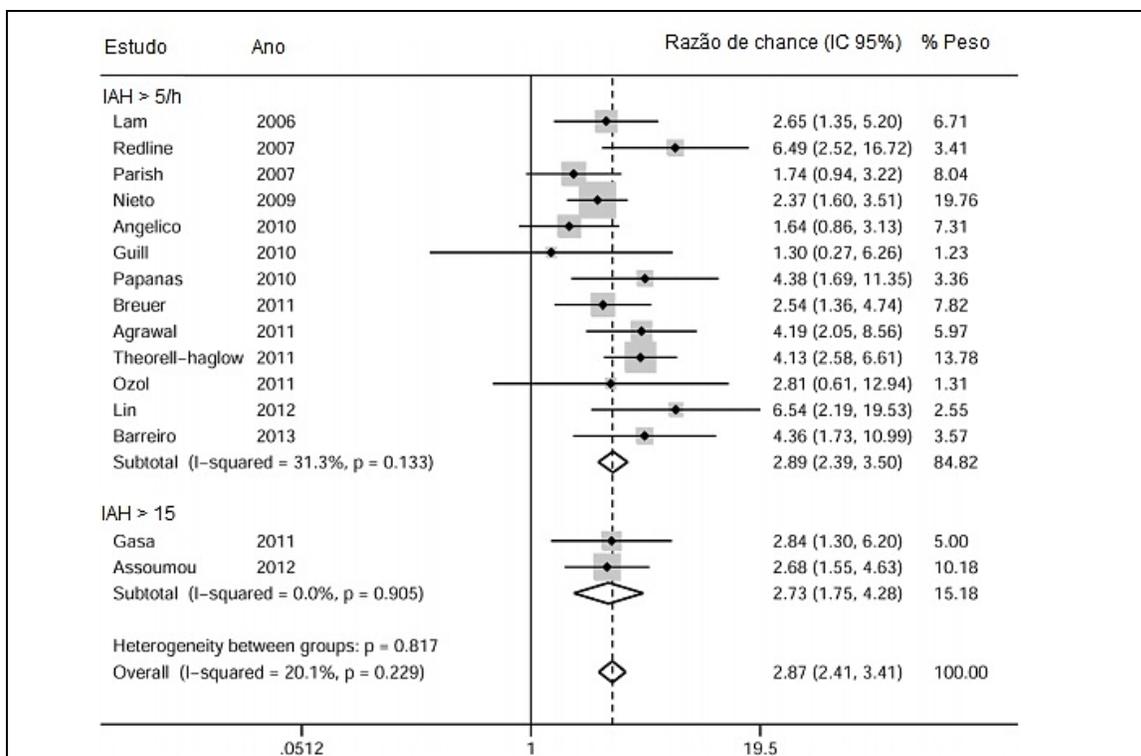
saudáveis foram incluídas nesta metanálise. A dilatação mediada pelo fluxo foi menor em pacientes com apneia obstrutiva do sono de moderada a grave comparada aos controles (-1,02, IC 95% -1,31 a -0,73,  $P < 0,001$ ). A velocidade de onda de pulso carotídeo-femoral (0,45, IC 95% 0,21 a 0,69,  $P < 0,001$ ), o índice de incremento (0,57, IC 95% 0,25 a 0,90,  $P < 0,001$ ) e os níveis séricos de proteína C-reativa ultrasensível (0,58, IC 95% 0,42 a 0,73,  $P < 0,001$ ) foram mais elevados nos pacientes com apneia obstrutiva do sono comparados aos controles.<sup>10</sup>

## SÍNDROME METABÓLICA

---

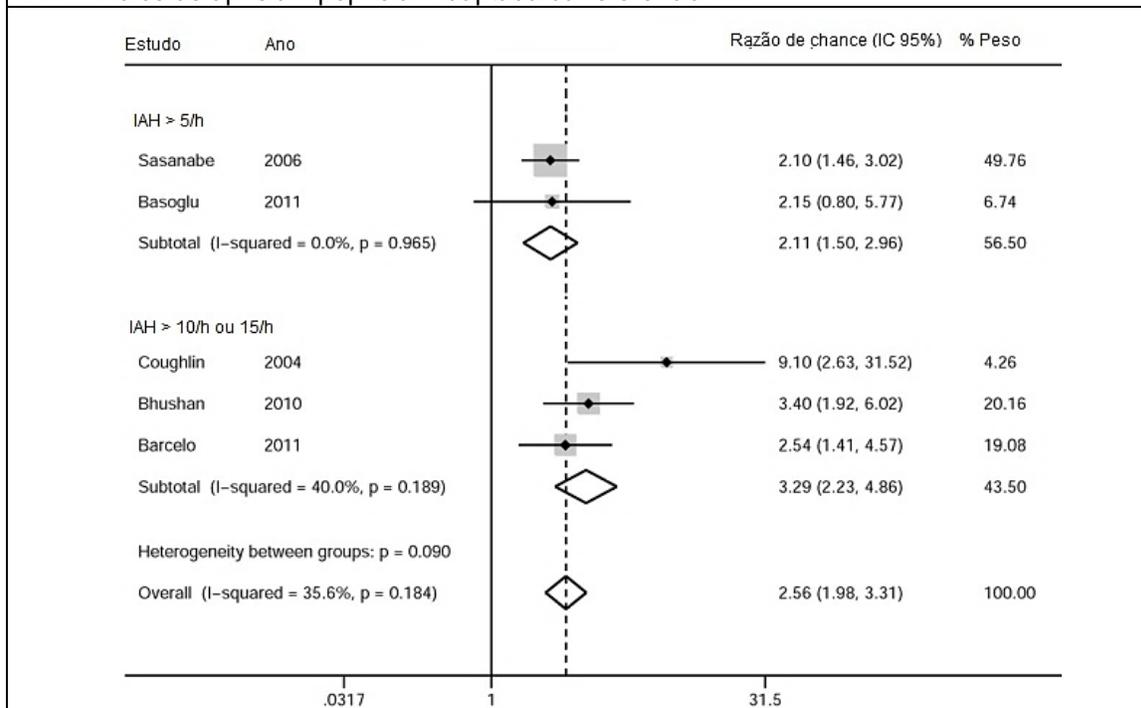
Apesar da controvérsia em torno da definição de síndrome metabólica o assunto merece atenção porque inclui em sua lista de condições definidoras a HAS. As evidências pareciam claras de relação causal entre apneia do sono e síndrome metabólica. Artigo publicado em *The New England Journal of Medicine* demonstrava reversão da síndrome metabólica com o tratamento da apneia do sono por pressão aérea positiva contínua (CPAP).<sup>172</sup> Este artigo, porém, foi retirado da revista por falta de registros originais solicitados posteriormente por leitores. Isto causa dúvida sobre seus resultados.<sup>173</sup>

Revisão sistemática e metanálise atualizada de estudos epidemiológicos mostra forte associação positiva entre apneia do sono e síndrome metabólica, embora a causalidade entre esses dois fatores ainda não foi demonstrada. As Figuras 29, 30 e 31 informam maiores detalhes a respeito dessa associação.<sup>14</sup>



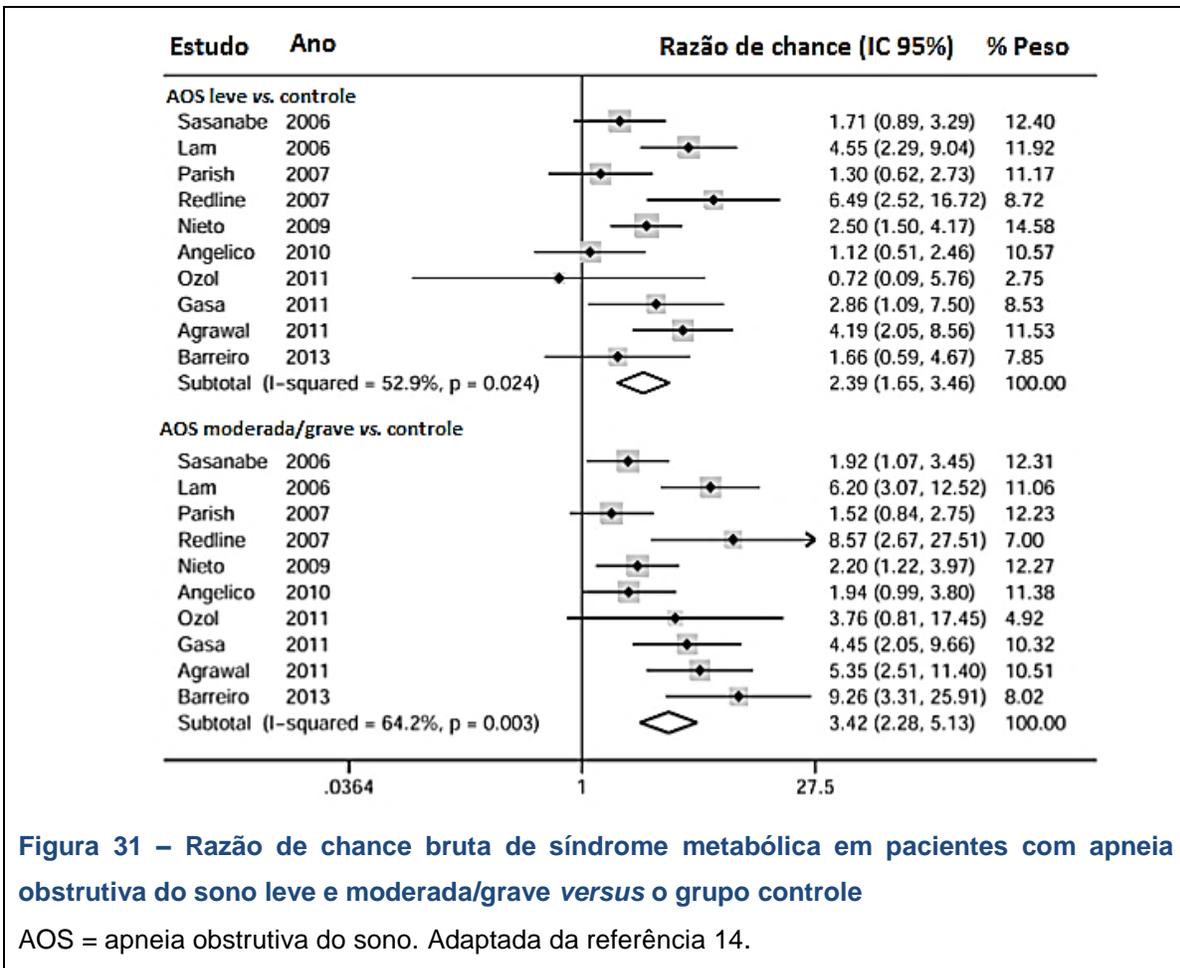
**Figura 29 – Metanálise de apneia obstrutiva do sono e o risco de síndrome metabólica para estudos transversais**

Tanto IAH>5/h como IAH>15/h quase triplicam a razão de chance para síndrome metabólica. IAH = índice de apneia hipopneia. Adaptada da referência 14.



**Figura 30 – Metanálise de apneia obstrutiva do sono e o risco de síndrome metabólica para estudos de caso-controle**

IAH = índice de apneia hipopneia. Adaptada da referência 14.



Apesar das evidências em torno da associação da apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica, são necessárias mais pesquisas de base populacional ou de coorte e que busquem resultados de causa-efeito com delineamento de estudos randomizados controlados com ajuste adequado para fatores de confusão.

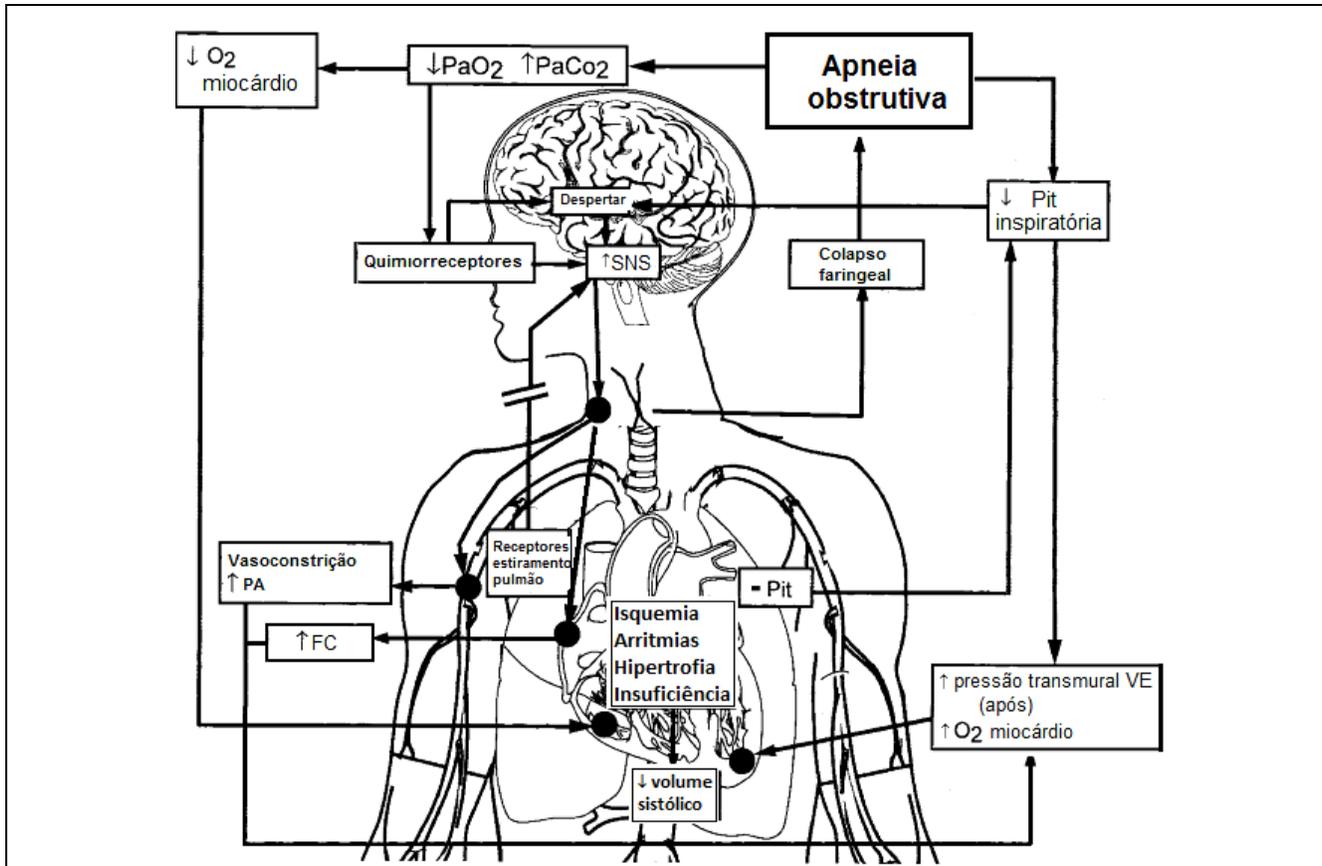
## INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CONGESTIVA

---

Por sua relevância e pela carência de opções terapêuticas eficazes, a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) é objeto de intensa pesquisa. Se comprovada associação da ICC com as apneias do sono se contemplariam novos paradigmas no diagnóstico, prevenção e tratamento da ICC. No *Sleep Heart Health Study*, o achado de IAH maior que 10 eventos/h, está associado a um risco 2,4 vezes maior de ter ICC, independente de outros fatores de risco cardiovasculares.<sup>166</sup>

Em artigo de revisão de Bradley e Floras, as apneias do sono adicionam ao quadro de ICC aumento do tono simpático, necrose e apoptose de miócitos, dessensibilização dos receptores beta-adrenérgicos, arritmogênese e aumento de mortalidade. As apneias obstrutivas aumentam a pressão transmural do VE, aumentando a pós-carga, por criar pressão negativa intratorácica que antagoniza a sístole ventricular e por elevar a pressão arterial durante a hipóxia e nos despertares com aumento da atividade do SNS.

A apneia também suprime os efeitos inibitórios simpáticos de receptores de estiramento pulmonar, aumentando ainda mais a atividade do SNS. A combinação do aumento da pós-carga do VE e do aumento da FC secundária a maior atividade do SNS aumenta a demanda de O<sub>2</sub> do miocárdio. Isso em face de reduzida demanda de O<sub>2</sub> do miocárdio. Estas condições predispõem o paciente agudamente a isquemias e arritmias cardíacas. Ainda mais, cronicamente poderia contribuir para hipertrofia do VE e, finalmente, a insuficiência cardíaca. A insuficiente redução no volume sistólico aumentará ainda mais a atividade do SNS (Figura 32).<sup>174</sup>



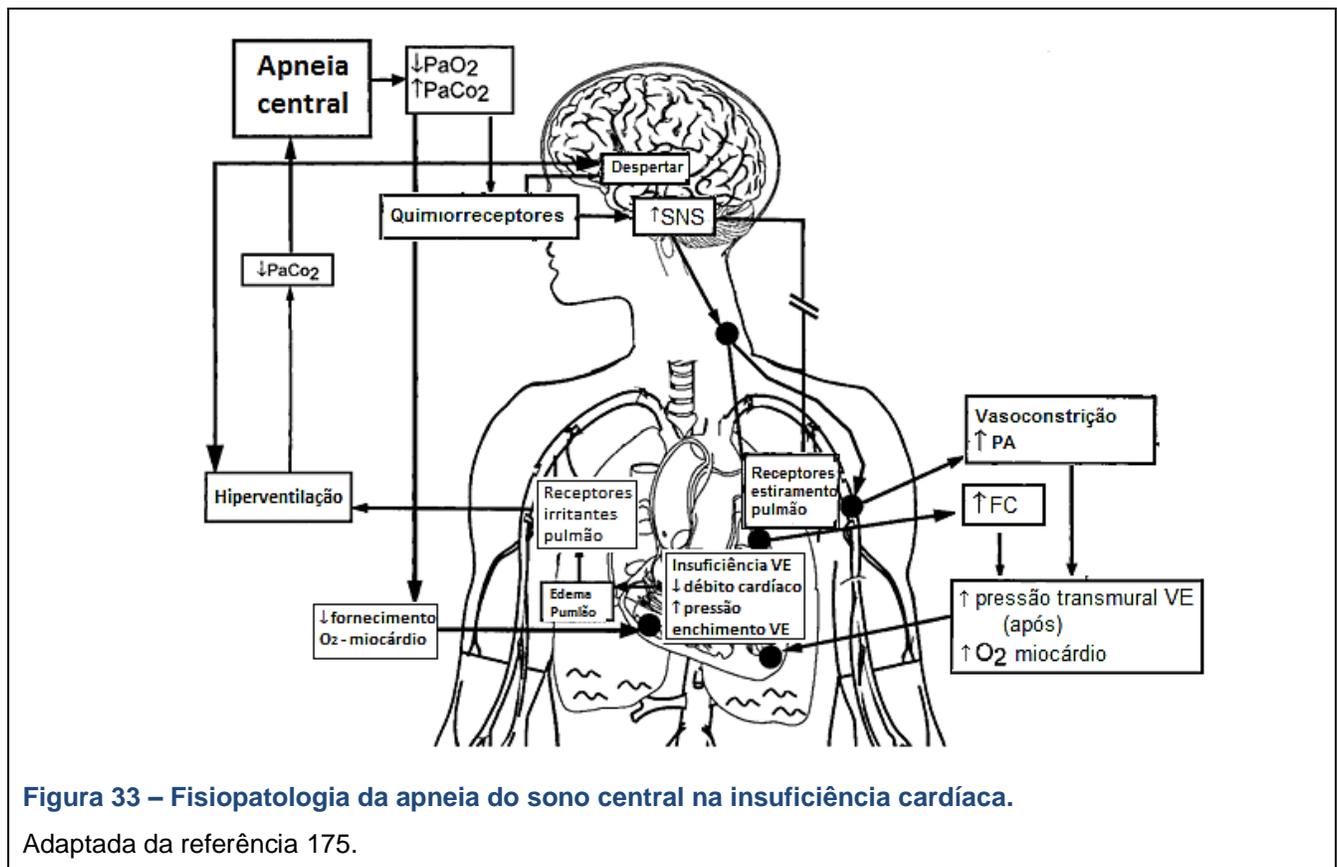
**Figura 32 – Efeitos fisiopatológicos da apneia obstrutiva do sono no sistema cardiovascular.**

SNS: sistema nervoso simpático; FC: frequência cardíaca; Pit: pressão intratorácica; PA: pressão arterial; VE: ventrículo esquerdo. Adaptada da referência 174.

Bradley e Floras publicaram no mesmo ano uma revisão sobre as implicações das apneias centrais na ICC, tema que foge ao escopo dessa revisão, mas de extremo interesse para o entendimento das interfaces fisiológicas e fisiopatológicas entre funções cardíacas, respiratórias e o sono.

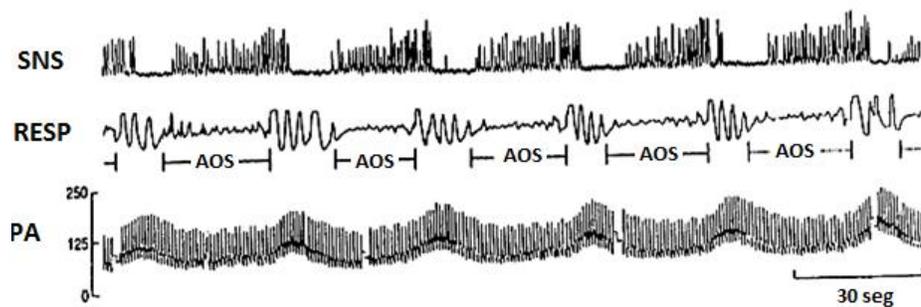
A insuficiência cardíaca é definida por aumento da pressão de enchimento do VE. A congestão pulmonar e diminuição da complacência pulmonar resultantes ativam os receptores de irritação do pulmão e levam a hiperventilação e hipocapnia. Durante o sono, quando ocorrem despertares, se observa aumento abrupto na ventilação, levando a  $\text{PaCO}_2$  abaixo do limiar de apneia, ensejando o aparecimento de apneia central até que a  $\text{PaCO}_2$

retorne a estimular a ventilação. Apneias do sono centrais são sustentadas pelos despertares recorrentes resultantes da hipóxia induzida durante a apneia e pelo aumento do esforço respiratório durante a fase ventilatória. Apesar das apneias centrais possuírem fisiopatologia diferente das obstrutivas e não estarem associadas com pressão negativa intratorácica exacerbada, ambas aumentam a atividade do SNS. Os consequentes aumentos na pressão arterial e na FC aumentam a demanda miocárdica por oxigênio, agravando o quadro em face da redução da oferta. Esta cadeia de eventos contribui para um ciclo vicioso fisiopatológico demonstrado na Figura 33.<sup>175</sup>



**Figura 33 – Fisiopatologia da apneia do sono central na insuficiência cardíaca.**

Adaptada da referência 175.



**Figura 34 - Atividade do simpático durante as apneias**

Durante cada apneia (AOS) observa-se início de descargas do simpático periférico registrado no nervo fibular (SNS). As descargas aumentam de frequência e intensidade à medida que progride a hipóxia e atingem o máximo durante o despertar. Observa-se o mesmo comportamento na curva de pressão arterial (PA). Adaptada de Somers e cols.<sup>176</sup>

## ACIDENTE VASCULAR ENCEFÁLICO

---

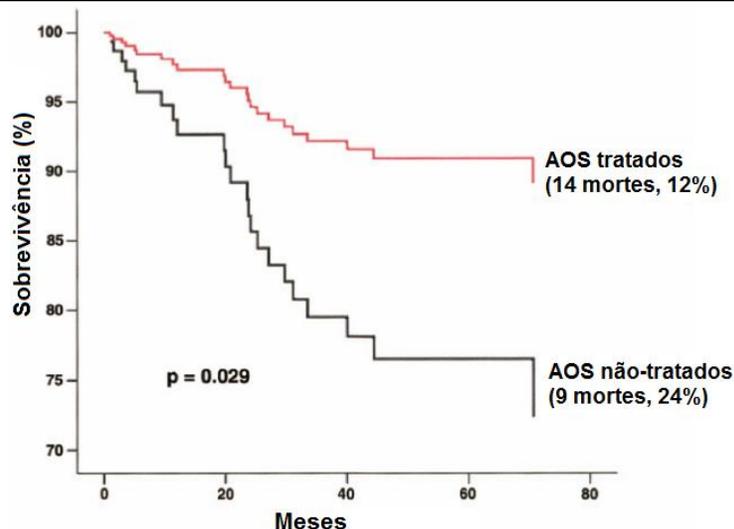
Metanálise publicada no ano de 2014 avaliou se apneia obstrutiva do sono aumenta o risco de novos eventos de acidente vascular encefálico (AVE), de cardiopatia isquêmica e de mortalidade. Treze estudos de coorte foram incluídos no estudo. Dentre esses, cinco apresentaram resultados relacionados à AVE com 860 indivíduos, seis à cardiopatia isquêmica com 1.083 indivíduos e onze à morte por todas as causas ou por causa cardiovascular com 1.930 indivíduos. Apneia obstrutiva do sono foi significativamente associada com risco de AVE, com risco relativo de 1,94 (IC 95%, 1,29–2,92); cardiopatia isquêmica com risco relativo de 1,83 (IC 95%, 1,15–2,93), e mortalidade por todas as causas após AVE ou cardiopatia isquêmica com risco relativo de 1,59 (IC 95%, 1,33–1,89).<sup>177</sup>

Com base nessa revisão sistemática e metanálise, a apneia obstrutiva do sono pode ser preditor significativo de desfechos adversos graves após AVE ou doença isquêmica cardíaca em termos de eventos vasculares recorrentes e mortalidade por todas as causas. Para determinar se o tratamento da apneia obstrutiva do sono reduz eventos vasculares recorrentes nesses pacientes, são necessários mais estudos principalmente ensaios clínicos randomizados multicêntricos em larga escala.

## MORTALIDADE

Em ampla revisão da literatura sobre mortalidade e apneia do sono, artigos publicados entre 1988 até dezembro de 2015, a variável mais descrita é morte por todas as causas e sua associação com a gravidade da apneia do sono. Mortalidade cardiovascular e por todas as causas se associam com apneia especialmente em homens adultos de meia idade.<sup>178</sup>

Apneias do sono, tanto central quanto obstrutiva, são comuns em pacientes com insuficiência cardíaca. Em 2007, Wang e cols., avaliaram a influência da apneia obstrutiva do sono na mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca. Nesse grupo, a apneia obstrutiva do sono não tratada está associada com aumento do risco de morte independente de fatores confundidores (Figura 35).<sup>179</sup>



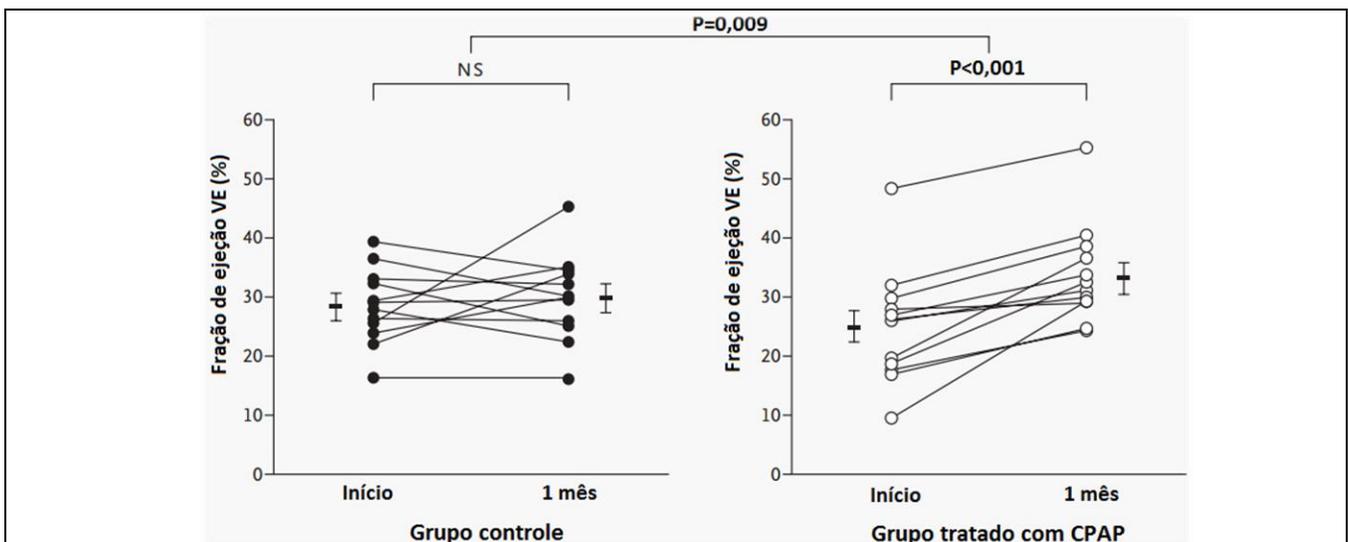
**Figura 35 – Análise de sobrevivência de pacientes com apneia obstrutiva do sono.**

Gráfico do modelo de risco proporcional de Cox multivariado para análise da sobrevivência de pacientes sem ou com apneia do sono leve (IAH <15) versus pacientes com apneia obstrutiva do sono não tratada (IAH ≥15). Os resultados mostram pior taxa de sobrevivência de pacientes com insuficiência cardíaca e AOS não tratada comparada aqueles com apneia leve ou sem apneia (risco relativo 2,81, P=0,029). A análise foi ajustada para potenciais confundidores. AOS = apneia obstrutiva do sono. Adaptada da referência 179.

O tratamento da apneia obstrutiva do sono por uso de CPAP ou de aparelho intraoral de avanço mandibular (AIO) reduz eventos desfavoráveis e o risco de mortalidade por todas as causas. Nos últimos anos, a Rede Espanhola de Apneia do Sono publicou a maioria dos trabalhos que mostram como o uso de CPAP reduz mortalidade.

Em 2009, Martínez-García e cols., demonstraram que o uso de CPAP contribui na prevenção secundária. Pacientes que sofreram AVE com IAH  $\geq 20$  que não toleraram CPAP mostraram aumento do risco de mortalidade de 2,7 vezes (IC 95% 1,3-5,6) em comparação com pacientes com IAH  $< 20$ , e aumento do risco ajustado de mortalidade de 58% (IC 95% 1,01-2,49) em comparação com pacientes com apneia obstrutiva do sono moderada a grave que toleraram o CPAP.<sup>180</sup>

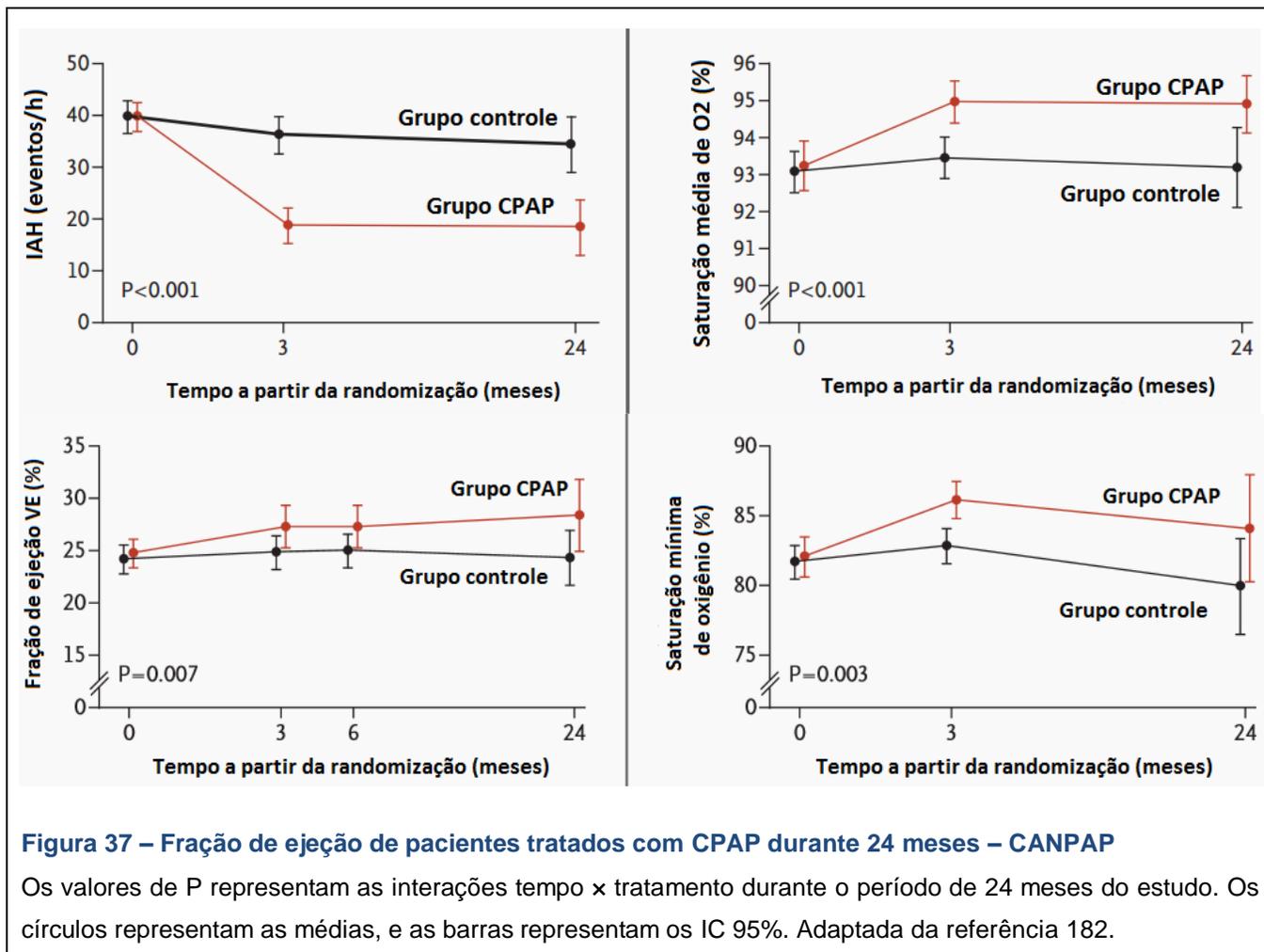
Tentativas de tratar a apneia do sono na insuficiência cardíaca com CPAP, projeto CANPAP, tiveram sucesso inicial (Figura 36)<sup>181</sup>, mas em longo prazo não mostraram efeito aditivo ao do tratamento clínico (Figuras 37 e 38).<sup>182</sup>



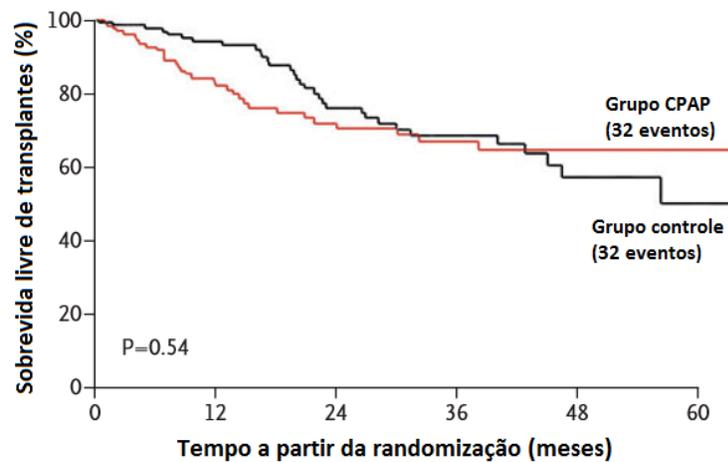
**Figura 36 – Fração de ejeção de pacientes tratados com CPAP durante 1 mês – CANPAP**

Valores individuais da fração de ejeção do VE dos pacientes. No grupo controle, não houve alteração significativa na fração de ejeção de VE após 1 mês (28,5±1,8 para 30±2,1). No grupo tratado, a fração de ejeção aumentou em todos os 12 pacientes (25,0±2,8% para 33,8±2,4%, P<0.001). VE: ventrículo esquerdo.

Adaptada da referência 181.



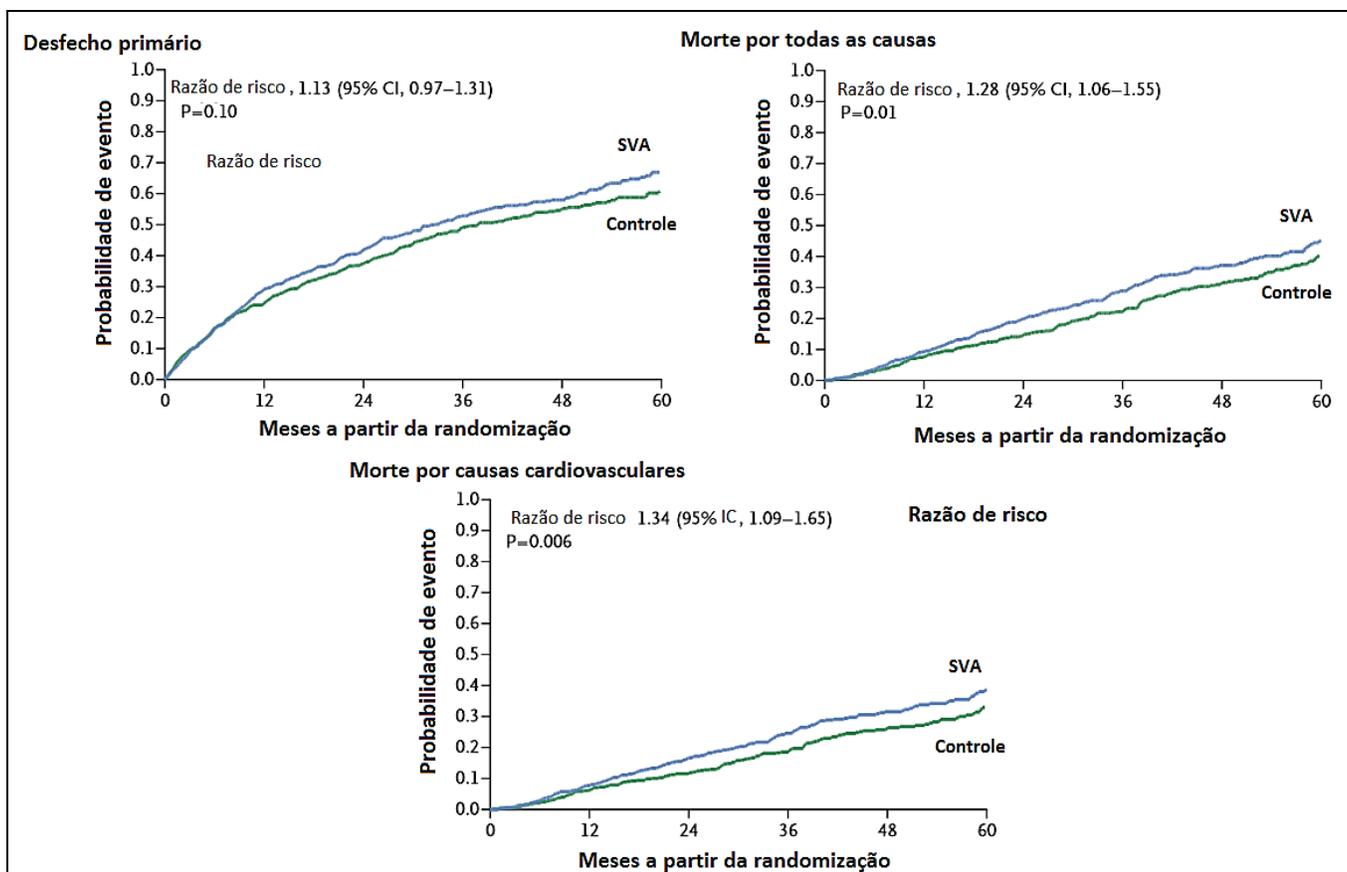
Como o CPAP não elimina as apneias centrais, os pacientes passaram de 40 para 20 episódios de apneia e hipopneia por hora, continuando expostos à doença. Por essa razão, foram retomados estudos com aparelhos que entram em modo de ventilação servo adaptativa durante a respiração de Cheyne-Stokes e apneias centrais.



**Figura 38 – Sobrevida livre de transplante cardíaco – CANPAP**

Não houve diferença nas taxas de sobrevida livre de transplante entre o grupo controle e o grupo CPAP (razão de risco para a sobrevida livre de transplante, 1,16;  $P = 0,54$ ). No entanto, houve divergência precoce nas taxas de eventos que favoreceram o grupo controle (razão de risco para a sobrevida livre de transplante, 1,5;  $P = 0,02$ ) que se alterou após 18 meses favorecendo o grupo CPAP (razão de risco para a sobrevida livre de transplante, 0,66;  $P = 0,06$ ). Adaptada da referência 182.

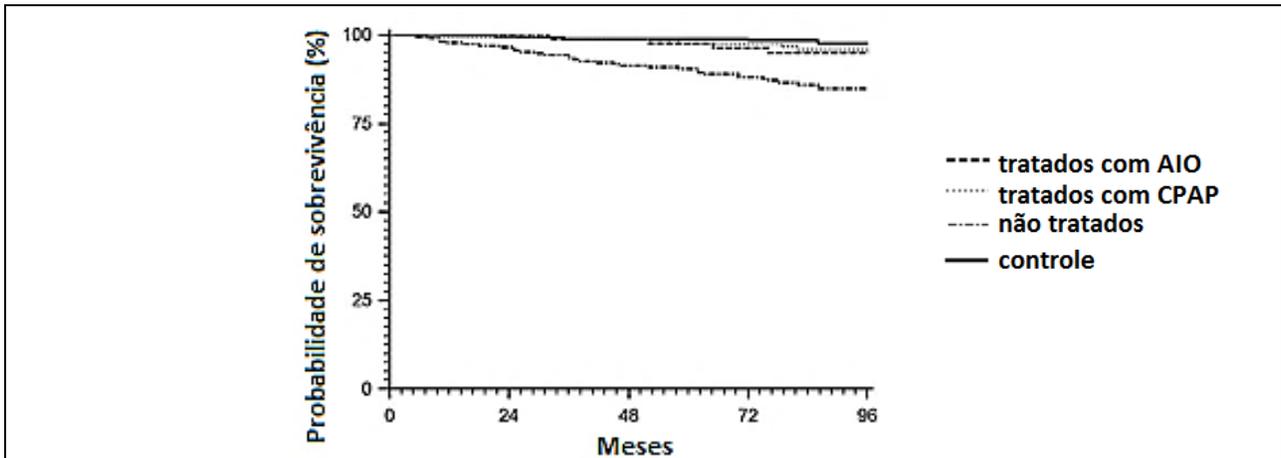
Havia esperança de sucesso com esses aparelhos que reduzem ainda mais os eventos de despertar e hipóxia intermitente. Dois fabricantes iniciaram ensaios clínicos randomizados internacionais. Em 2015, porém, o estudo SERVE-HF, patrocinado pela *ResMed*, foi interrompido precocemente por aumento de mortalidade no grupo tratado (Figura 39).<sup>183</sup> Encontra-se em andamento – e sem efeito adverso em análise interina –, o estudo ADVENT-HF, usando aparelho com algoritmo diferente para evitar apneias centrais, da *Respironics*, realizado pelo grupo de Toronto.



**Figura 39 - Curvas de incidências cumulativas para o desfecho primário, morte por todas as causas e morte cardiovascular em pacientes em tratamento com servoventilação adaptativa – SERVE-HF.**

O desfecho primário foi composto pelo primeiro evento de morte por todas as causas, de sobrevivência após intervenção cardiovascular (transplante cardíaco, implantação de dispositivo de assistência ventricular em longo prazo, reanimação após parada cardíaca súbita, choque por arritmia ventricular em pacientes com cardiodesfibrilador implantável) e de hospitalização não planejada por piora da insuficiência cardíaca crônica. SVA = servoventilação adaptativa. Adaptada da referência 183.

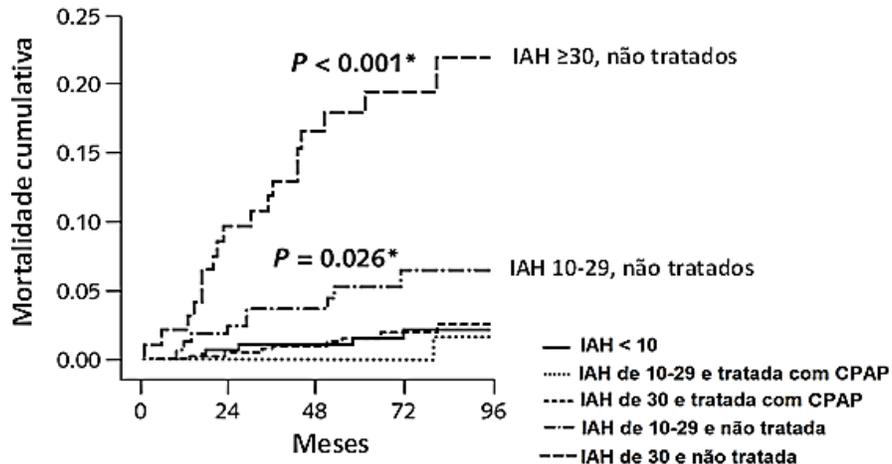
Indivíduos com apneia do sono grave sem tratamento tiveram risco quatro vezes maior de evento cardiovascular quando comparados com aqueles tratados com AIO (Figura 40). Pacientes tratados com CPAP e AIO tiveram redução do risco de eventos cardiovasculares fatais sem diferença entre os tratamentos.<sup>184</sup>



**Figura 40 – Curvas de probabilidade de sobrevivência cardiovascular Kaplan–Meier para pacientes tratados com AIO, CPAP, não tratados e controles**

AIO = aparelho intraoral de avanço mandibular; CPAP = pressão positiva contínua na via aérea. Adaptada da referência 184.

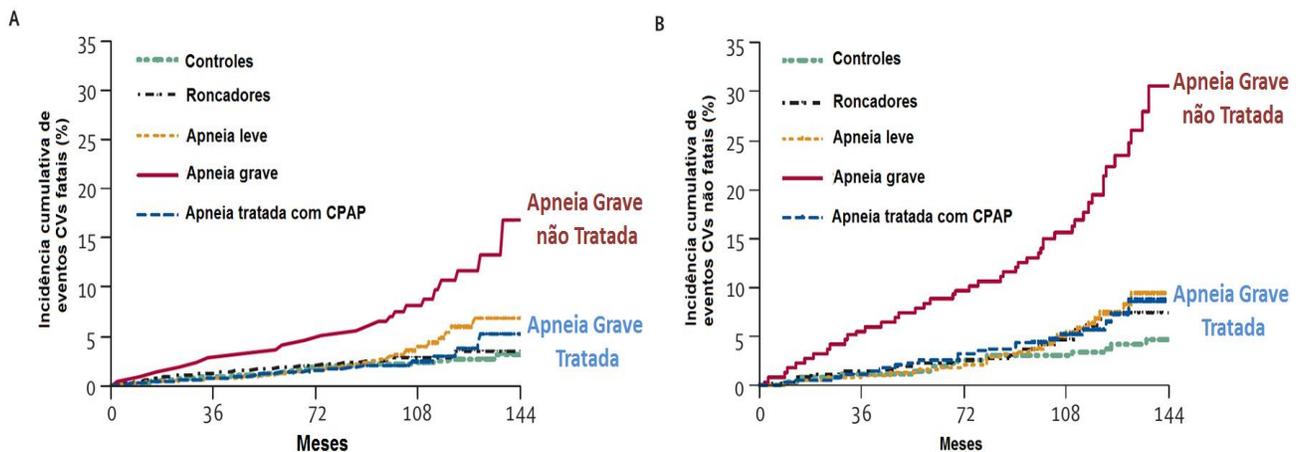
A mortalidade teve aumento de até sete vezes em mulheres com apneia obstrutiva do sono grave não tratada em relação às que usaram CPAP. Nesse estudo a média de idade do grupo com apneia do sono grave não tratada foi de 64 anos. As mulheres tiveram aumento da mortalidade a partir do primeiro ano de seguimento (Figura 41).<sup>185</sup>



**Figura 41 – Mortalidade cumulativa entre mulheres com apneia do sono tratadas e não tratadas.**

Adaptada da referência 185.

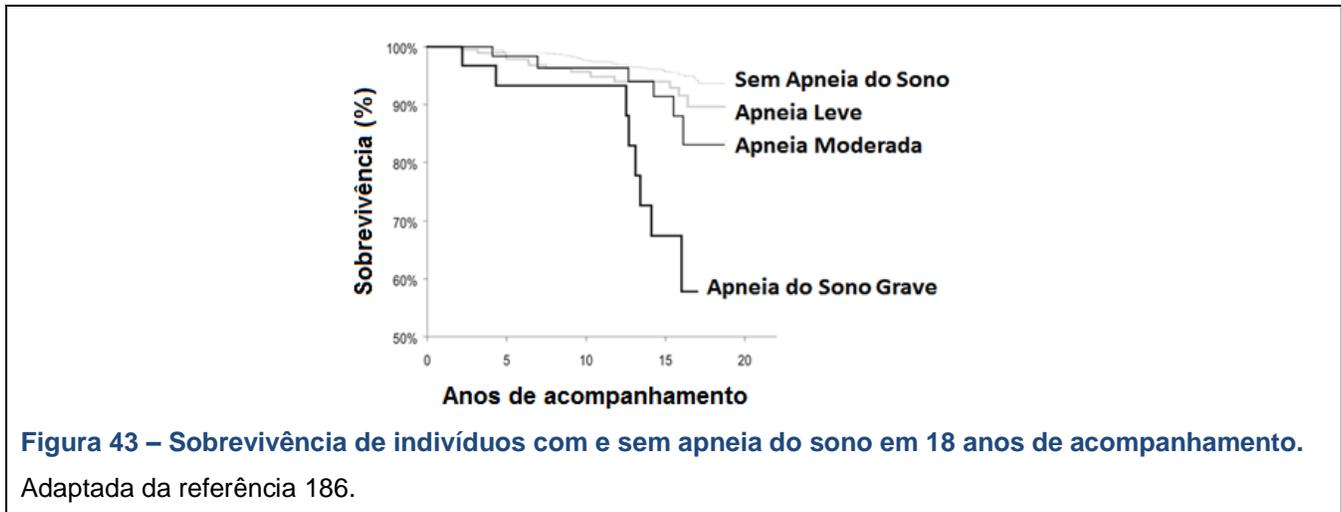
No estudo de Marin e cols., os pacientes foram acompanhados em média 10 anos. A incidência de óbitos cardiovasculares fatais ocorreu em indivíduos com apneia do sono grave não tratada, alcançando 3 % em três anos (Figura 42A). Ainda, a incidência de eventos cardiovasculares não fatais ocorreu em 6 % em três anos (Figura 42B). Os indivíduos tinham em média 50 anos na linha de base.<sup>9</sup>



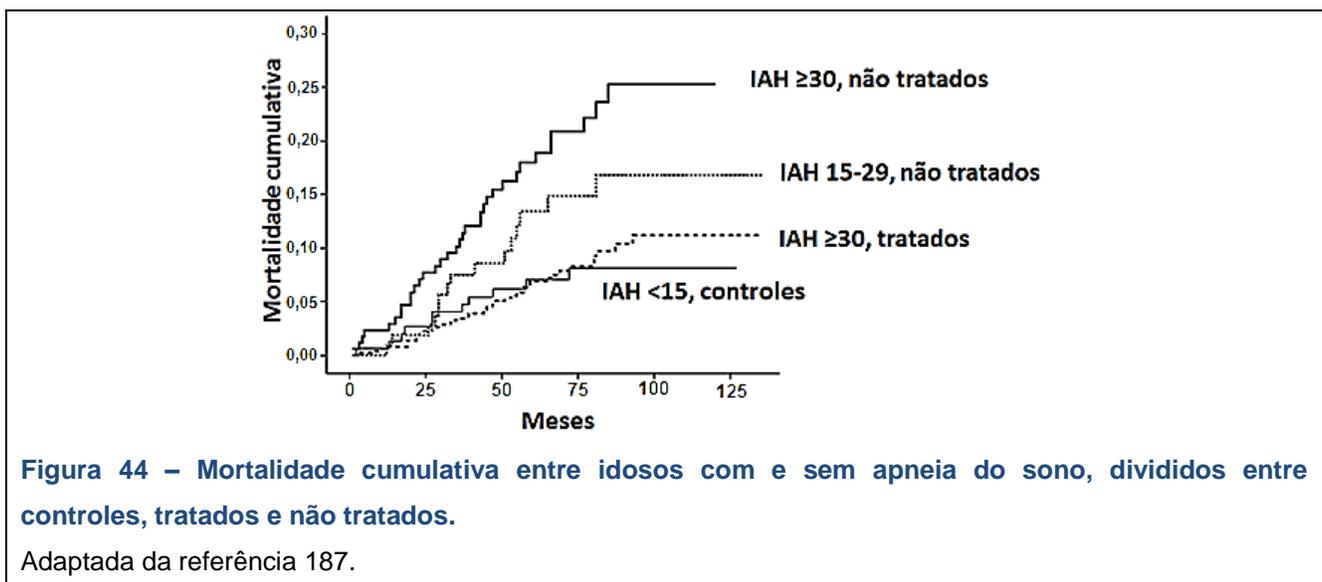
**Figura 42 – Incidência cumulativa de eventos cardiovasculares fatais e não fatais**

A amostra foi constituída de homens com e sem apneia do sono, com e sem tratamento. Eventos cardiovasculares fatais = morte por IAM ou AVE; Eventos cardiovasculares não fatais = IAM, AVE, cirurgia de revascularização miocárdica e angioplastia coronária transluminal percutânea. IAM = infarto agudo do miocárdio; AVE = acidente vascular encefálico; CVs = cardiovasculares. Adaptada da referência 9.

Em 18 anos de acompanhamento da coorte de *Wisconsin* a mortalidade se torna evidente apenas transcorrido aproximadamente 13 anos. Os indivíduos tinham em média 48 anos na linha de base (Figura 43).<sup>186</sup>



No estudo de Martínez-García e cols., os autores avaliaram uma coorte de pacientes idosos em 1998 e 2009. A razão de risco para mortalidade foi de 2,25 (IC 95% 1,41 a 3,61) para indivíduos não tratados com CPAP. Aumento da mortalidade ocorreu em todos os grupos desde o primeiro ano, alcançando 10% em três anos (Figura 44). Os indivíduos tinham em média 71 anos na linha de base.<sup>187</sup>



Molnar e cols., em estudo atualizado de coorte de mais de três milhões de veteranos americanos, com média de tempo de acompanhamento de 8 anos, mostraram risco aumentado de mortalidade. Em comparação com pacientes sem apneia, pacientes com apneia não tratada e tratada tiveram risco mais elevado de 86% e 35% de mortalidade, respectivamente. Além disso, com esses dados do ano de 2015, foi possível pela primeira vez confirmar que o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono se associou com doença renal crônica e declínio mais rápido da função renal.<sup>188</sup>

---

## TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO

---

### CPAP

Descrito como um tratamento para a apneia em 1981, CPAP é o mais eficaz entre os tratamentos para apneia do sono.<sup>189</sup> A máquina de CPAP gera e direciona o fluxo de ar para uma máscara nasal firmemente ligada à face do indivíduo. A pressão positiva passa através das narinas e expande a faringe, impedindo o seu colapso. A pressão positiva também pode ajudar na ventilação.

A adesão ao tratamento com CPAP, como com qualquer tratamento crônico, é um desafio. No estudo de 2013 por Wallace e cols.<sup>190</sup>, apenas 41% dos pacientes usaram CPAP mais de quatro horas por dia. Baixa adesão, definido com o uso do CPAP por menos de uma hora por noite, reduz a taxa de sobrevivência em cinco anos, em comparação com os casos que usam mais de 6 horas por noite<sup>191</sup>.

Em metanálise de 24 ensaios clínicos randomizados, com 1.007 participantes, sobre a eficácia de intervenções destinadas a aumentar a adesão ao CPAP várias intervenções foram comparadas com CPAP fixo sozinho. Auto-PAP, Bi-level PAP, CPAP titulado, umidificação, intervenções educativas e psicológicas, e visitas domiciliares mostraram pouco ou nenhum resultado em melhorar a aderência<sup>192</sup>.

Apesar de o CPAP ser o tratamento mais eficaz para a apneia do sono, não é o mais efetivo. A adesão ao tratamento, tanto em número de horas de uso por dia, quanto em número de dias por semana, é cerca de metade do necessário para obter eficácia terapêutica.

## APARELHO INTRAORAL DE AVANÇO MANDIBULAR

O uso de AIO é alternativa eficaz em casos de ronco e apneia do sono leve a moderada<sup>193,194</sup>. A adesão ao aparelho oral é maior do que a adesão ao CPAP<sup>195</sup>.

Esta terapia inclui diferentes modelos, mas a maioria dos aparelhos são fixados aos dentes para avançar a mandíbula. Usado durante o sono, o dispositivo de avanço mandibular move a língua ventralmente, evitando o colapso do tecido mole na orofaringe. AIOs funcionam principalmente através do aumento do espaço das vias respiratórias, mas também através da estabilização e endurecimento da faringe através da estimulação da atividade da musculatura da faringe<sup>194</sup>.

Pacientes com apneia obstrutiva do sono tratados com AIO sofreram 0,6 evento cardiovascular por 100 pessoas ao ano durante 79 meses de acompanhamento. Por outro lado, pacientes com apneia não tratados tiveram 2,1 eventos por 100 pessoas por ano. No modelo multivariado, os pacientes com apneia não tratados tiveram 4,7 vezes maior risco de eventos cardiovasculares do que pacientes tratados com AIO.<sup>184</sup>

Em 2013, Iftikhar e cols em revisão sistemática e metanálise, incluíram sete estudos, para avaliar o efeito do uso do AIO na pressão arterial com 399 participantes com apneia obstrutiva do sono. A estimativa agrupada mostrou efeito favorável do AIO sobre o controle da pressão arterial sistólica, diastólica e média.<sup>196</sup>

Em 2015, Bratton e cols em revisão sistemática e metanálise, incluíram 51 ensaios clínicos randomizados comparando o efeito do CPAP com AIO na pressão arterial em pacientes com apneia obstrutiva do sono. O uso do CPAP *versus* CPAP placebo mostrou redução de 2,6 mm Hg na sistólica e 2,1 mm Hg na diastólica, respectivamente. O uso do AIO *versus* AIO placebo sem avanço mostrou redução de 1,9 mm Hg e 1,1 mm Hg,

respectivamente. Quando comparado o uso do CPAP com o AIO não houve diferença na pressão sistólica e diastólica entre os tratamentos.<sup>197</sup>

---

## CIRURGIA

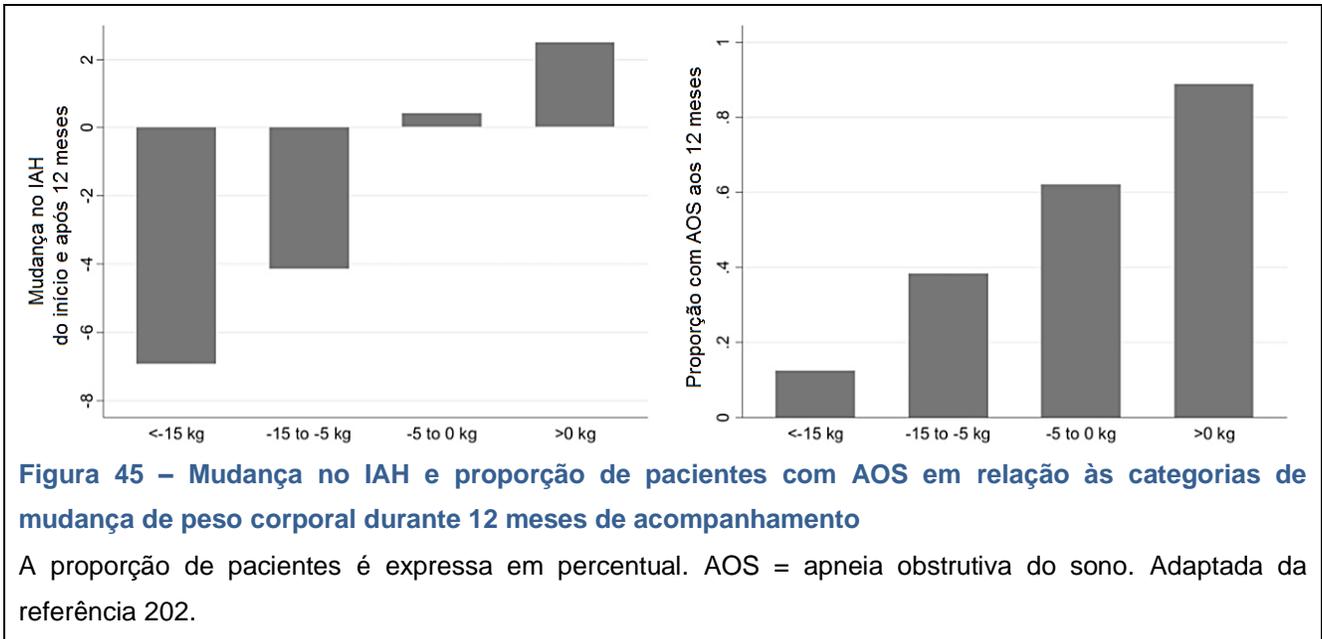
A traqueostomia é o único método que cura apneia obstrutiva do sono<sup>198</sup>. O uso da cirurgia se tornou pouco frequente após a introdução do CPAP.

Em crianças com hipertrofia de amígdalas e adenoides, a cirurgia é a escolha.<sup>199</sup> Meio milhão de adenotonsilectomias são realizadas a cada ano nos Estados Unidos para tratar apneia obstrutiva do sono.<sup>200</sup> Com o avançar da idade, a indicação para a cirurgia reduz a sua utilidade. A melhora após a cirurgia parece durar por décadas, especialmente em pacientes mais jovens.<sup>201</sup>

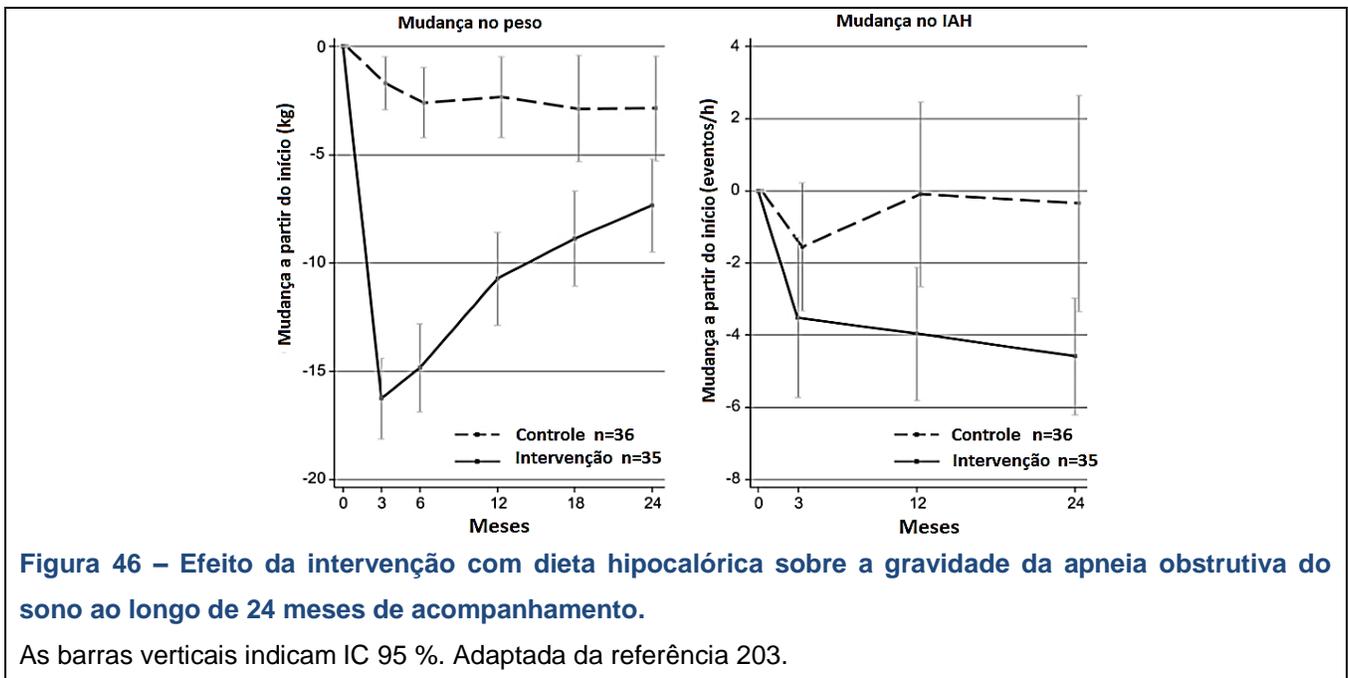
---

## REDUÇÃO DE PESO CORPORAL

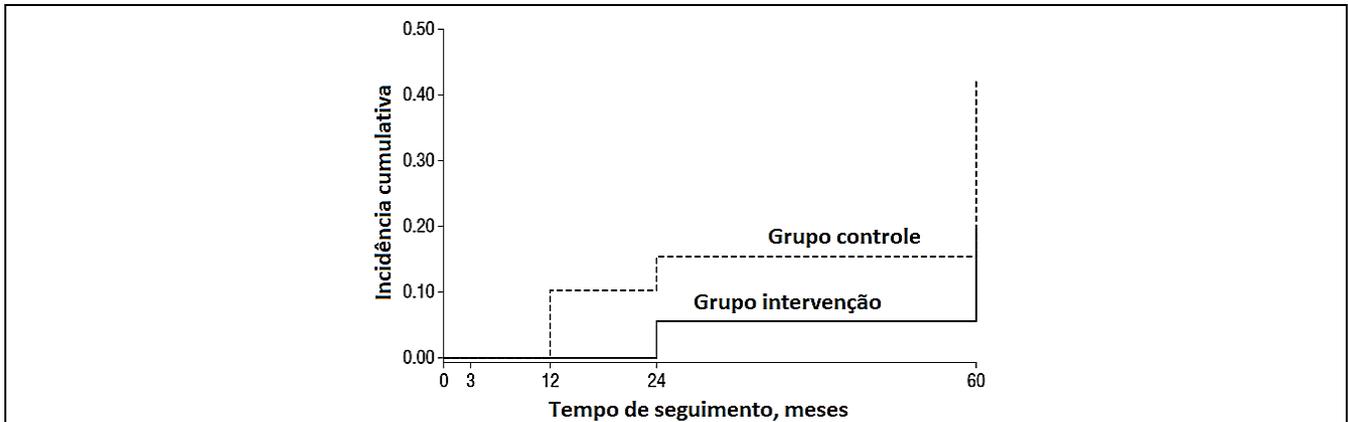
No ano de 2009, Tuomilehto e cols., avaliaram a influência da intervenção de dieta de baixo valor calórico com redução de peso corporal no IAH de pacientes com apneia obstrutiva do sono leve (IAH entre 5 e 15 eventos/h). O período de intervenção foi de 12 meses. Os indivíduos reduziram em média 10,7 kg. A razão de chance de ter apneia obstrutiva do sono leve reduziu em 24%. A redução de peso foi considerada a primeira linha de tratamento principalmente em apneia leve (Figura 45).<sup>202</sup>



Em 2010, o mesmo grupo de pesquisadores finlandeses, publicou dados de acompanhamento de 24 meses desses pacientes. A redução de 7,3 kg no grupo intervenção resultou em melhorias sustentadas nos sintomas de apneia obstrutiva do sono. Após dois anos a redução no IAH foi significativamente maior no grupo intervenção (Figura 46). A intervenção reduziu em 35% o risco de apneia obstrutiva do sono no acompanhamento.<sup>203</sup>



Em 2013, se pode analisar os dados de 60 meses de acompanhamento desses pacientes. A intervenção com dieta hipocalórica alcançou nesse período redução de 61% na incidência da progressão da apneia obstrutiva do sono em comparação com o grupo controle (Figura 47).<sup>204</sup>



**Figura 47 – Efeito da intervenção com dieta hipocalórica sobre a progressão da apneia obstrutiva do sono ao longo de 60 meses de acompanhamento.**

O modelo de risco proporcional de Cox foi usado para estimar a razão de risco para a progressão de ter AOS. Houve 14 eventos no grupo controle e 6 no grupo de intervenção. A taxa de incidência para o grupo de controle foi de 0,7 (IC 95%, 0,4-1,3), e para o grupo de intervenção, 0,3 (IC 95%, 0,1-0,7). Adaptada da referência 204.

Em revisão sistemática e metanálise, no ano de 2013, se avaliou o impacto da perda de peso através de dieta e atividade física sobre as medidas de apneia obstrutiva do sono. Sete ensaios clínicos randomizados com 519 participantes mostraram que programas de redução de peso foram associados com redução do IAH em 6 eventos/h (IC 95% -11,18 a -0,90), com heterogeneidade entre os estudos ( $I^2 = 86\%$ ). Nove estudos com análise antes e depois, sem grupo controle, com 250 participantes mostraram redução de 12 eventos/h (IC 95% -18,51 a -6,02). Quatro estudos sem grupo controle com 97 participantes com índice de dessaturação de  $O_2$  de 4% (IDO4) como resultado também mostraram redução significativa no IDO4 de 18,91 episódios/h (IC 95% -23,40 a -14,43). Os resultados revelaram melhorias

nos parâmetros de apneia obstrutiva do sono, mas é insuficiente para normalizá-los. Porém, podem ser clinicamente relevantes em alguns pacientes, reduzindo a gravidade da apneia obstrutiva do sono.<sup>205</sup>

Outra metanálise publicada no mesmo ano incluiu nove estudos para apreciação. Três estudos com 261 participantes compararam a dieta para redução de peso com dieta mais tratamento com CPAP. Adicionalmente, seis estudos com 483 participantes compararam programas de estilo de vida intensivos, tal como dieta e exercício, com cuidados usuais. Dieta com a terapia com CPAP mostrou redução no peso de 2,64 kg (IC 95% -3,98 a -1,30) em comparação com dieta isolada. Não foram observadas diferenças na qualidade de vida e na sonolência. Redução significativa no peso de 5,65 kg (IC 95% -10,91 a -0,40) e no IAH de 4,55 eventos/h (IC 95% -7,12 a -1,98) foi observada nos participantes que receberam intervenção de estilo de vida.<sup>206</sup>

No ano de 2014, metanálise incluiu duas revisões sistemáticas e oito ensaios clínicos. As metanálises foram conduzidas por quatro ensaios clínicos randomizados que compararam intervenções no estilo de vida, tal como dieta e exercício, com grupo controle. Intervenção de estilo de vida saudável resultou em redução de peso corporal de 13,76 kg (IC 95% -19,21 a -8,32), no IAH de 16,09 eventos/h (IC 95% -25,64 a -6,54) e no índice de dessaturação de oxigênio de  $\geq 4\%$  de 14,18% (IC 95% -24,23 a -4,13). Dados de acompanhamento em longo prazo de três ensaios clínicos randomizados sugerem que as melhorias no peso corporal e no IAH são mantidas por até 60 meses.<sup>207</sup>

Entre os diferentes métodos para perda de peso, a cirurgia bariátrica é a alternativa com resultados sustentados<sup>208</sup>. A cirurgia bariátrica é indicada quando o IMC acima de 40 kg/m<sup>2</sup> ou superior a 35 kg/m<sup>2</sup> associada a uma comorbidade. Apneia obstrutiva do sono é considerada uma comorbidade para a indicação de cirurgia de redução de peso<sup>209</sup>.

---

## TERAPIA FARMACOLÓGICA

Apesar da aplicabilidade de terapias com medicamentos, a investigação nesta área diminuiu após a generalização do tratamento da apneia com CPAP. Medicamentos foram testados com resultados positivos em estudos não randomizados. No entanto, em revisão sistemática, os autores concluem que não há evidências suficientes para recomendar o uso da terapia medicamentosa no tratamento da apneia do sono.<sup>210</sup>

---

## TERAPIA POSICIONAL

A terapia posicional é uma intervenção externa para evitar que pacientes com apneia obstrutiva do sono durmam em decúbito dorsal. A posição não supina parece reduzir a tendência da recaída posterior da língua e colapso da faringe. A terapia posicional é eficaz na prevenção da posição em decúbito dorsal durante o sono, reduzindo significativamente o IAH<sup>211,212</sup>.

Ensaio clínicos randomizados têm comparado a eficácia da terapia posicional contra CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono posicional<sup>213-215</sup>. O resultado de metanálise incluindo três estudos com 71 pacientes sugere que o CPAP é superior à terapia posicional na redução da gravidade da apneia do sono e no aumento do nível de saturação de oxigênio durante o sono em pacientes com apneia obstrutiva do sono.<sup>216</sup> Entretanto, a terapia posicional mostra efetividade comparável no índice de despertares, na eficiência do sono e no tempo total de sono.

O impacto diferencial da posição do corpo sobre a gravidade dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com insuficiência cardíaca com apneia do sono predominantemente obstrutiva *versus* central também foi demonstrado. O estudo mostrou que a posição em decúbito lateral tem efeito benéfico considerável sobre a gravidade dos

distúrbios respiratórios do sono e essa melhora foi maior em indivíduos com apneia obstrutiva do sono (-80 % eventos/h) comparado aqueles com apneia do sono central (-59 % eventos/h).<sup>217</sup>

## EXERCÍCIO FÍSICO

O exercício é um método simples, baixo custo para reduzir eventos cardiovasculares e mortalidade<sup>218</sup>. A atividade física melhora a qualidade do sono<sup>219-221</sup>.

O exercício físico possui resultado consistente para o tratamento da apneia do sono. O tamanho do efeito varia entre 0,4<sup>222</sup> e 1,5<sup>223</sup> desvios padrões. Metanálise de cinco estudos randomizados mostrou redução no IAH de 7 eventos/h<sup>224</sup>.

## EXERCÍCIO OROFARÍNGEO

Os músculos dilatadores da faringe desempenham papel decisivo na manutenção da abertura da via aérea durante o sono. Exercícios de treinamento muscular da orofaringe foram usados para tratar apneia obstrutiva do sono<sup>225</sup>. A terapia miofuncional é composta de exercícios isotônicos e isométricos que visam estruturas orais – lábios e língua e estruturas da orofaringe – palato mole e parede lateral da faringe.

Camacho e cols., em 2015, publicaram metanálise incluindo nove estudos com sujeitos que realizaram terapia miofuncional. A amostra foi composta de 120 adultos com média de idade de 44±12 anos e IMC de 29±6,2 kg/m<sup>2</sup>. Houve redução de aproximadamente 50% no IAH (25±14 eventos/h para 12±12 eventos/h), redução do ronco subjetivo e objetivo, redução da sonolência e melhora na saturação mínima de oxigênio no sangue arterial.<sup>226</sup>

## DIURÉTICO

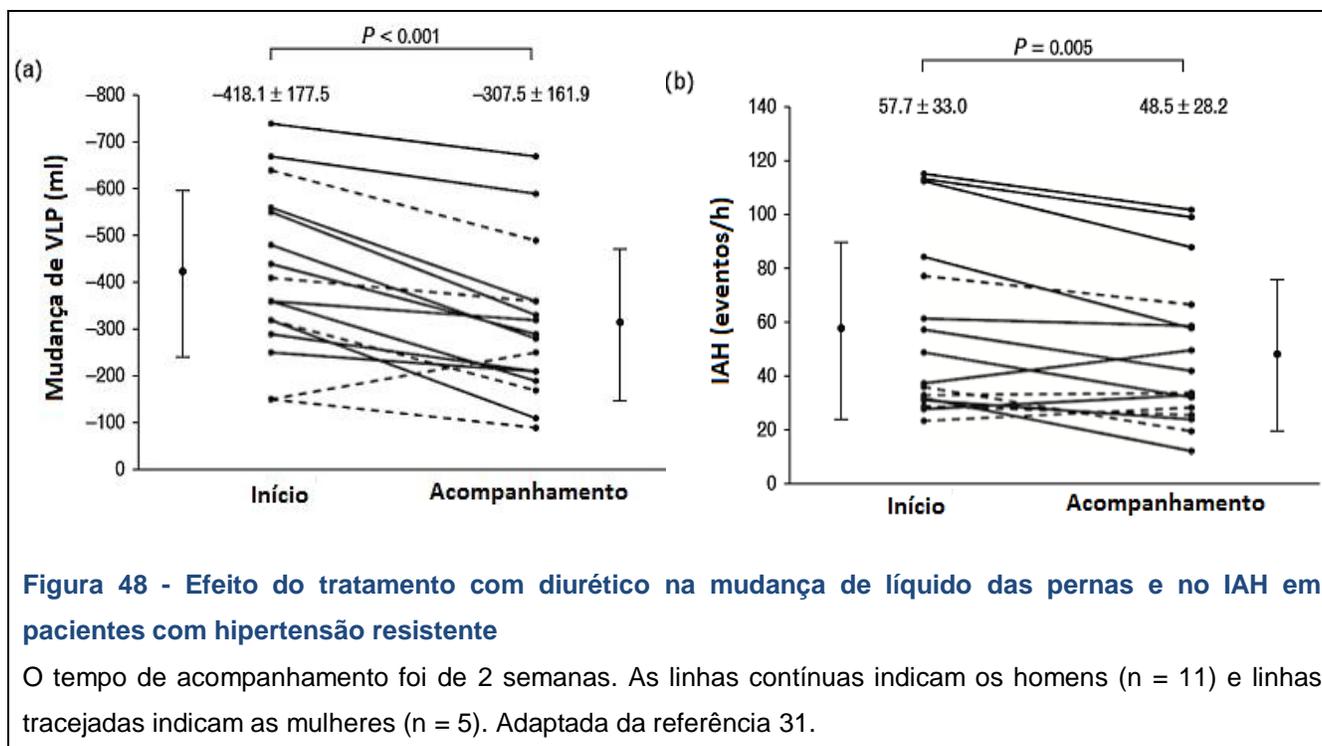
Como este assunto é parte do tema da presente tese, se decidiu tratá-lo em separado. Testes deste tratamento como parte do arsenal terapêutico contra apneia do sono iniciaram em 2007. Não se encontraram, porém, ensaios clínicos randomizados.

Bucca e cols. selecionaram 10 homens e 5 mulheres consecutivamente, com idade média de  $57 \pm 4$  anos e IMC médio de  $41 \pm 2$  Kg/m<sup>2</sup> do Centro de Medicina do Sono da Universidade de Turim na Itália. Os critérios de inclusão principais constituíram de apneia obstrutiva do sono grave, HAS, insuficiência cardíaca diastólica, história negativa de doença cardíaca isquêmica, evidência radiográfica de edema pulmonar e sem tratamento com diuréticos. Os pacientes receberam intervenção com Lasilactona® (20mg furosemida + 100mg espironolactona), a mesma empregada nesta tese, porém em dose maior, 2 vezes ao dia, por tempo mais curto, durante 3 dias. Houve aumento de 34 % na área da luz da faringe e redução de 24 % no IAH.<sup>32</sup> O uso de diurético pode servir como tratamento farmacológico da apneia obstrutiva do sono. No entanto, ainda não se justificariam recomendações terapêuticas.

Pacientes com hipertensão resistente têm alta prevalência de apneia obstrutiva do sono.<sup>141,227</sup> Nesses pacientes é comum o hiperaldosteronismo.<sup>228,229</sup> A aldosterona induz reabsorção tubular de sódio e água pelos rins. Para testar a hipótese da retenção do excesso de líquidos nesses pacientes, Gaddam e cols. realizaram estudo com intervenção de diurético antagonista de aldosterona, a espironolactona (25–50 mg/dia), durante oito semanas. Foram estudados 12 sujeitos, com média de IAH  $\geq 15$ /hora, idade  $56 \pm 6$  anos e IMC  $37 \pm 7$  kg/m<sup>2</sup>. A circunferência do pescoço permaneceu inalterada, no entanto, a gravidade da apneia do sono reduziu cerca de 50 % ( $39,8 \pm 19,5$  vs.  $22,0 \pm 6,8$  eventos/h;  $P < 0.05$ ).<sup>30</sup>

Os resultados do estudo do grupo de Gaddam sugerem que os efeitos semelhantes podem ocorrer cronicamente em pacientes com hipertensão resistente secundária por retenção de líquidos induzida pela aldosterona. Os autores hipotetizaram que a espironolactona, por reverter a retenção crônica de líquido, reduz o acúmulo de líquido perifaríngeo, diminuindo o risco de obstrução da faringe. O benefício da espironolactona ocorreu quando adicionado ao uso crônico de diuréticos tiazídicos em pacientes com hipertensão resistente.<sup>30</sup> Isso sugere que tiazídicos, em doses convencionais, são insuficientes para reverter retenção crônica de líquidos. Pode ser que a diurese seja mais eficaz com doses mais elevadas de diurético tiazídico ou com a adição de um diurético de alça, por exemplo, a furosemida na redução da gravidade da apneia obstrutiva do sono.

Em 2014, Kasai e cols. realizaram intervenção com diuréticos em pacientes hipertensos não controlados. Os indivíduos realizaram polissonografia e avaliações de mudanças no volume de líquido das pernas e na circunferência do pescoço durante a noite. Pacientes com IAH maior que 20 eventos/h (n = 16) receberam metolazona 2,5 mg e espironolactona 25 mg, 1 vez/dia durante sete dias. Após esse período as doses de diuréticos foram dobradas para sete dias adicionais. Os resultados mostraram redução de 26% no IAH, 16% de mudança no volume de líquido das pernas e 42% de mudança na circunferência do pescoço (Figura 48). Houve correlação inversa entre a redução da mudança do volume de líquido das pernas e o IAH ( $r = -0,734$ ,  $P = 0,001$ ).<sup>31</sup>

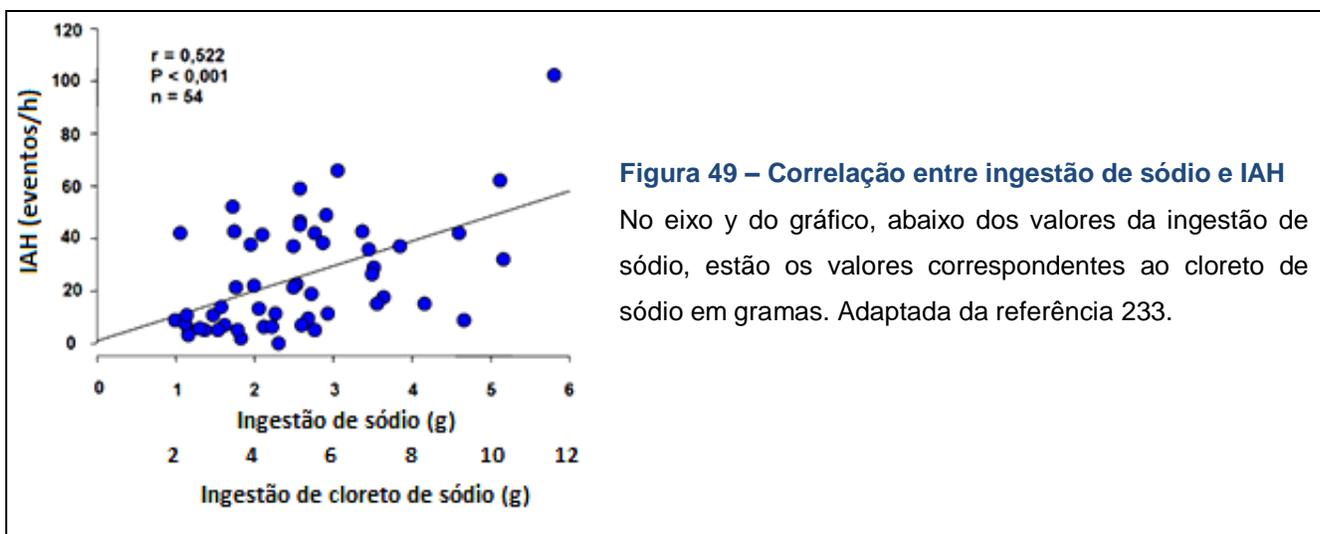


## SÓDIO

Sendo uma das escolhas de intervenção deste trabalho, se definiu por relatar os estudos que correlacionam sódio com gravidade da apneia obstrutiva do sono, e expandir o conhecimento a cerca desse cátion.

A retenção de sódio, marca da insuficiência cardíaca, provoca retenção excessiva de líquido.<sup>230,231</sup> A ingestão média de  $3,8 \pm 0,8$  g de sódio/dia se associa com risco aumentado de 2,55 vezes de descompensação da insuficiência cardíaca.<sup>232</sup>

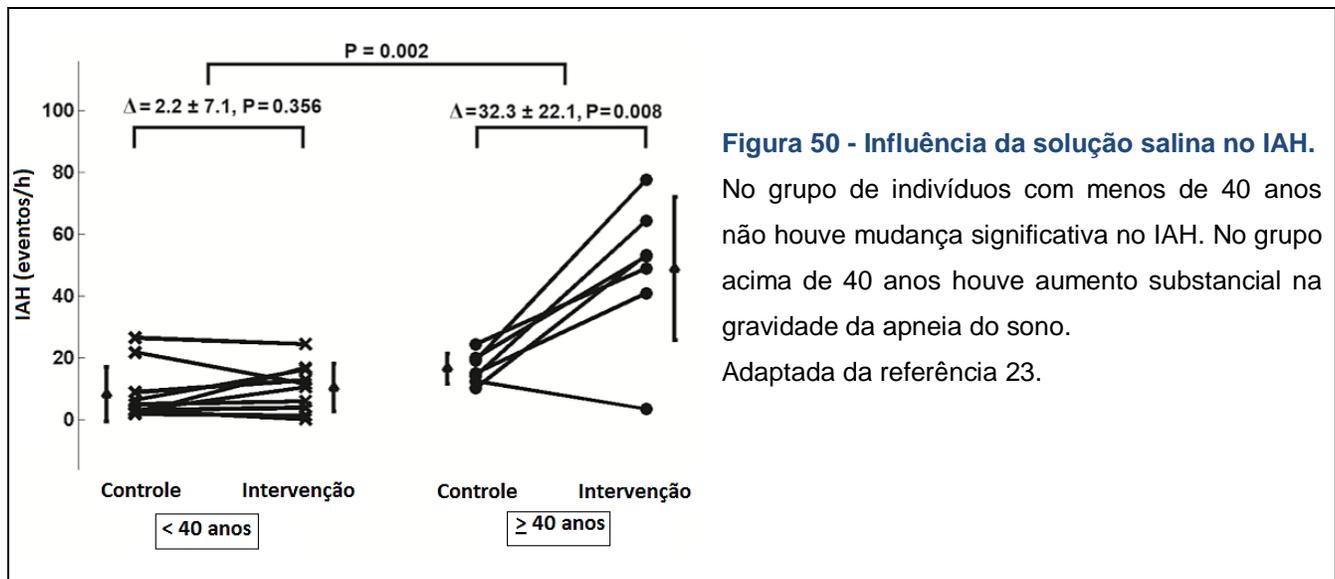
No ano de 2011, Kasai e cols. avaliaram 54 pacientes hospitalizados com insuficiência cardíaca quanto à ingestão de sódio na dieta, estimada por registro de frequência alimentar, e quanto à gravidade da apneia do sono por polissonografia. A ingestão de sódio superior a 2,4 g de sódio (6 g de cloreto de sódio) prevê apneia do sono de moderada a grave nessa amostra. Correlação positiva foi demonstrada entre a ingestão de sódio e o IAH (Figura 49). Este achado sugere que a ingestão de sódio tem influência na patogênese da apneia por aumentar a retenção de líquido.<sup>233</sup>



Em 2013, Pimenta e cols., avaliaram prospectivamente 97 pacientes com hipertensão resistente. A polissonografia, o sódio urinário de 24 horas e os níveis séricos de aldosterona foram realizados. Os resultados revelaram sexo masculino, circunferência do pescoço e sódio como preditores independentes da gravidade da apneia obstrutiva do sono em pacientes com hiperaldosteronismo. A correlação entre sódio urinário e IAH foi linear ( $r=0,11$ ;  $P=0,014$ ). Os resultados apoiam a restrição de sódio como estratégia de tratamento para a redução da gravidade da apneia obstrutiva do sono nestes pacientes.<sup>234</sup>

Em 2014, Ydolhahi e cols., em estudo duplo cruzado, investigaram a influência da infusão salina na gravidade da apneia obstrutiva do sono. Dezesete voluntários foram

randomizados para o braço controle ou braço intervenção. O controle recebeu quantidade mínima de solução salina a 0,9 % apenas para manter a veia aberta. Os indivíduos do braço intervenção receberam bolus intravenoso de solução salina a 0,9 % no volume de 22 mL/kg de peso corporal, após o início do sono, enquanto vestiam meias de compressão para evitar acúmulo de líquido nas pernas. Em indivíduos com mais de 40 anos de idade, a administração de solução salina aumentou em três vezes o IAH significativamente diferente do grupo mais jovem (Figura 50).<sup>23</sup>



Para o nosso conhecimento, existem na literatura os três estudos<sup>233,234,23</sup> citados acima, demonstrando possível relação da gravidade da apneia do sono com o aumento na ingestão ou infusão de sódio. No entanto, as evidências são indiretas e não descartam papel confundidor por falta de grupo controle ou de randomização ou de intervenção que reduza a quantidade de sódio via alimentação. De tal modo, inexistem estudos com intervenção de dieta hipossódica para provar possível relação causal entre o deslocamento de líquido rostral em pacientes com apneia do sono.

Por ser um dos principais focos desta tese, se deliberou adicionar um capítulo sobre as atualizações nas recomendações na ingestão de sódio e os seus efeitos.

## ATUALIZAÇÃO SOBRE OS EFEITOS DA INGESTÃO DE CLORETO DE SÓDIO (SAL)

---

### IMPORTÂNCIA DO SAL PARA A VIDA

---

Todas as formas de vida encontradas no planeta dependem em maior escala da homeostasia do sódio. Em humanos, primoroso sistema envolvendo hipófise, hipotálamo, suprarrenais, simpático, e rins, se encarrega de manter a concentração de sódio no organismo em 0,9%.

Ingestão maior ou menor de sódio desencadeia maior ou menor ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. A aldosterona é um potente poupador de sódio. Em humanos e animais, o apetite por sal regula a busca por alimentos contendo cloreto de sódio.<sup>235</sup> Existe dúvida sobre até que ponto, em humanos, a preferência por alimentos salgados é saudável.<sup>236</sup>

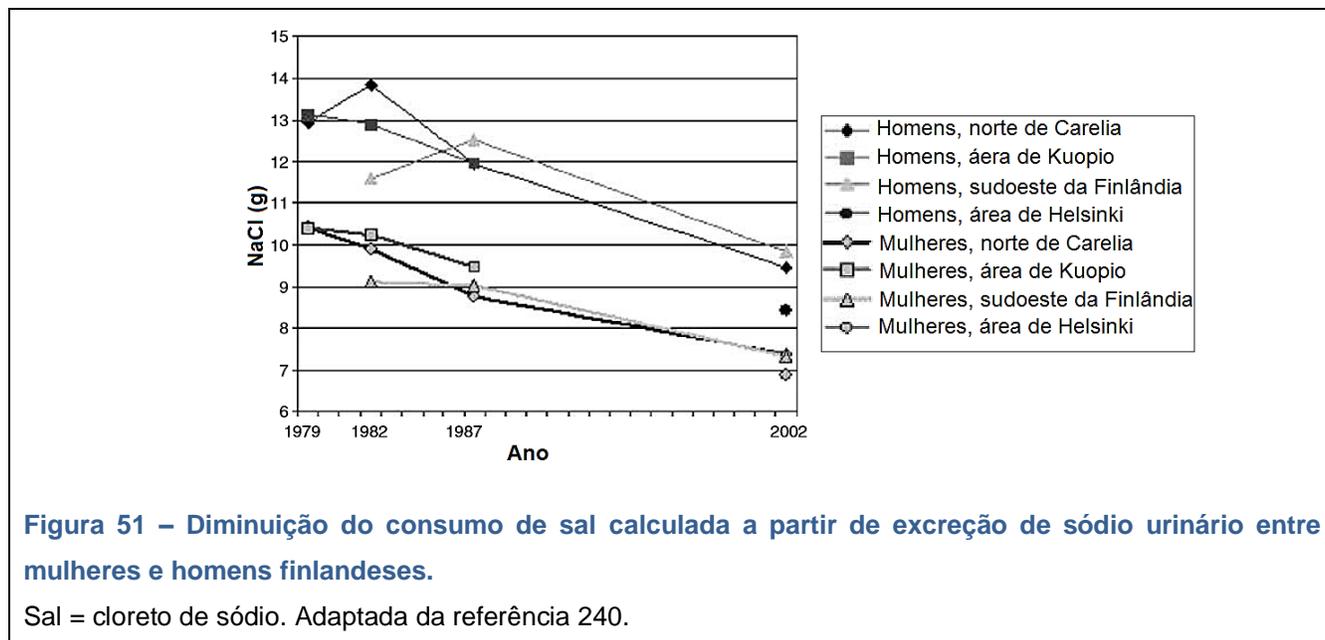
Na natureza, indivíduos vivendo longe do litoral e de fontes de cloreto de sódio têm níveis de pressão arterial mais baixos e não aumentam com a idade.<sup>237</sup> Conseguem manter o equilíbrio hidroeletrólítico as custas de altos níveis de aldosterona. Nessa dieta sem adição de sal, o organismo obtém aproximadamente 4 g de cloreto de sódio por dia.

### RECOMENDAÇÕES PARA REDUÇÃO DA INGESTÃO DE SAL

Tendo em vista a associação da alta ingestão de cloreto de sódio com HAS e doença cardiovascular e renal, muitos países introduziram recomendações e iniciativas para reduzir o seu consumo.<sup>238</sup>

No início de 1970, o governo finlandês implementou iniciativas para reduzir a ingestão de cloreto de sódio.<sup>239</sup> Nesse mesmo país, entre os anos 1979 e 2002, a média da excreção urinária de sódio de 24 horas reduziu de 5.200 mg por dia (13 g de cloreto de sódio) para

menos de 4.000 mg por dia (10 g de cloreto de sódio) em homens e de 4.200 mg por dia (10,5 g de cloreto de sódio) para menos de 3.000 mg por dia (7,5 g de cloreto de sódio) em mulheres (Figura 51). Junto com essa diminuição, houve redução de mais de 10 mm Hg na pressão arterial sistólica e diastólica e de 75 a 80% na taxa de morte por AVE e doença arterial coronariana, respectivamente.<sup>240</sup>



Em 2004, o governo britânico introduziu programa de redução de sal com o uso de campanha da mídia para aumentar a conscientização pública e a demanda pela mudança. A ingestão de sódio reduziu de 3.800 mg por dia (9,5 g de cloreto de sódio) no ano de 2001 para 3.440 mg por dia (8,6 g de cloreto de sódio) em 2008.<sup>241</sup>

Em 2005, o governo dos Estados Unidos, recomendou que os adultos americanos consumissem menos que 2.300 mg de sódio por dia (5,8 g de cloreto de sódio) e grupos populacionais específicos como indivíduos com mais de 51 anos de idade, hipertensos, diabéticos ou doentes renais crônicos e descendentes afro-americanos não consumissem

mais que 1.500 mg por dia (3,8 g de cloreto de sódio).<sup>242</sup> A recomendação de 1.500 mg se aplica a cerca de metade da população dos Estados Unidos.

Essas mesmas recomendações foram aprovadas como parte das orientações dietéticas emitidas no ano de 2011 nos Estados Unidos. Sociedades profissionais, incluindo a *American Heart Association*, também apoiaram as recomendações para reduzir a ingestão de sódio para menos de 1.500 mg por dia.<sup>243</sup>

Na Inglaterra e País de Gales, a meta recomendada pelo governo foi de 2.400 mg de sódio por dia (6 g de cloreto de sódio) para o ano de 2012.<sup>241</sup> Até o momento, a meta estabelecida pela Organização Mundial de Saúde é de reduzir a ingestão de sódio para menos de 2.000 mg por dia (5 g de cloreto de sódio) até o ano de 2025.<sup>244</sup>

Ao tentar atingir a meta de no máximo 5 g de cloreto de sódio, haverá um papel importante e desafiador para as autoridades de saúde para ajudar a aumentar a conscientização dos consumidores sobre a importância na redução.

Está implícita nestas diretrizes a suposição de que não há limite inferior de ingestão de sódio. No entanto, o sódio é conhecido por desempenhar papel crítico na fisiologia humana normal.<sup>245</sup> Ocorre ativação do sistema renina-angiotensina aldosterona<sup>246, 247</sup> quando a ingestão de sódio está abaixo de aproximadamente 3.000 mg por dia.

As teorias sobre os malefícios do sal são do início do século XX. Foram pesquisadas usando modelos animais e a epidemiologia da época, criando ideias de causalidade com base em correlações entre variáveis de diferentes países. Na década de 1970, surgiram diretrizes com base nas especulações e extrapolações acima e apenas depois se iniciaram os estudos que deveriam ter precedido a implementação das diretrizes. Desse modo, as diretrizes permaneceram, mesmo existindo evidências atuais, mostrando o contrário. Durante anos, campanhas educativas tornaram essas ideias senso comum. Desde o final do século

XX as evidências contraditórias se avolumam, mas o senso comum tornou difícil questioná-las.

#### PAPEL DO SAL NA HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA, NA INCIDÊNCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES E NO RISCO DE MORTALIDADE

Os benefícios projetados de baixa ingestão de sódio no que diz respeito a doenças cardiovasculares são derivados de modelos de dados de ensaios clínicos de pressão arterial que assumem uma relação linear entre a ingestão de sódio e pressão arterial e entre pressão arterial e eventos cardiovasculares.<sup>248,249</sup>

Associação em forma de J entre a ingestão de sódio e doenças cardiovasculares ou morte foi demonstrado em estudos anteriores.<sup>250-253</sup> No entanto, alguns destes estudos incluíram participantes com alto risco cardiovascular<sup>252,253</sup>, vulneráveis a vieses de causalidade reversa. A causalidade reversa pode ocorrer quando pessoas com doença cardiovascular prévia ou aumento do risco cardiovascular reduzem a sua ingestão de sódio por motivo de doença ou recomendações médicas.

No ano de 2013, Kotchen e cols. publicaram no *New England Journal of Medicine* artigo de revisão cujo título diz muito sobre a controvérsia que ainda cerca esse assunto: *Salt in Health and Disease — A Delicate Balance*. O equilíbrio a que se referem é entre a evidência fisiológica, os desfechos nulos em ensaios clínicos randomizados e metanálises e a eventual aplicabilidade no tratamento da HAS.<sup>254</sup>

Modificar hábitos alimentares adquiridos na infância tem sido um desafio. Além disso, reduções intensas de sal em curto período de tempo, ativam a renina, aumentam níveis séricos de aldosterona, catecolaminas e lipídios.<sup>247</sup> Apesar de não termos encontrado estudos confirmando malefícios da dieta hipossódica em longo prazo, alguns autores consideram possível que essas alterações levem a desfechos cardiovasculares adversos.

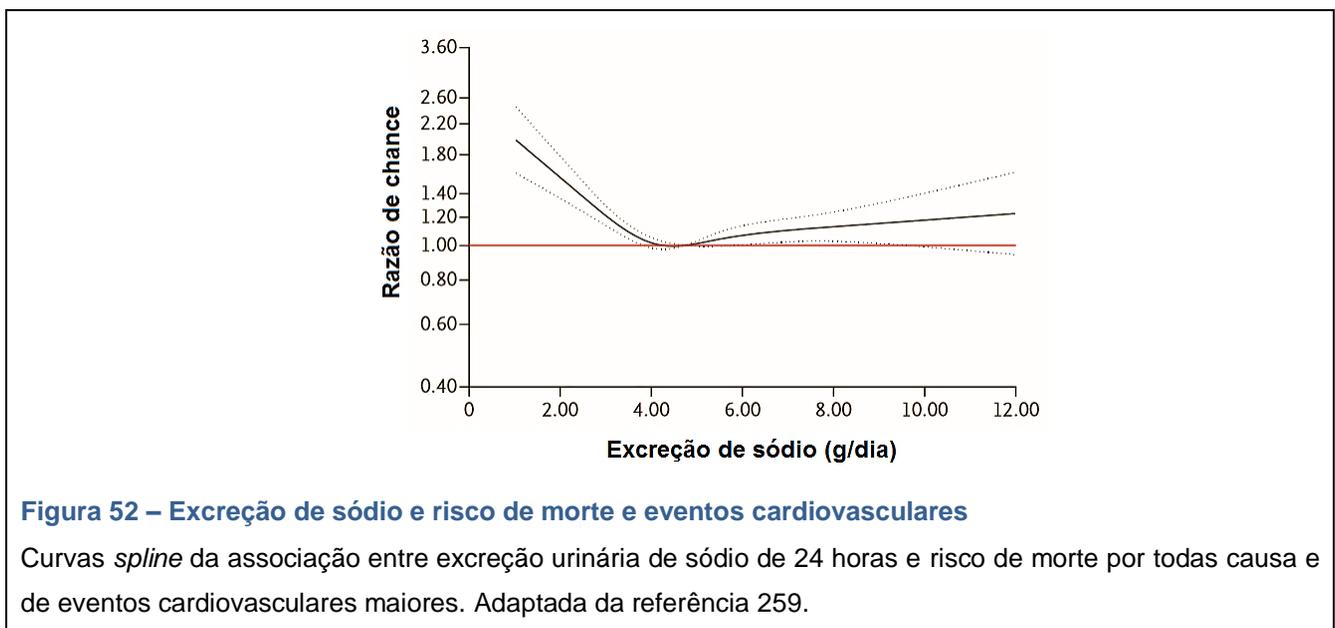
Considerando as reduções de pressão arterial observadas na metanálises do efeito da restrição de cloreto de sódio em normotensos e hipertensos (Tabela 3), essa restrição seria um ‘tratamento’ de pouco valor para HAS. Para não hipertensos, a intervenção seria ainda mais questionável.

Tabela 3 – Metanálise do efeito da redução de cloreto de sódio sobre a pressão arterial

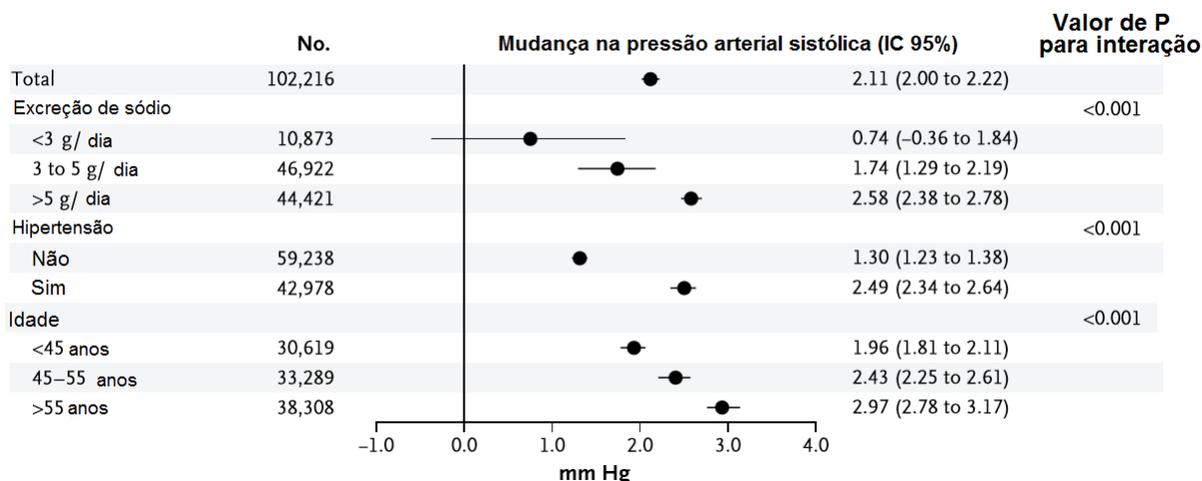
Estudos	Hipertensos					Normotensos				
	Nº Trials	Nº Pessoas	Redução ingestão sódio mmol/dia	Redução pressão sistólica mm Hg	Redução pressão diastólica mm Hg	Nº Trials	Nº Pessoas	Redução ingestão sódio mmol/dia	Redução pressão sistólica mm Hg	Redução pressão diastólica mm Hg
Migdley et al. <sup>255</sup>	28	1131	95	3.7 §	0,9	28	2374	125	1,0 §	0,1
Cutler et al. <sup>256</sup>	22	1043	77	4.8 §	2,5§	12	1689	76	2,3 §	1,4§
Graudal et al. <sup>257</sup>	58	2161	118	3.9 §	1,9§	56	2581	160	1,2 §	0,3
He and MacGregor <sup>258</sup>	17	734	78	5.0 §	2,7§	11	2220	74	2,0 §	1,0§

Os números da ingestão de sódio e da pressão arterial nas colunas são reduções médias. Quantidade de 17 mmol de sódio equivale a 400 mg de sódio ou a 1 g de cloreto de sódio. § Redução significativa na pressão arterial. Adaptada da referência 254.

Em 2014, O'Donnell e cols, em análise do estudo longitudinal *PURE* (*Prospective Urban-Rural Epidemiology*), analisaram que ingestão de sódio entre 4 g e 6 g por dia foi associada com menor risco de morte e eventos cardiovasculares. Excreção urinária acima de 7 g foi associada significativamente com aumento de 15% no risco de eventos cardiovasculares, e aumento de 25% no risco de morte por todas as causas. Excreção urinária abaixo de 3 g de sódio por dia foi associada significativamente com aumento de 27% no risco de eventos cardiovasculares, e aumento de 38% no risco de morte por todas as causas. A ingestão de sódio foi estimada com base na excreção urinária de sódio (Figura 52).<sup>259</sup>

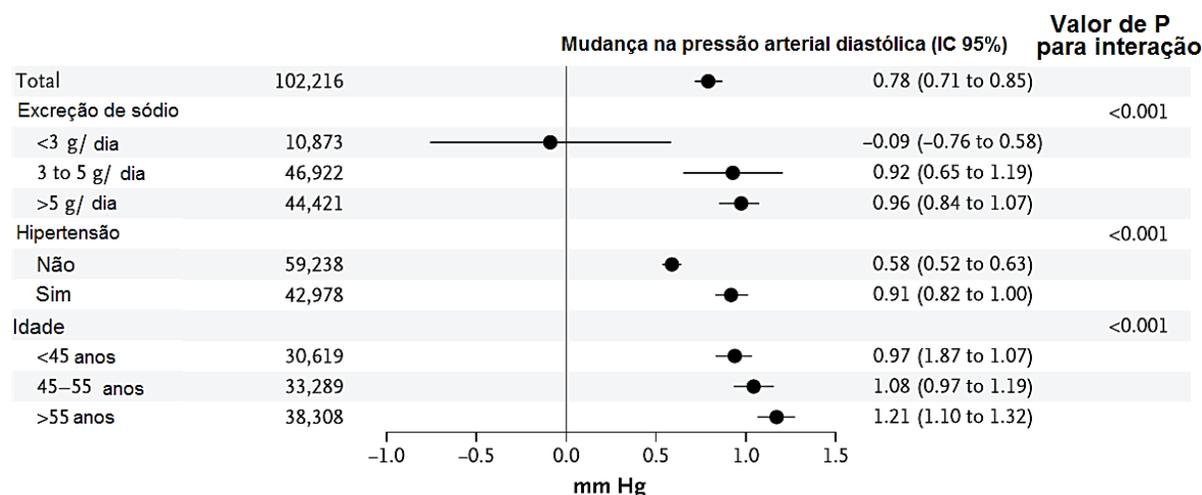


Outra publicação do estudo *PURE* do mesmo volume da revista *The New England Journal of Medicine*, demonstrou em análise de regressão linear aumento de 2,11 mm Hg na pressão arterial sistólica (Figura 53) e aumento de 0,78 mm Hg na diastólica (Figura 54) para cada incremento de 1 g na excreção de sódio urinário. A associação da ingestão de sódio com a pressão arterial foi não linear e foi mais pronunciada em pessoas que consomem dietas ricas em sódio, pessoas com HAS e pessoas mais velhas.<sup>260</sup>



**Figura 53 - Gráfico de floresta das mudanças pressão arterial sistólica para cada incremento de 1 g na excreção de sódio.**

Adaptada da referência 260.



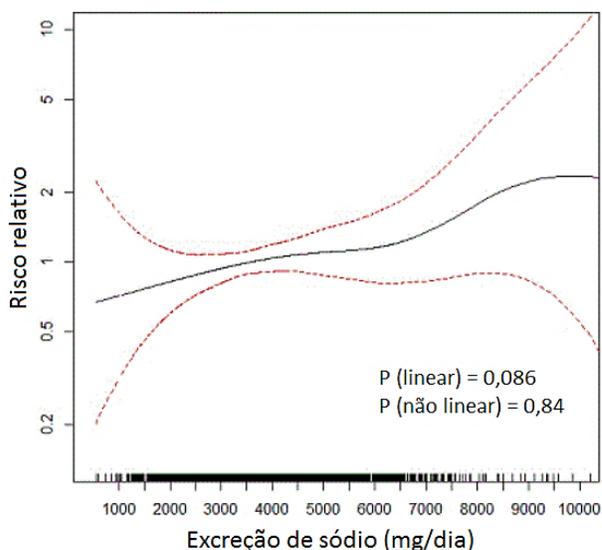
**Figura 54 - Gráfico de floresta das mudanças pressão arterial diastólica para cada incremento de 1 g na excreção de sódio.**

Os dados das Figuras 51 e 52 são baseados em modelos de regressão linear multivariada com ajuste para fatores de confusão. Adaptada da referência 260.

O estudo *PURE* é um estudo de coorte epidemiológico em larga escala, que recrutou e seguiu 156.424 pessoas, entre 35 e 70 anos de idade, residente em comunidades urbanas e rurais de diferentes países como Argentina, Bangladesh, Brasil, Canadá, Chile, China, Colômbia, Índia, Irã, Malásia, Paquistão, Polônia, África do Sul, Suécia, Turquia, Emirados Árabes e Zimbábue. O objetivo do estudo é demonstrar o contraste da associação entre

fatores de riscos, incidência de doença cardiovascular e mortalidade em países de alta, média e baixa renda.

Em 2015, resumo publicado no *American Heart Association Annual Meeting*, pelo grupo de Paul Whelton<sup>261</sup>, mostra o resultado de mais de 20 anos de acompanhamento das fases 1 e 2 dos *Trials of Hypertension Prevention*. O estudo mostrou tendência para que ingestão de sódio abaixo de 3 g por dia resulte em pressão arterial mais baixa. A curva vista na Figura 55 indica que nenhum grau de redução de sódio seja significativa. O pequeno tamanho de efeito observado não justificaria restrição alimentar por décadas para qualquer redução de mortalidade insignificante. Este estudo, não encontrou relação inversa com mortalidade total, mesmo nos níveis mais baixos de ingestão de sódio.



**Figura 55 – Curvas *spline* mostrando o risco de mortalidade total com excreção de sódio**

Houve associação direta, porém não significativa de excreção de sódio com mortalidade, com taxas de risco de 0,73, 0,97, 1 (referência) e 1,03 ( $P = 0,38$ ) sobre < 2.300, 2.300 a 3.600, 3.600 a 4.800 e  $\geq 4800$  mg/dia de sódio, respectivamente. Convertendo-se para g de cloreto de sódio, se observa risco em torno de 1 na faixa de 10 g por dia (4.000 mg de sódio), média da ingestão da população. Adaptada da referência 261.

No estudo *Trials of Hypertension Prevention*, foi implantada intervenção de redução da ingestão de sódio por mais de 18 meses na Fase 1 (1987-1990) e de 36 meses na Fase 2 (1990-1995). Várias amostras de urina de 24 horas foram coletadas de adultos pré-hipertensos com idade entre 30 e 54 anos.

É razoável, portanto, hipotetizar que a pequena variação de mortalidade observada ao longo da faixa de consumo mostrada na Figura 55 seja secundária a variação no IAH. Estudos futuros sobre mortalidade na apneia obstrutiva do sono deveriam controlar para ingestão de sódio.

### 3. JUSTIFICATIVA

O estudo derivado desta tese se justifica com base nos seguintes pontos:

3.1. A apneia obstrutiva do sono é prevalente e aumenta desfechos desfavoráveis com morbidade e mortalidade.

3.2. Apesar da existência de várias modalidades terapêuticas, tratamentos para apneia obstrutiva do sono têm efetividade limitada. Novas formas toleráveis de tratamento seriam relevantes.

3.3. O deslocamento de líquidos das pernas para o pescoço durante o decúbito estreita a faringe, agravando a apneia obstrutiva do sono.

3.4. Resultados de estudos não randomizados impedindo mecanismos de deslocamento rostral de líquidos mostram redução da gravidade da apneia obstrutiva do sono.

3.5. Não existem estudos randomizados sobre o efeito de diurético ou de dieta hipossódica no tratamento da apneia obstrutiva do sono.

3.6. Quanto aos aspectos éticos, o estudo foi aprovado em todas as instâncias.

## 4. HIPÓTESE CONCEITUAL

Em pacientes com apneia obstrutiva do sono grave diagnosticada por polissonografia, ocorre redução mais acentuada no índice de apneia hipopneia nos pacientes que receberam diuréticos ou dieta hipossódica versus placebo.

## 5. OBJETIVOS:

### 5.1. OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar o efeito de diuréticos ou dieta hipossódica durante uma semana sobre o índice de apneia-hipopneia aferido por polissonografia em pacientes com apneia do sono grave.

### 5.2. OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

5.2.1. Avaliar o efeito de diuréticos ou dieta hipossódica durante uma semana sobre a saturação mínima de oxigênio no sangue arterial aferida por oxímetro de pulso.

5.2.2. Avaliar o efeito de diuréticos ou dieta hipossódica durante uma semana sobre desfechos clínicos como a sonolência excessiva diurna avaliada pela escala de sonolência de Epworth.

## 6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS DA REVISÃO DA LITERATURA

- <sup>1</sup> Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1311-22.
- <sup>2</sup> Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med* 2013;13:10.
- <sup>3</sup> Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
- <sup>4</sup> Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90:47-112.
- <sup>5</sup> International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
- <sup>6</sup> Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251-7
- <sup>7</sup> Naughton MT. Respiratory sleep disorders in patients with congestive heart failure. *J Thorac Dis.* 2015;7(8):1298-310.
- <sup>8</sup> Sánchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbé F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Lancet Respir Med.* 2013;1(1):61-72.
- <sup>9</sup> Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005. 365(9464):1046-53.
- <sup>10</sup> Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, Wei Y. Impact of Obstructive Sleep Apnea Syndrome on Endothelial Function, Arterial Stiffening, and Serum Inflammatory Markers: An Updated Meta-analysis and Metaregression of 18 Studies. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(11),pii:e002454.
- <sup>11</sup> Palamaner Subash Shantha G, Kumar AA, Cheskin LJ, Pancholy SB. Association between sleep-disordered breathing, obstructive sleep apnea, and cancer incidence: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 2015;16(10):1289-94.
- <sup>12</sup> Shi Y, Liu P, Guan J, Lu Y, Su K. Association between glaucoma and obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis and systematic review. *PLoS One.* 2015 ;10(2):e0115625.
- <sup>13</sup> Leong WB, Jadhakhan F, Taheri S, Thomas GN, Adab P. The Association between Obstructive Sleep Apnea on Diabetic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep.* 2015 [Epub ahead of print].
- <sup>14</sup> Xu S, Wan Y, Xu M, Ming J, Xing Y, An F, Ji Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* 2015;15:105.
- <sup>15</sup> Waterfield RL. The effect of posture on the volume of the leg. *J Physiol.* 1931;72(1):121-31.
- <sup>16</sup> Verel D. Observations on the effect of posture on the distribution of tissue fluid in the face. *J Physiol.* 1955;130(1):72-8.

- 
- <sup>17</sup> Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010;121(14):1598-605.
- <sup>18</sup> Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1077-82.
- <sup>19</sup> Yadollahi A, Singh B, Bradley TD. Investigating the dynamics of supine fluid redistribution within multiple body segments between men and women. *Ann Biomed Eng*. 2015;43:2131-42.
- <sup>20</sup> Vena D, Yadollahi A, Bradley TD. Modelling fluid accumulation in the neck using simple baseline fluid metrics: implications for sleep apnea. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2014;2014:266-9.
- <sup>21</sup> Yadollahi A, Rudzicz F, Mahallati S, Coimbra M, Bradley TD. Acoustic estimation of neck fluid volume. *Ann Biomed Eng*. 2014;42:2132-42.
- <sup>22</sup> Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:241–6.
- <sup>23</sup> Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T, Bradley TD. A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. *Sleep*. 2014;37:1699-705.
- <sup>24</sup> White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;23:17-22.
- <sup>25</sup> Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:1378–83.
- <sup>26</sup> Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;161:306–12.
- <sup>27</sup> Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011;175(3):390-3.
- <sup>28</sup> White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Effect of below-the-knee compression stockings on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2015;16(2):258-64.
- <sup>29</sup> Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184:1062-6.
- <sup>30</sup> Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010;24:532-7.
- <sup>31</sup> Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2014;32:673-80.

- 
- <sup>32</sup> Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, Cicolin A. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007;132(2):440–6.
- <sup>33</sup> American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, Illinois, 2005.
- <sup>34</sup> Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8(5):597-619.
- <sup>35</sup> Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360(9328):237–45.
- <sup>36</sup> Orem J, Lovering AT, Dunin-Barkowski W, Vidruk EH. Tonic activity in the respiratory system in wakefulness, NREM and REM sleep. *Sleep* 2002;25(5):488-96.
- <sup>37</sup> Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1986;315(21):1327-31.
- <sup>38</sup> Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, White DP. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*. 2003;26(7):851-6.
- <sup>39</sup> Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1225-32.
- <sup>40</sup> Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. 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 Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717.
- <sup>41</sup> Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-22.
- <sup>42</sup> Fuhrman C, Fleury B, Nguyễn X-L, Delmas M-C. Symptoms of sleep apnea syndrome: high prevalence and underdiagnosis in the French population. *Sleep Med*. 2012;13(7):852–8.
- <sup>43</sup> Flemons WW, Douglas NJ, Kuna ST, Rodenstein DO, Wheatley J. Access to diagnosis and treatment of patients with suspected sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(6):668–72.
- <sup>44</sup> Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
- <sup>45</sup> Hardinge FM, Pitson DJ, Stradling JR. Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med*. 1995;89(9):617-20.
- <sup>46</sup> Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth Sleepiness Scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. 2000;9(1):5-11.

- 
- <sup>47</sup> Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.
- <sup>48</sup> Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):459-65B.
- <sup>49</sup> Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP Questionnaire: a tool to screen obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812–21.
- <sup>50</sup> Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth.* 2012;108(5):768–75.
- <sup>51</sup> Luo J, Huang R, Zhong X, Xiao Y, Zhou J. STOP-Bang questionnaire is superior to Epworth sleepiness scales, Berlin questionnaire, and STOP questionnaire in screening obstructive sleep apnea hypopnea syndrome patients. *Chin Med J (Engl).* 2014;127(17):3065-70.
- <sup>52</sup> Buysse DJ, Reynolds CF 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28(2):193-213.
- <sup>53</sup> Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, Barreto SS. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med.* 2011;12(1):70-5.
- <sup>54</sup> Balk EM, Moorthy D, Obadan NO, Patel K, Ip S, Chung M, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. Comparative effectiveness review no. 32. AHRQ publication no. 11-EHC052-EF. (Prepared by Tufts Evidence-based Practice Center under contract 290-2007-100551.) Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2011.
- <sup>55</sup> Practice parameters for the use of portable monitoring devices in the investigation of suspected obstructive sleep apnea in adults. A joint project sponsored by the American Academy of Sleep Medicine, the American Thoracic Society, and the American College of Chest Physicians. *Sleep.* 2003;26(7):907-13.
- <sup>56</sup> Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014; 161(3):210-20.
- <sup>57</sup> Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: an ambulatory device for the detection of patients at risk for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). *Chest.* 1992;101(5):1221–7.
- <sup>58</sup> Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007; 3(7):737-47.
- <sup>59</sup> Ng SS, Chan T-O, Wang K, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology.* 2010;15(2):336–42.
- <sup>60</sup> Ficker JH, Wiest GH, Wilpert J, Fuchs FS, Hahn EG. Evaluation of a Portable Recording Device (Somnocheck) for Use in Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnoea. *Respiration* 2001;68(3):307–12.

- 
- <sup>61</sup> Norman MB, Middleton S, Erskine O, Middleton PG, Wheatley JR, Sullivan CE. Validation of the Sonomat: a contactless monitoring system used for the diagnosis of sleep disordered breathing. *Sleep*. 2014; 37(9):1477-87.
- <sup>62</sup> Park do Y, Kim HJ, Kim CH, Kim YS, Choi JH, Hong SY, Jung JJ, Lee KI, Lee HS. Reliability and validity testing of automated scoring in obstructive sleep apnea diagnosis with the Embletta X100. *Laryngoscope*. 2015; 125(2):493-7.
- <sup>63</sup> Cairns A, Wickwire E, Schaefer E, Nyanjom D. A pilot validation study for the NOX T3(TM) portable monitor for the detection of OSA. *Sleep Breath* 2014; 18(3):609-14.
- <sup>64</sup> Driver HS, Pereira EJ, Bjerring K, Toop F, Stewart SC, Munt PW, Fitzpatrick MF. Validation of the MediByte® type 3 portable monitor compared with polysomnography for screening of obstructive sleep apnea. *Can Respir J*. 2011;18(3):137-43.
- <sup>65</sup> Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FF, Tufik S, Bittencourt LR. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009; 32(5):629-36.
- <sup>66</sup> Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135(2):330-6.
- <sup>67</sup> Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):531-48.
- <sup>68</sup> McNicholas WT, Luo Y, Zhong N. Sleep apnoea: a major and under-recognised public health concern. *J Thorac Dis* 2015;7(8):1269-72.
- <sup>69</sup> Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
- <sup>70</sup> Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol* 2013;167(9):1006–14.
- <sup>71</sup> Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-39.
- <sup>72</sup> Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8.
- <sup>73</sup> Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
- <sup>74</sup> Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest*. 2004;125(1):127-34.
- <sup>75</sup> Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62-9.
- <sup>76</sup> Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169(2):168-73.
- <sup>77</sup> Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108-13.

- 
- <sup>78</sup> Sharma SK, Kumpawat S, Banga A, Goel A. Prevalence and risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in a population of Delhi, India. *Chest*. 2006;130(1):149-56.
- <sup>79</sup> Nakayama-Ashida Y, Takegami M, Chin K, Sumi K, Nakamura T, Takahashi K, Wakamura T, Horita S, Oka Y, Minami I, Fukuhara S, Kadotani H. Sleep-disordered breathing in the usual lifestyle setting as detected with home monitoring in a population of working men in Japan. *Sleep*. 2008;31(3):419-25.
- <sup>80</sup> Franklin KA, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J*. 2013;41(3):610-5.
- <sup>81</sup> Yaggi HK, Strohl KP. Adult obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: definitions, risk factors, and pathogenesis. *Clin Chest Med*. 2010; 31(2):179-86.
- <sup>82</sup> Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI, Schwab RJ. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1689-98.
- <sup>83</sup> Pranathigeswaran S; Badr MS; Severson R; Rowley JA. The influence of race on the severity of sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2013; 9(4):303-9.
- <sup>84</sup> Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis* 1990;141(5 Pt 1):1228-31.
- <sup>85</sup> Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lazic S, Pillar G, Jakab M, Kikinis R, White DP. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119(1):72.e9-14.
- <sup>86</sup> Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, Gautam S, Wellman A, Lo YL, White DP, Malhotra A. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest*. 2007;131(6):1702-9.
- <sup>87</sup> Martinez D. Effects of aging on peripheral chemoreceptor CO<sub>2</sub> response during sleep and wakefulness in healthy men. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;162(2):138-43.
- <sup>88</sup> Edwards BA, O'Driscoll DM, Ali A, Jordan AS, Trinder J, Malhotra A. Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med*. 2010;31(5):618-33.
- <sup>89</sup> Lalley PM. The aging respiratory system--pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;187(3):199-210.
- <sup>90</sup> Saboisky JP, Stashuk DW, Hamilton-Wright A, Trinder J, Nandedkar S, Malhotra A. Effects of aging on genioglossus motor units in humans. *PLoS One*. 2014;9(8):e104572.
- <sup>91</sup> Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8.
- <sup>92</sup> Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Robbins JA. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1186-92.
- <sup>93</sup> Wesström J, Ulfberg J, Nilsson S. Sleep apnea and hormone replacement therapy: a pilot study and a literature review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84:54-7.
- <sup>94</sup> Mohsenin V. Gender differences in the expression of sleep-disordered breathing: role of upper airway dimensions. *Chest*. 2001;120(5):1442-7.

- 
- <sup>95</sup> Schwab J. Sex differences and sleep apnoea. *Thorax*. 1999;54(4):284–5.
- <sup>96</sup> Popovic RM, White DP. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(2):725–31.
- <sup>97</sup> Millman RP, Carlisle CC, McGarvey ST, et al. Body fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest*. 1995;107(2):362–6.
- <sup>98</sup> Su M, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Yau B, Lam J, Bradley TD. Difference in upper airway collapsibility during wakefulness between men and women in response to lower-body positive pressure. *Clin. Sci* 2009;116(9):713-720.
- <sup>99</sup> Kasai T, Motwani SS, Yumino D, Mak S, Newton GE, Bradley TD. Differing relationship of nocturnal fluid shifts to sleep apnea in men and women with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2012;5(4):467-74.
- <sup>100</sup> Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(5):920-9.
- <sup>101</sup> World Health Organization (WHO). Global database on body mass index. Disponível em URL: <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>. Acesso em 29 dez. 2015.
- <sup>102</sup> Kapur VK. Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care* 2010;55:1155-67.
- <sup>103</sup> Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-43.
- <sup>104</sup> Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2010;108(2):430-5.
- <sup>105</sup> Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(2):462-6.
- <sup>106</sup> Steier J, Lunt A, Hart N, Polkey MI, Moxham J. Observational study of the effect of obesity on lung volumes. *Thorax*. 2014;69(8):752-9.
- <sup>107</sup> Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
- <sup>108</sup> Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2408-13.
- <sup>109</sup> Vgontzas AN, Tan TL, Bixler EO, Martin LF, Shubert D, Kales A. Sleep apnea and sleep disruption in obese patients. *Arch Intern Med*. 1994;154(15):1705-11.
- <sup>110</sup> Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74(9):834-8.
- <sup>111</sup> Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-30.
- <sup>112</sup> Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-48.

- 
- <sup>113</sup> Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(12):1378-83.
- <sup>114</sup> Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007;62(10):868-72.
- <sup>115</sup> Lyons OD, Bradley TD. Heart Failure and Sleep Apnea. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):898-908.
- <sup>116</sup> Lyons OD, Chan CT, Yadollahi A, Bradley TD. Effect of ultrafiltration on sleep apnea and sleep structure in patients with end-stage renal disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015;191:1287–94.
- <sup>117</sup> Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS, Lai KN. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclo-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(9):2607-16.
- <sup>118</sup> Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012;126(12):1495-510.
- <sup>119</sup> Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-6.
- <sup>120</sup> Fischer MK, Martinez D, Cassol CM, Rahmeier L, Vieira LR. Immediate and overnight recumbence-dependent changes of neck circumference: Relationship with OSA severity in obese and nonobese subjects. *Sleep Med*. 2012;13(6):650-5.
- <sup>121</sup> Jafari B, Mohsenin V. Overnight rostral fluid shift in obstructive sleep apnea: does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Chest* 2011;140(4):991–7.
- <sup>122</sup> Rahmawati A, Chishaki A, Ohkusa T, Hashimoto S, Adachi K, Nagao M, Nishizaka MK, Ando SI. Evaluation of Water Content around Airway in Obstructive Sleep Apnea Patients using Peripharyngeal Mucosal T2 Magnetic Resonance Imaging. *Clin Respir J*. 2015 [Epub ahead of print].
- <sup>123</sup> An Y, Li Y, Liu Z, Wang J, Li T, Xiong H, Yin H, Zhang X, Xian J, Huang Y. Effects of fluid shift on upper airway patency and neck circumference in normal-weight subjects. *Sleep Med*. 2015;16(11):1419-26.
- <sup>124</sup> Tang SC, Lam B, Lai AS, Pang CB, Tso WK, Khong PL, Ip MS, Lai KN. Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(2):410-8.
- <sup>125</sup> Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378–84.
- <sup>126</sup> Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2000;18(6):679–85.
- <sup>127</sup> Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382–8.
- <sup>128</sup> Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*. 1997;157(15):1746-52.

- 
- <sup>129</sup> Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest*. 1996;109:380–6.
- <sup>130</sup> Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, et al. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin Neurosci* 2002;56(3):311–2.
- <sup>131</sup> Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353(19):2034–41.
- <sup>132</sup> Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22(2):217–23.
- <sup>133</sup> Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167–73.
- <sup>134</sup> Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118(9):955–60.
- <sup>135</sup> Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea–hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(2):269–77.
- <sup>136</sup> Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnoea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart*. 2015;101(16):1261-2.
- <sup>137</sup> Silverberg DS, Oksenberg A. Are Sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Curr Hypertens Rep* 2001;3:209-15.
- <sup>138</sup> Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol*. 2010;105(8):1135-9.
- <sup>139</sup> Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest*. 2010;138(2):434-43.
- <sup>140</sup> Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
- <sup>141</sup> Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized Sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens* 2001;19: 2271-7.
- <sup>142</sup> Min HJ, Cho YJ, Kim CH, Kim da H, Kim HY, Choi JI, Lee JG, Park S, Cho HJ. Clinical Features of Obstructive Sleep Apnea That Determine Its High Prevalence in Resistant Hypertension. *Yonsei Med J*. 2015;56(5):1258-65.
- <sup>143</sup> Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The Prevalence of Obstrutive Sleep Apnea in Hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:111-5.
- <sup>144</sup> Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283(14):1829–36.
- <sup>145</sup> Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in Sleep-Induced Apnea, Studies during Wakefulness and Sleep. *An Intern Med* 1976;85:714-19.

- 
- <sup>146</sup> Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive Sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 2000; 320:479-82.
- <sup>147</sup> Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289(19):2560-72.
- <sup>148</sup> Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation*. 2005;111(5):614-21.
- <sup>149</sup> Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abreu Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Oliveira ACT, Fuchs SC, Fuchs FD: Obstructive Sleep apnea and Resistant Hypertension. A case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858-62.
- <sup>150</sup> Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension*. 2008;51(6):1403-19.
- <sup>151</sup> Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, Narkiewicz K, Minuz P. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762-71.
- <sup>152</sup> Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gíslason T, Penzel T, Phillips CL, Yu-sheng L, Pack AI, Magalang UJ. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Hypertens*. 2014;32(12):2341-50.
- <sup>153</sup> Schein AS, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RD, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; a systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens*. 2014;32(9):1762-73.
- <sup>154</sup> Bickelmann AG, Burwell CS, Robin ED, Whaley RD. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation; a Pickwickian syndrome. *Am J Med*. 1956;21(5):811-8.
- <sup>155</sup> Hetzel M, Kochs M, Marx N, Woehrle H, Mobarak I, Hombach V, Hetzel J. Pulmonary hemodynamics in obstructive Sleep apnea: frequency and causes of pulmonary hypertension. *Lung*. 2003;181(3):157-66.
- <sup>156</sup> Martinez D, Lenz MC. Daytime left ventricular dysfunction measured echographically in patients with severe obstructive Sleep apnea syndrome. *Chest* 1997; 112:50S.
- <sup>157</sup> Marvisi M, Vento MG, Balzarini L, Mancini C, Marvisi C. Continuous positive airways pressure and uvulopalatopharyngoplasty improves pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnoea. *Lung*. 2015;193(2):269-74.

- 
- <sup>158</sup> Ismail K, Roberts K, Manning P, Manley C, Hill NS. OSA and pulmonar hypertension: time for a new look. *Chest*. 2015;147(3):847-61.
- <sup>159</sup> Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, Golish JA, Stoller JK. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol*. 2009;104(9):1300-6.
- <sup>160</sup> Brodsky M, Wu D, Denes P, Kanakis C, Rosen KM. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 1977; 39:390-5.
- <sup>161</sup> Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive Sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352:1206-14.
- <sup>162</sup> Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2002;122: 558-61.
- <sup>163</sup> Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during Sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004; 90: 347-52.
- <sup>164</sup> Adlakha A, Shepard JW Jr. Cardiac arrhythmias during normal Sleep and in obstructive Sleep apnea syndrome. *Sleep Med Rev* 1998; 2: 45-60.
- <sup>165</sup> Shamsuzzaman AS, Somers VK, Knilans TK, Ackerman MJ, Wang Y, Amin RS. Obstructive Sleep Apnea in Patients with Congenital Long QT Syndrome: Implications for Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Sleep*. 2015;38(7):1113-9.
- <sup>166</sup> Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:19–25.
- <sup>167</sup> Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211-24.
- <sup>168</sup> Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:354-60.
- <sup>169</sup> Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133:927-33
- <sup>170</sup> Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, Moebus S, Dragano N, Lehmann N, et al. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013;231:191-7.
- <sup>171</sup> Ali SS, Oni ET, Warraich HJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Karim A, Shaharyar S, Jamal O, Fialkow J, Cury R, Budoff MJ, Agatston AS, Nasir K. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! *Sleep Med Rev*. 2014;18(5):379-91.
- <sup>172</sup> Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2277-86. doi:

- 
- 10.1056/NEJMoa1103944. Retraction in: Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1770.
- <sup>173</sup> Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. Retraction: CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2011;365:2277-86.
- <sup>174</sup> Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive Sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-8.
- <sup>175</sup> Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central Sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1822-6.
- <sup>176</sup> Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
- <sup>177</sup> Xie W, Zheng F, Song X. Obstructive sleep apnea and serious adverse outcomes in patients with cardiovascular or cerebrovascular disease: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2014; 93(29):e336.
- <sup>178</sup> Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
- <sup>179</sup> Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 49(15):1625-31.
- <sup>180</sup> Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. 180(1):36-41.
- <sup>181</sup> Kaneko Y, Floras JS, Usui K, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003;348:1233-41.
- <sup>182</sup> Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005 Nov 10;353(19):2025-33.
- <sup>183</sup> Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015;373(12):1095-105.
- <sup>184</sup> Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*. 2013;18(8):1184-90.
- <sup>185</sup> Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012.156(2):115-22.

- 
- <sup>186</sup> Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
- <sup>187</sup> Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-16.
- <sup>188</sup> Molnar MZ, Mucsi I, Novak M, Szabo Z, Freire AX, Huch KM, Arah OA, Ma JZ, Lu JL, Sim JJ, Streja E, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of incident obstructive sleep apnoea with outcomes in a large cohort of US veterans. *Thorax*. 2015;70(9):888-95.
- <sup>189</sup> Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5.
- <sup>190</sup> Wallace DM, Vargas SS, Schwartz SJ, Aloia MS, Shafazand S. Determinants of continuous positive airway pressure adherence in a sleep clinic cohort of South Florida Hispanic veterans. *Sleep Breath* 2013; 17: 351–63.
- <sup>191</sup> Campos-Rodríguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128:624-33.
- <sup>192</sup> Haniffa M, Lasserson TJ, Smith I. Interventions to improve compliance with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;CD003531. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD003531.
- <sup>193</sup> American Sleep Disorders Association Report: Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive Sleep apnea with oral appliances. *Sleep* 1995;18:511-513.
- <sup>194</sup> Sutherland K, Vanderveken OM, Tsuda H, Marklund M, Gagnadoux F, Kushida CA, Cistulli PA. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:215-27.
- <sup>195</sup> Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, Marks GB, Cistulli PA. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187:879-87.
- <sup>196</sup> Iftikhar IH, Hays ER, Iverson MA, Magalang UJ, Maas AK. Effect of oral appliances on blood pressure in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(2):165-74.
- <sup>197</sup> Bratton DJ, Gaisl T, Wons AM, Kohler M. CPAP vs Mandibular Advancement Devices and Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2015;314(21):2280-93.
- <sup>198</sup> Camacho M, Certal V, Brietzke SE, Holty JE, Guilleminault C, Capasso R. Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2014;124:803-11.
- <sup>199</sup> Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, Mitchell RB, Amin R, Katz ES, Arens R, Paruthi S, Muzumdar H, Gozal D, Thomas NH, Ware J, Beebe D, Snyder K, Elden L, Sprecher RC, Willging P, Jones D, Bent JP, Hoban T, Chervin RD, Ellenberg SS, Redline S; Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT). A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013;368:2366-76.

- 
- <sup>200</sup> Bhattacharyya N, Lin HW. Changes and consistencies in the epidemiology of pediatric adenotonsillar surgery, 1996-2006. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143:680-4.
- <sup>201</sup> Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, Harwick JD. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 2010;33:1396-407.
- <sup>202</sup> Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179:320-7.
- <sup>203</sup> Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, Randell J, Tukiainen H, Vanninen E, Partinen M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Seppä J; Kuopio Sleep Apnea Group. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr*. 2010;92:688-96.
- <sup>204</sup> Tuomilehto H, Seppä J, Uusitupa M, Tuomilehto J, Gylling H; Kuopio Sleep Apnea Group. Weight reduction and increased physical activity to prevent the progression of obstructive sleep apnea: A 4-year observational postintervention follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2013;173(10):929-30.
- <sup>205</sup> Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, Hussain S, Thomas GN, Taheri S. Effectiveness of lifestyle interventions on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2013;36(10):1553-62
- <sup>206</sup> Thomasouli MA, Brady EM, Davies MJ, Hall AP, Khunti K, Morris DH, Gray LJ. The impact of diet and lifestyle management strategies for obstructive sleep apnoea in adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Sleep Breath*. 2013;17(3):925-35.
- <sup>207</sup> Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Truby H. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med*. 2014;15(10):1173-83.
- <sup>208</sup> Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:535-42.
- <sup>209</sup> SAGES Guidelines Committee. SAGES guideline for clinical application of laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2005:387-405.
- <sup>210</sup> Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;5:CD003002.
- <sup>211</sup> Heinzer RC, Pellaton C, Rey V, Rossetti AO, Lecciso G, Haba-Rubio J, et al. Positional therapy for obstructive sleep apnea: an objective measurement of patients' usage and efficacy at home. *Sleep Med* 2012;13:425e8.
- <sup>212</sup> Joosten SA, Edwards BA, Wellman A, Turton A, Skuza EM, Berger PJ, Hamilton GS. The Effect of Body Position on Physiological Factors that Contribute to Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2015. pii: sp-00659-14.
- <sup>213</sup> Jokic R, Klimaszewski A, Crossley M, Sridhar G, Fitzpatrick MF. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1999;115:771e81.

- 
- <sup>214</sup> Skinner MA, Kingshott RN, Filsell S, Taylor DR. Efficacy of the 'tennis ball technique' versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirology* 2008;13:708e15.
- <sup>215</sup> Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D'Alonzo GE, et al. Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2010;6:238e43.
- <sup>216</sup> Ha SC, Hirai HW, Tsoi KK. Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med Rev.* 2014;18:19-24.
- <sup>217</sup> Pinna GD, Robbi E, La Rovere MT, Taurino AE, Bruschi C, Guazzotti G, Maestri R. Differential impact of body position on the severity of disordered breathing in heart failure patients with obstructive vs. central sleep apnoea. *Eur J Heart Fail.* 2015;17(12):1302-9.
- <sup>218</sup> Wen CP, Wai JP, Tsai MK, Yang YC, Cheng TY, Lee MC, Chan HT, Tsao CK, Tsai SP, Wu X. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet.* 2011;378:1244-53.
- <sup>219</sup> Atkinson G, Davenne D. Relationships between sleep, physical activity and human health. *Physiol Behav.* 2007;90:229-35.
- <sup>220</sup> Buman MP, King AC. Exercise as a treatment to enhance sleep. *Am J Lifestyle Med.* 2010;4:500-14.
- <sup>221</sup> Yang PY, Ho KH, Chen HC, Chien MY. Exercise training improves sleep quality in middle-aged and older adults with sleep problems: a systematic review. *J Physiother.* 2012;58:157-63.
- <sup>222</sup> Servantes DM, Pelcerman A, Salvetti XM, Salles AF, de Albuquerque PF, de Salles FC, Lopes C, de Mello MT, Almeida DR, Filho JA. Effects of home-based exercise training for patients with chronic heart failure and sleep apnoea: a randomized comparison of two different programmes. *Clin Rehabil.* 2012;26:45-57.
- <sup>223</sup> Kline CE, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:357-65.
- <sup>224</sup> Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung.* 2014;192:175-84.
- <sup>225</sup> Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:962-6.
- <sup>226</sup> Camacho M, Certal V, Abdullatif J, Zaghi S, Ruoff CM, Capasso R, Kushida CA. Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Sleep.* 2015;38:669-75.
- <sup>227</sup> Pratt-Ubunama, Nishizaka MK, Boedefeld RL, Cofield SS, Harding SM, Calhoun DA. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest* 2007;131:453–459.
- <sup>228</sup> Calhoun DA, Nishizaka MK, Zaman MA, Thakkar RB, Weismann P. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension* 2002;40:892–896.
- <sup>229</sup> Eide IK, Torjesen PA, Drolsum A, Babovic A, Lilledahl NP. Low-renin status in therapy-resistant hypertension: a clue to efficient treatment. *J Hypertens* 2004;22:2217–26.
- <sup>230</sup> Cody RJ, Covit AB, Schaer GL, Laragh JH, Sealey JE, Feldschuh J. Sodium and water balance in chronic congestive heart failure. *J Clin Invest* 1986;77:1441–52.

- 
- <sup>231</sup> Volpe M, Tritto C, DeLuca N, et al. Abnormalities of sodium handling and of cardiovascular adaptations during high salt diet in patients with mild heart failure. *Circulation* 1993;88:1620–7.
- <sup>232</sup> Arcand J, Ivanov J, Sasson A, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr* 2011;93:332–7.
- <sup>233</sup> Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, Bradley TD. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(19):1970-4.
- <sup>234</sup> Pimenta E, Stowasser M, Gordon RD, Harding SM, Batlouni M, Zhang B, Oparil S, Calhoun DA. Increased dietary sodium is related to severity of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension and hyperaldosteronism. *Chest*. 2013;143(4):978-83.
- <sup>235</sup> Daniels D, Fluharty SJ. Salt appetite: a neurohormonal viewpoint. *Physiol Behav* 2004;81:319-37
- <sup>236</sup> Morris MJ, Na ES, Johnson AK. Salt craving: the psychobiology of pathogenic sodium intake. *Physiol Behav* 2008;94:709-21.
- <sup>237</sup> Lowenstein, FrankW. Blood-pressure in relation to age and sex in the tropics and subtropics: a review of the literature and an investigation in two tribes of Brazil Indians. *The Lancet* 1961;277(7173):389-92.
- <sup>238</sup> He FJ, MacGregor GA. A comprehensive review on salt and health and current experience of worldwide salt reduction programmes. *J Hum Hypertens* 2009;23:363-84.
- <sup>239</sup> Karppanen H, Mervaala E. Sodium intake and hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2006;49:59-75.
- <sup>240</sup> Laatikainen T, Pietinen P, Valsta L, Sundvall J, Reinivuo H, Tuomilehto J. Sodium in the Finnish diet: 20-year trends in urinary sodium excretion among the adult population. *Eur J Clin Nutr* 2006;60:965-70.
- <sup>241</sup> Cappuccio FP, Capewell S, Lincoln P, McPherson K. Policy options to reduce population salt intake. *BMJ* 2011;343:d4995.
- <sup>242</sup> Dietary guidelines for americans. 6<sup>th</sup> ed. Washington, DC: Department of Health and Human Services, Department of Agriculture, 2005.
- <sup>243</sup> Whelton PK, Appel LJ, Sacco RL, et al. Sodium, blood pressure and cardiovascular disease: further evidence supporting the American Heart Association sodium reduction recommendations. *Circulation* 2012;126:2880-9.
- <sup>244</sup> WHO. Guideline: Sodium Intake for Adults and Children. WHO Document Production Services: Geneva, Switzerland, 2012.
- <sup>245</sup> Heaney RP. Sodium: how and how not to set a nutrient intake recommendation. *Am J Hypertens*. 2013;26(10):1194-7.
- <sup>246</sup> Brunner HR, Laragh JH, Baer L, Newton MA, Goodwin FT, Krakoff LR, Bard RH, Bühler FR. Essential hypertension: renin and aldosterone, heart attack and stroke. *N Engl J Med*. 1972;286(9):441-9.
- <sup>247</sup> Graudal NA, Hubeck-Graudal T, Jurgens G. Effects of low-sodium diet vs. high-sodium diet on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterol, and triglyceride (Cochrane Review). *Am J Hypertens* 2012;25:1-15
- <sup>248</sup> Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, Goldman L. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2010;362(7):590-9.

- 
- <sup>249</sup> Oxson PG, Cook NR, Joffres M, Hong Y, Orenstein D, Schmidt SM, Bibbins-Domingo K. Mortality benefits from US population-wide reduction in sodium consumption: projections from 3 modeling approaches. *Hypertension*. 2013;61(3):564-70.
- <sup>250</sup> Graudal N, Jürgens G, Baslund B, Alderman MH. Compared with usual sodium intake, low- and excessive-sodium diets are associated with increased mortality: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2014;27(9):1129-37.
- <sup>251</sup> Pfister R, Michels G, Sharp SJ, Luben R, Wareham NJ, Khaw KT. Estimated urinary sodium excretion and risk of heart failure in men and women in the EPIC-Norfolk study. *Eur J Heart Fail*. 2014;16(4):394-402.
- <sup>252</sup> O'Donnell MJ, Yusuf S, Mente A, Gao P, Mann JF, Teo K, McQueen M, Sleight P, Sharma AM, Dans A, Probstfield J, Schmieider RE. Urinary sodium and potassium excretion and risk of cardiovascular events. *JAMA*. 2011;306(20):2229-38.
- <sup>253</sup> Thomas MC, Moran J, Forsblom C, Harjutsalo V, Thorn L, Ahola A, Wadén J, Tolonen N, Saraheimo M, Gordin D, Groop PH; FinnDiane Study Group. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(4):861-6.
- <sup>254</sup> Kotchen TA, Cowley AW Jr, Frohlich ED. Salt in health and disease--a delicate balance. *N Engl J Med*. 2013;368(13):1229-37.
- <sup>255</sup> Midgley JP, Matthew AG, Greenwood CM, Logan AG. Effect of reduced dietary sodium on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1996;275:1590-7.
- <sup>256</sup> Cutler JA, Follmann D, Allender PS. Randomized trials of sodium reduction: an overview. *Am J Clin Nutr* 1997;65: Suppl:643S-651S.
- <sup>257</sup> Graudal NA, Galløe AM, Garred P. Effects of sodium restriction on blood pressure, renin, aldosterone, catecholamines, cholesterols, and triglyceride: a metaanalysis. *JAMA* 1998;279:1383-91.
- <sup>258</sup> He FJ, MacGregor GA. Effect of modest salt reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized trials. *J Hum Hypertens* 2002;16:761-70
- <sup>259</sup> O'Donnell M, Mente A, Rangarajan S, McQueen MJ, Wang X, Liu L, Yan H, Lee SF, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Lopez-Jaramillo P, Diaz R, Avezum A, Lanan F, Yusuf K, Iqbal R, Ilow R, Mohammadifard N, Gulec S, Yusufali AH, Kruger L, Yusuf R, Chifamba J, Kabali C, Dagenais G, Lear SA, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Urinary sodium and potassium excretion, mortality, and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2014;371(7):612-23.
- <sup>260</sup> Mente A, O'Donnell MJ, Rangarajan S, McQueen MJ, Poirier P, Wielgosz A, Morrison H, Li W, Wang X, Di C, Mony P, Devanath A, Rosengren A, Oguz A, Zatonska K, Yusufali AH, Lopez-Jaramillo P, Avezum A, Ismail N, Lanan F, Puoane T, Diaz R, Kelishadi R, Iqbal R, Yusuf R, Chifamba J, Khatib R, Teo K, Yusuf S; PURE Investigators. Association of urinary sodium and potassium excretion with blood pressure. *N Engl J Med*. 2014;371(7):601-11.
- <sup>261</sup> Cook Nancy R, Appel Lawrence J, Whelton, Paul K. Sodium Intake and All-Cause Mortality Over 20 Years of Follow-up. *Circulation* 2015; 132,Suppl 3:A15512.

## ARTIGO 1

### Study Protocol

Effect of diuretics and sodium-restricted diet on sleep apnea severity:  
study protocol for a randomized controlled trial

STUDY PROTOCOL

Open Access

# Effect of diuretics and sodium-restricted diet on sleep apnea severity: study protocol for a randomized controlled trial

Cintia Zappe Fiori<sup>1\*</sup>, Denis Martinez<sup>1,2,3</sup>, Sandro Cadaval Gonçalves<sup>1,3</sup>, Carolina Caruccio Montanari<sup>2</sup> and Flavio Danni Fuchs<sup>1,3</sup>

## Abstract

**Background:** Obstructive sleep apnea occurs as a result of increased collapsibility of the upper airway. Overnight fluid displacement from the legs to the neck causes pharyngeal narrowing and increased apnea severity. Sodium intake is associated with apnea severity. We hypothesized that interventions that decrease bodily fluid content might reduce the severity of sleep apnea.

**Methods/design:** This is a randomized clinical trial including men with an apnea-hypopnea index greater than 30 events/hour, previously diagnosed by full-night in-laboratory polysomnography. A total of 54 men will be included and randomly assigned to three groups: Diuretic ( $n = 18$ ), sodium-restricted diet ( $n = 18$ ), and control ( $n = 18$ ). The intervention will last one week. Intention-to-treat and per-protocol analyses will be performed. The diuretic group will receive combined spironolactone 100 mg plus furosemide 20 mg daily, taken in the morning. The diet group will receive a regimen with a maximum intake of 3 g of sodium per day. The control group will receive a placebo pill and will maintain all eating habits while keeping a recall diary of their dietary behavior. The primary outcome measure will be change in apnea-hypopnea index. The secondary outcome measures will be variations of: anthropometric and bioelectrical impedance variables, office blood pressure, respiratory variables from in-home level III polysomnography, excessive daytime sleepiness, glycolipid profile, C-reactive protein, 24 h urinary variables, and adverse events.

**Discussion:** Despite the high efficacy of continuous positive airway pressure to reverse upper airway obstruction in sleep apnea, partial adherence to this form of treatment reduces its efficiency. Thus, additional forms of treating apnea need to be investigated. If the results of this proof-of-concept trial show that decreases in bodily fluid content, either by diuretic or dietary intervention, reduces the severity of sleep apnea, further investigation will be necessary before these results can be translated and adopted as an adjunct apnea therapy.

**Trial registration:** clinicaltrials.gov NCT01945801.

**Keywords:** Body fluids, Diuretic, Furosemide, Sleep apnea, Sodium-restricted diet, Spironolactone, Treatment

## Background

Obstructive sleep apnea is a disorder characterized by repetitive collapse of the upper airway during sleep [1]. Its prevalence is increasing [2], reaching, in one study, 32% of the general adult population [3]. One reason for this growing prevalence of sleep apnea is the obesity epidemic, since obesity and neck circumference are risk factors for apnea.

Sleep apnea, however, is also observed in non-obese people. In large samples, half of patients with apnea have body mass indexes below  $27.6 \text{ kg/m}^2$  [4].

Rostral fluid shift, that is, a shift of fluid from the lower to the upper body, produces a significant increase in neck circumference, pharyngeal resistance, and upper airway collapsibility [5-10]. Wearing elastic stockings during the day reduces the apnea-hypopnea index by

\* Correspondence: [cintiazfiori@gmail.com](mailto:cintiazfiori@gmail.com)

<sup>1</sup>Graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil

Full list of author information is available at the end of the article

more than one-third in sedentary individuals [11] and in patients with venous insufficiency [12]. Preventing fluid retention might reduce overnight fluid shift from the legs to the neck.

Diuretics given to patients with uncontrolled hypertension reduced their apnea-hypopnea index by 16%, an effect size of 0.3 [13]. In resistant hypertension, spironolactone reduced patients' apnea-hypopnea index by approximately 50%, an effect size of 1.2 [14]. Also, diuretics improve sleep-disordered breathing and increase pharyngeal caliber in patients with severe obstructive sleep apnea and diastolic heart failure [15].

Fluid retention is proportional to sodium intake. Patients with sleep apnea have significantly greater sodium intake than patients without. In receiver operating characteristic (ROC) curve analysis, a sodium intake above a cutoff value of 2.4 g/day predicted moderate to severe sleep apnea (area under the ROC curve of 0.78) [16].

The upper limit of recommended sodium intake for healthy adults is 2.3 g/day [17]. Bibbins-Domingo et al. project that a reduction of dietary salt could halve the annual number of new cases of coronary heart disease, stroke, and myocardial infarction, and the number of deaths from any cause in the United States [18]. It is possible that part of the projected effect of salt restriction may be due to the effect of fluid retention on obstructive sleep apnea severity.

Continuous positive airway pressure (CPAP) is highly efficacious in treating obstructive sleep apnea. Many patients, however, find it difficult to tolerate its use. Poor adherence to CPAP treatment leads to reduced control of associated morbidities [19]. Reductions in blood pressure levels are seen only when CPAP use is above 5.6 hours per night [20]. Alternatives to CPAP treatment have problems of incomplete efficacy and adherence. Mandibular advancement oral appliances are similar to CPAP in controlling hypertension [21]. Various surgical approaches have diverse results [22].

Therapy of sleep apnea, therefore, is not a settled issue. Broadening comprehension of the pathogenesis of obstructive sleep apnea may help in the search for new and better tolerated treatments for the millions of people with sleep apnea.

We hypothesized that in the usual patient with apnea, without such conditions causing fluid retention as heart, renal, or venous failure, decreasing fluid retention using diuretics and a sodium-restricted diet might change sleep apnea severity. To test this hypothesis, we will conduct a trial in which the primary outcome measure is the apnea-hypopnea index. The secondary outcome measures are anthropometric and bioelectrical impedance variables, blood pressure, respiratory variables in-home polysomnography, excessive daytime sleepiness, glycolipid profile, C-reactive protein, 24 h urinary variables, and adverse events.

## Rationale

Apnea severity has been associated with overnight fluid displacement from the legs to the neck. Peripharyngeal fluid accumulation predisposes patients to upper airway collapse. Diuretics or a sodium-restricted diet offer therapeutic potential for sleep apnea by preventing fluid retention.

## Research question

Is a diuretic or a sodium-restricted diet capable of reducing the apnea-hypopnea index in comparison with a control group?

## Methods/design

### Study design

This study is a parallel randomized, blind, placebo-controlled superiority trial.

### Eligible participants

#### Inclusion criteria

- Men aged from 18 to 60 years;
- Full-night in-laboratory polysomnography with apnea-hypopnea index greater than 30 per hour in the past three months;
- Body mass index less than 35 kg/m<sup>2</sup>;
- Informed consent.

#### Exclusion criteria

- Already receiving treatment for sleep apnea, including CPAP;
- Heart failure, any New York Heart Association class;
- More than 50% of the apnea events being of central origin;
- Any chronic renal disease;
- Peripheral venous or lymphatic insufficiency;
- Use of diuretics and substances with action on the central or peripheral nervous system, such as benzodiazepines, hypnotics, anticonvulsants, antidepressants, appetite suppressants, amphetamines, antiparkinson agents, muscle relaxants, bronchodilators;
- Stroke within the past 6 months or with incapacitating sequelae;
- Any physical, mental, or social condition impairing the ability to participate in the trial.

### Sample size

Sample size calculations were performed for repeated measures analysis of variance using G\*Power software 3.1.9.2 [23]. Hypothesizing an effect size of 0.25 for a power of 90% at  $P$  alpha < 0.05, for three groups, a sample size of at least 18 in each arm of the study was

required, totaling 54 individuals. In case of loss to follow-up, extra volunteers will be enrolled to compensate. Losses will be included in the intention-to-treat but not in the per-protocol analyses.

#### **Randomization process**

Randomly permuted blocks of six numbers, obtained from randomization.com [24], will be employed. Patients will be assigned to one of the three groups by a researcher not otherwise involved in the protocol.

#### **Blinding**

The researchers taking measurements for either primary or secondary outcome measures, as described herein, will be blind to the group assignment. On completion of the study, volunteers will be asked to which group they believe they were assigned, to allow assessment of the blinding success [25].

The nutritionist, who delivers the diets, the only non-blinded intervention, will not be aware of the pills supplied to the unmodified diet groups and will not be involved in other steps of the protocol. The scoring of the apnea-hypopnea index will be performed remotely via the internet by a third-party certified scorer. The blinding code will be broken at the end of the study or earlier by request of regulatory committees or in the case of adverse events in connection with the group assignment.

#### **Recruitment**

A list of patients who recently underwent polysomnography at the affiliated sleep laboratory and signed a form consenting to participate in research will be generated. Those patients with an apnea-hypopnea index greater than 30 events/hour will be selected and contacted by telephone. If they have no prescription by their physicians to start treatment in the next week, they will be invited to participate. The acceptors will be asked to visit the research center where the informed consent process will be conducted.

#### **Data management**

The data will be entered in a password-protected computer system by researchers not otherwise involved in the protocol. The system performs a range check of the data values entered. A second person will make a visual check, comparing original documents with entered data to correct discrepancies. The database is backed up each 15 minutes in a computer located remotely at the university and in an international data safety company.

#### **Statistical methods**

Outcomes will be analyzed by intention-to-treat and per-protocol. A low attrition rate is expected, since the interventions are of short duration and minimal risk.

Missing data will be considered as missing. Data imputation will not be employed.

Normally distributed data will be presented as means and standard deviation. Non-normally distributed data will be displayed as median and interquartile range. Natural logarithm transformation of the apnea-hypopnea index in events/h will be employed to correct its non-normal distribution in analyses that assume normal data distribution. The significance of the differences between intervention groups will be tested by chi-squared test for categorical variables and generalized estimating equations method, followed by pairwise comparisons with the sequential Bonferroni correction for continuous variables. Logistic and linear regression models will be used to adjust results for age and body mass index. Results with a *P* value lower than 0.05 for alpha error will be considered statistically significant. Statistical analyses will be performed using SPSS software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

#### **Monitoring**

No committee will be monitoring the data. All analyses will be performed at the end of the study.

#### **Study measurements**

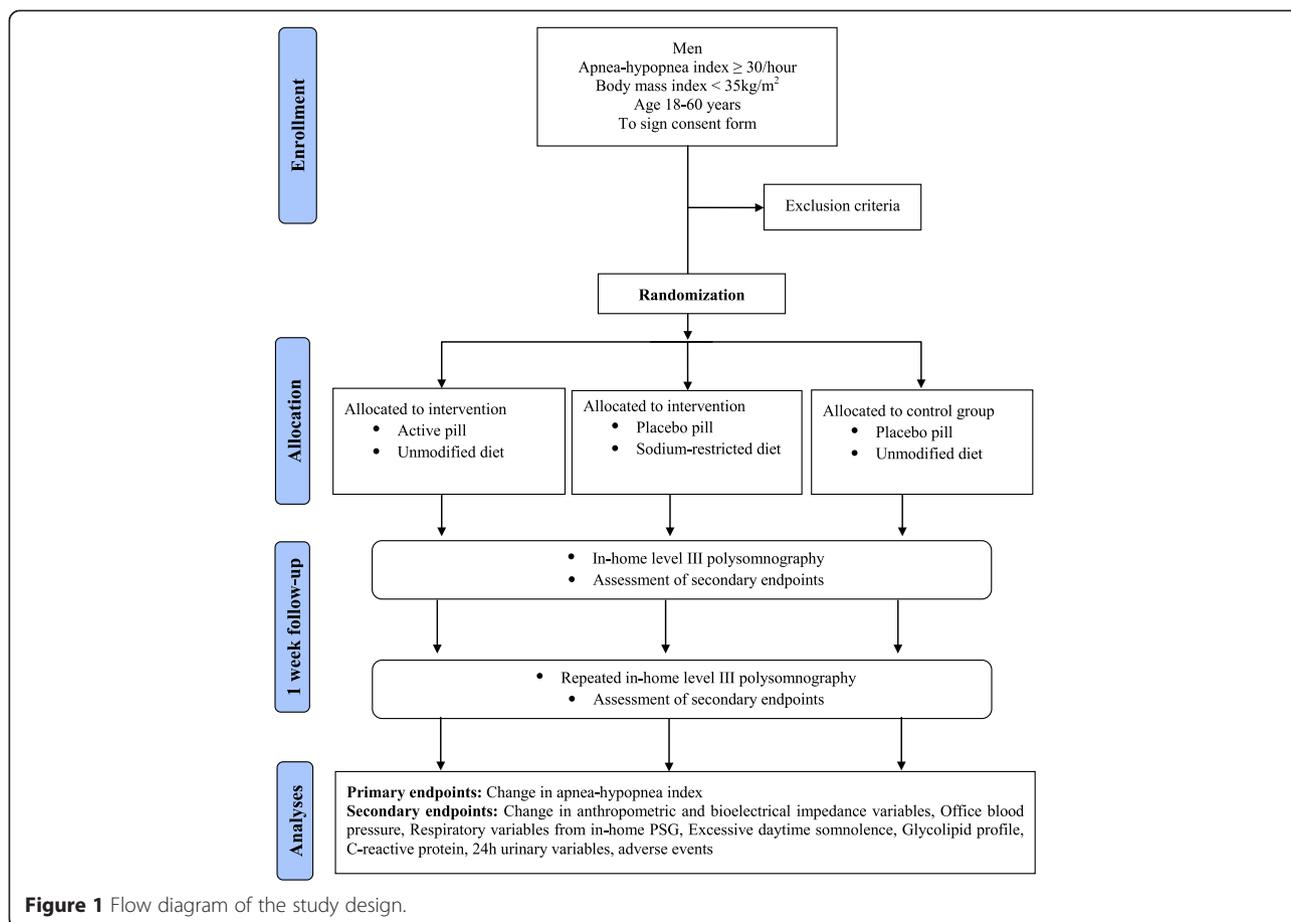
##### ***Description of interventions, comparison groups, and follow-up***

The patients will be allocated to a combination of medication and diet intervention. A detailed description of the combinations of pill plus diet interventions is shown in Figure 1.

Identical pills and flasks will contain either active drug (spironolactone 100 mg plus furosemide 20 mg) or cellulose. The diet interventions will be either instruction to maintain unchanged the present alimentary habits or a diet restricting sodium intake to a maximum of three grams per day.

The inception of the one-week intervention will occur only after volunteers confirm that in this specific week they will not participate in social events, gatherings, celebrations, travels, visits to restaurants, in such way that the adherence to the dietary instructions will be made easier.

The sodium-restricted diet will enforce the following rules: (1) Do not use salt in cooking; (2) Do not use the salt shaker; (3) To flavor foods, use spices, herbs, and other seasonings, such as olive oil, lemon, herbs, garlic, onion, parsley and chives, instead of salt; (4) Do not eat any industrialized food, such as sauces, soups, sausages, canned food, frozen, salted snacks, cheese, salami or sausages; (5) Eat fresh salads and vegetables; (6) Do not add high-sodium seasonings, such as soy sauce; (7) Eat fruit for dessert; do not eat baked desserts. The complete dietary rules will be delivered to each volunteer in a four-page handout.



## Ethics

The study was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre under the number 130272. This committee is accredited by the Office of Human Research Protection as an Institutional Review Board (IRB0000921). The study has been registered under the number NCT01945801 at [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). All participants will be asked to sign the approved informed consent form prior to participation in the study.

Authorship eligibility will follow the guidelines of the International Committee of Medical Journal Editors. Professional writers will not be used. The trial results will be published in a high impact international journal. The investigators will communicate trial results to participants via email. No publication restrictions will be implemented.

## Outcomes

### Primary outcomes

- Number of apneas and hypopneas per hour of sleep (apnea-hypopnea index)

### Secondary outcomes

- Adverse events
- Anthropometry (body weight and height; neck, waist, hip, ankle, and calf circumferences)
- Bioelectrical impedance variables
- Urinary electrolytes and metabolites
- Office blood pressure
- Respiratory variables from the type III portable polysomnography
- Excessive daytime somnolence
- Glycolipid profile
- Inflammatory marker

## Follow-up and duration of the study

There will be two visits at the clinical research center, one before (baseline) and one after (follow-up) the one-week pill plus diet intervention.

## Assessment of outcomes

### Sleep respiratory variables

The apnea-hypopnea index in events/hour will be measured at baseline and follow-up nights by type III portable polysomnography. Minimum oxygen saturation will also be analyzed. The equipment employed in the study (SOMNOcheck effort, Weinmann GmbH, Hamburg,

Germany) was validated by our research group and showed diagnostic performance similar to in-laboratory attended polysomnography [26].

#### Adverse events

The adverse events will be investigated by open questions, including general symptoms, and by specific questions regarding symptoms potentially related with the drugs used in the trial, as dizziness, cramps, dehydration, and hypotension. The rate of adverse effects will be determined by comparing the frequency of adverse events in the drug arm with in the placebo arm.

#### Bioelectrical impedance

The body composition will be determined in the morning, while fasting, with a tetrapolar bioelectrical impedance device (Biodynamics, model 450, WA, USA) [27,28], at baseline and follow-up visits. The measurements will be made after the blood sample collection, in fasting, without ingesting any liquid.

#### Blood pressure

The average office blood pressure will be measured according to the American Heart Association guidelines [29]. The same validated oscillometric device (OMRON CP-705) [30] will be employed at baseline and follow-up visits.

#### Excessive daytime sleepiness

The volunteers will complete the Epworth sleepiness scale [31] to evaluate somnolence. The same model of form will be presented at baseline and follow-up visits.

#### Biochemical evaluation

The collection of blood samples for biochemical evaluation will be performed in all subjects at baseline and follow-up visits. Enrollees will be asked to arrive at the center early in the morning in fasting. Blood samples will be drawn directly in five different sampling tubes. The samples will be rushed to the lab to measure plasma levels of: aldosterone, renin, ultrasensitive C-reactive protein, cholesterol total, high density lipoprotein-cholesterol, triglycerides, and glucose. At each visit the individuals will return the refrigerated container previously handed to them for 24-hour urinary collection. Dosages of urinary aldosterone, sodium, potassium, urea, and creatinine will be obtained.

#### Discussion

This experiment is designed to test the hypothesis that abating fluid retention may affect apnea severity. In the drug arm, the intervention will be an association of a loop diuretic with a potassium-sparing aldosterone-antagonist agent in moderate doses, to ensure a negative balance of sodium and water. In the diet arm, a strict

low-sodium diet will be implemented. To serve as control, the trial will have a placebo arm.

Besides the effect on the apnea-hypopnea index, the study will measure potential mediators and consequences of these interventions. If the hypothesis regarding fluid retention is confirmed, further trials will be necessary to verify whether the effect is due to fluid shift from the legs to the neck. For this, measurement of overnight fluid shift by bioelectrical impedance will be necessary.

The therapeutic efficiency and efficacy of diuretic and diet interventions will not be tested. It will remain to be confirmed whether the effect is maintained for years and if it is attainable with lower doses of diuretics and with diets less restricted in sodium, that is, more agreeable to the patients. Clinical trials with large samples and long term follow-up will be necessary to clarify these questions.

#### Trial status

At the time of manuscript submission, the enrollment of volunteers is ongoing.

#### Abbreviations

CPAP: Continuous positive airway pressure; ROC: Receiver operating characteristic.

#### Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

#### Authors' contributions

CZF conceived the study, participated in the design of the study, writing of the study protocol and prepared the final version of the manuscript. She is currently screening and instructing patients regarding the protocol. DM participated in the design of the study, writing of the study protocol and prepared the final version of the manuscript. SCG participated in the design of the study and critical revision of the manuscript for important intellectual content. CCM participated in the design of the study, and is currently responsible for recruitment and blind performance of most measurements. FDF participated in the design of the study and critical revision of the manuscript for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

#### Acknowledgements

The research is being supported by Fundo de Incentivo à Pesquisa, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.

#### Author details

<sup>1</sup>Graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. <sup>2</sup>Graduate Studies Program in Medical Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. <sup>3</sup>Cardiology Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

Received: 17 June 2014 Accepted: 6 January 2015

Published online: 25 April 2015

#### References

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47–112.
2. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006–14.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Tasupineei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441–6.

4. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(8):893–900.
5. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):241–6.
6. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, et al. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174(12):1378–83.
7. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;161(3):306–12.
8. White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013;23:17–22.
9. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, et al. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax.* 2007;62(10):868–72.
10. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation.* 2010;121(14):1598–605.
11. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Bradley TD, Similowski T. Effects of venous compression of the legs on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;175(3):390–3.
12. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, et al. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(9):1062–6.
13. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(3):673–80.
14. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, et al. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens.* 2010;24(8):532–7.
15. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, et al. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest.* 2007;132(2):440–6.
16. Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, et al. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1970–4.
17. Arcand J, Ivanov J, Sasson A, Floras V, Al-Hesayen A, Azevedo ER, et al. A high-sodium diet is associated with acute decompensated heart failure in ambulatory heart failure patients: a prospective follow-up study. *Am J Clin Nutr.* 2011;93(2):332–7.
18. Bibbins-Domingo K, Chertow GM, Coxson PG, Moran A, Lightwood JM, Pletcher MJ, et al. Projected effect of dietary salt reductions on future cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 2010;362(7):590–9.
19. Marín JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169–76.
20. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;181(7):718–26.
21. White DP, Shafazand S. Mandibular advancement device vs. CPAP in the treatment of obstructive sleep apnea: are they equally effective in short term health outcomes? *J Clin Sleep Med.* 2013;9(9):971–2.
22. Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, et al. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep.* 2010;33(10):1396–407.
23. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175–91.
24. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methodol.* 2004;9(4):26.
25. Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials.* 2004;25(2):143–56.
26. De Oliveira AC T, Martinez D, Vasconcelos LF, Goncalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest.* 2009;135(2):330–6.
27. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis—part I: review of principles and methods. *Clin Nutr.* 2004;23(5):1226–43.
28. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, et al. Bioelectrical impedance analysis—part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr.* 2004;23(6):1430–53.
29. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo Jr JL, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206–52.
30. O'Brien E, Mee F, Atkins N, Thomas M. Evaluation of three devices for self-measurement of blood pressure according to the revised British Hypertension Society Protocol: the Omron HEM-705CP, Philips HP5332, and Nisse DS-175. *Blood Press Monit.* 1996;1(1):55–61.
31. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540–5.

**Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:**

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at  
[www.biomedcentral.com/submit](http://www.biomedcentral.com/submit)



## ARTIGO 2

Diuretic or Sodium-Restricted Diet for Obstructive Sleep Apnea:  
A Randomized Clinical Trial

## Diuretic or Sodium-Restricted Diet for Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial

Cintia Zappe Fiori,<sup>\*,§</sup> and Denis Martinez, MD, PhD,<sup>\*,§,¶,‡</sup>, on behalf of the authors.

Brief title: Obstructive Sleep Apnea and Body Fluid-Depletion

\*Graduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil; §Interdisciplinary Sleep Research Laboratory, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS, Brazil;

¶Graduate Studies Program in Medical Sciences, School of Medicine, UFRGS, Brazil;

‡Division of Cardiology, HCPA, Porto Alegre, RS, Brazil.

Reprints requests and correspondence: Denis Martinez, MD, PhD, Division of Cardiology, Interdisciplinary Sleep Research Laboratory - Hospital de Clínicas de Porto Alegre; Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil  
Zipcode: 90035-903 Telephone: +5551-33598289 Fax: +5551-30222282 E-mail:  
dm@ufrgs.br

## ABSTRACT

**BACKGROUND:** The pathogenesis of obstructive sleep apnea (OSA) involves pharyngeal narrowing caused by overnight fluid displacement from the legs to the neck.

**OBJECTIVES:** To determine the effect of interventions that reduced the body fluid content on sleep apnea severity.

**METHODS:** In this placebo-controlled study, men diagnosed with severe obstructive sleep apnea according American Academy of Sleep Medicine clinical criteria were randomized to receive daily diuretic lasilactone (spironolactone 100 mg + furosemide 20 mg) or placebo pill or nutritional counseling to sodium-restricted diet plus placebo pill. The intervention period was one week. All participants underwent out-of-center polysomnographies at baseline and follow-up. The change in apnea-hypopnea index (AHI) was the main outcome.

**RESULTS:** The study included 54 participants with mean age ( $\pm$ SD) of  $45\pm 8.8$  years, body mass index of  $29.9\pm 2.9$  kg/m<sup>2</sup> and AHI of  $49\pm 19$ /hour. From baseline to follow-up, the AHI delta value was  $-11$  (95% confidence interval [CI],  $-15.59$  to  $-5.74$ ) in the diet group,  $-7.33$  (95% CI,  $-13.75$  to  $-0.91$ ) in the diuretic group, and  $0.33$  (95% CI,  $-2.51$  to  $3.17$ ) in the placebo group ( $P = 0.001$  for time  $\times$  group interaction). The reduction in the total body water was  $2.2\pm 2.2$  L in the diuretic group ( $P < 0.001$ ) and  $1.0\pm 1.6$ L in the diet group ( $P = 0.002$ ). Sleepiness and neck circumference reduced only in the diet group ( $P = 0.007$  and  $P < 0.001$  for the interaction, respectively).

**CONCLUSIONS:** Among men with severe OSA, dietary and pharmacological interventions that decrease bodily fluid content reduce the AHI. This trial provides a finding that fluid retention plays a role in apnea pathogenesis.

**ABBREVIATIONS**

OSA = obstructive sleep apnea

AHI = apnea-hypopnea index

BMI = body mass index

## **BACKGROUND**

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease secondary to physiological and anatomical disorders (1). The clinical consequences of OSA are mostly cardiovascular (2). Overnight displacement of fluid from the lower to the upper body is proposed to be a pathogenic mechanism of apnea (3).

Supporting this concept, previous studies demonstrate that recumbence-dependent rostral shift of fluid increases neck fluid volume and circumference (4-6) and OSA severity (7). Moreover, in subjects over 40 years of age, acute saline infusion during stage 2 sleep substantially increases the apnea hypopnea index (AHI) and neck circumference (8). Prior studies also show that using compression to force extracellular fluid out from the legs increases pharyngeal resistance (9,10) and upper airway collapsibility (11), while reducing pharyngeal cross-sectional area (12). Additionally, compression stockings reduce the AHI in people with (11) and without peripheral venous insufficiency (13,14). OSA severity has also been decreased by other methods of avoiding fluid accumulation as diuretic therapy (13-15).

Despite the available evidence, no randomized clinical trial has yet demonstrated that reducing the bodily fluid content changes the AHI. The present study tests the hypothesis that diuretic use or a sodium-restricted diet can decrease OSA severity. For this purpose, we conducted a randomized clinical trial in which men with severe OSA underwent one week of intervention, with AHI as the primary outcome.

## **METHODS**

### **STUDY DESIGN AND SUPERVISION**

This was a three-arm, parallel, placebo-controlled, randomized clinical trial, designed to answer the question of whether two interventions aiming to reduce the bodily fluid content are capable of reducing OSA severity as compared to placebo. Men with severe

OSA received drug, diet, or placebo pill. The placebo and drug interventions were concealed from investigators and patients.

The institutional Ethics Committee approved the study under the number 13-0272. This committee is accredited by the Office of Human Research Protection as an Institutional Review Board (IRB0000921). The protocol was registered at [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) under the number NCT01945801 and has been published previously (16).

## **PARTICIPANTS AND PROTOCOL**

Candidates were drawn from a database of full-night in-laboratory polysomnographies performed at a university-affiliated sleep laboratory. The records were inspected monthly in search for recent cases of OSA that fulfilled the inclusion criteria: men aged 18-60 years with AHI greater than 30 events per hour, predominantly obstructive, and body mass index (BMI) below 35 kg/m<sup>2</sup>. Subjects fulfilling these criteria were interviewed by telephone to evaluate major exclusion criteria: receiving treatment for OSA; use of diuretics or substances with action in the central or peripheral nervous system (such as benzodiazepines, hypnotics, anticonvulsants, antidepressants, appetite suppressants, amphetamines, antiparkinson agents, muscle relaxants, bronchodilators). By phone, the study procedures were explained in summary. Those receptive to volunteering were invited to attend visit 1, in fasting, at the hospital Clinical Research Center for providing written informed consent and starting the protocol. After signing the form, exclusion criteria were reviewed in detail to confirm absence of peripheral venous or lymphatic insufficiency; any cardiac, renal or neurological disease; or physical, mental or social condition impairing the ability to participate in the trial. Next, the randomization sequence was disclosed by the nutritionist as diet plus pill or pill only and she performed baseline bioelectrical impedance and anthropometric measurements. Blood samples were drawn by a staff technician. The procedure for 24-h urine collection and

portable polysomnography were explained in detail by another researcher. The urine container and the sleep monitor were handed to the patient and were returned in the next day, during visit 2. The patients randomized to diet received detailed instructions in visit 1 and were told to start dieting only after further guidance in visit 2. The patients randomized to pill received the flask with pills and instructions on dosage in visit 1 and were told to start taking the pills after further counseling on not altering eating habits in visit 2. The portable polysomnography and the urine container were returned and processed in visit 2. One week later, the patients arrived in fasting for visit 3. Blood sampling, bioelectrical impedance and anthropometric measurements were repeated. The urine container and the sleep monitor were again handed to the patient and were returned in the next day, during visit 4.

## **IN-LABORATORY POLYSOMNOGRAPHY**

For the recruitment of volunteers, we reviewed records of overnight in-laboratory polysomnographies, performed using standard equipment (BrainNet, EMSA, Rio de Janeiro, Brazil). Routinely, patients arrive at the laboratory at 9 PM. The studies start around 11 PM and end around 7 AM. To identify sleep stages, electroencephalogram (F4-A1, O2-A1, and C4-A1), electrooculogram (right and left eyes-A1) and electromyogram (submental electrodes) were recorded. Breathing effort and volume were assessed by inductive plethysmography (QRIP, Braebon, Kanata, Canada) and airflow by a nasal cannula attached to a pressure transducer (Ultima PT2 Dual, Braebon, Kanata, Canada). The oxygen saturation was measured by pulse oximeter (XPOD, Nonin, Plymouth, MN, USA). One electrocardiogram derivation was included.

Respiratory events lasting 10 seconds or longer were scored. OSA was defined by a 90% or greater drop in flow; hypopnea by a 30% or greater drop in flow accompanied by either a 3% or greater oxygen desaturation or an arousal. The AHI was calculated dividing the

total of apneas and hypopneas by the number of hours of sleep. All records were analyzed by trained technicians and reviewed by a sleep medicine specialist.

## **OUT-OF-CENTER POLYSOMNOGRAPHY**

After randomization, patients underwent portable polysomnography twice, before and after the interventions, using the Somnocheck effort, (Weinmann GmbH, Hamburg, Germany), with a SCOPER categorization of  $S_0, C_4, O_{1x}, P_2, E_4, R_2$  (17). This cardiorespiratory monitor was previously validated in our service (18). The subjects were instructed on how to wear the equipment. The unit was adjusted to the subject's chest using a belt. A nasal cannula was placed under the nares to record airflow and snoring. The pulse oximeter recorded both oxygen saturation and heart rate. Body position was detected by the built-in position sensor. After the recording, data were downloaded to a password-protected computer. The records were scored as described above for the in-laboratory polysomnography, remotely by an experienced sleep technician following standard rules.

## **INTERVENTIONS**

The participants were randomized to three arms: placebo, combination of placebo pill and sodium-restricted diet, or an association of spironolactone 100 mg plus furosemide 20 mg (Lasilactone<sup>®</sup>, Sanofi-Aventis). Placebo and active drug pills were identical in appearance, shape, texture, taste, and smell. Volunteers took the pills once daily in the morning during seven days after randomization.

Participants in the sodium-restricted diet group underwent a one-hour or longer consultation and received a four-page handout describing the diet. If necessary, counseling by telephone was available during the week for those patients with difficulties to follow the recommendations. To facilitate adherence, the dietary intervention was initiated only after

confirming that the volunteer would not participate in social events or travels during this week.

Volunteers usually eating lunch in cafeterias or restaurants were instructed to discontinue this practice during the experiment and take lunch from home. In case of doubt, they were encouraged to study the labels and avoid sodium concentrations above 120mg per 100 g or 100 ml. They also could photograph dishes and send via SMS to the nutritionist for on the spot consultation, before eating or buying a food item.

Dietary composition was aligned with standard recommendations (19) aiming an intake of less than 6 g of sodium chloride per day; this equals 2.400 mg of sodium. The participants were instructed to strictly avoid adding salt when cooking, using the saltshaker or salty seasonings, such as soy sauce; eating any industrialized meals. They were counseled to use onions, garlic, herbs, spices, citrus juices, and vinegars to replace salt in adding flavor to foods. The volunteers in the placebo and diuretic arms were instructed to maintain their eating habits during study.

## **OUTCOMES ASSESSMENT**

Outcomes were assessed at baseline and at one week of intervention. The primary outcome was the AHI. Lowest oxygen saturation and excessive daytime sleepiness were considered secondary outcomes.

To attest the physiological impact of the interventions we also analyzed at baseline and at one week of intervention the following variables of interest: anthropometrics, urinary sodium, and total and extracellular water.

## **EXCESSIVE DAYTIME SLEEPINESS**

The volunteers completed the Epworth sleepiness scale to evaluate somnolence (20). The scale encompasses eight monotonous soporific situations, answered by rating the chance of dozing off in each situation from 0 to 3. In the original version of the questionnaire, the patients are instructed to refer to their usual way of life in recent times when answering to the questions. After the interventions, we instructed patients to consider only the last week.

## **BODY COMPOSITION MEASUREMENTS**

The assessment of body composition was performed using a tetrapolar bioelectrical impedance device (Biodynamics, model 450, WA, USA) (21,22). We performed all measurements in the morning, while fasting, after at least four hours without ingesting any liquid, during the same visit scheduled for blood sample collection. The participants were instructed to avoid exercise, not to consume caffeine or alcohol within 1 day of the test. During the measurement, the participants remained in a supine position, with hands and legs parallel to the body. Four electrodes were placed on the right side: one on the hand dorsum, at the middle finger level, one at the wrist joint, one on the dorsal foot, just above the middle toe, and one at the ankle joint. This test records total and extracellular body water.

Body weight was measured within 100 g intervals and height within 0.1 cm using a scale with a stadiometer (model 31, Filizola AS, Sao Paulo, Brazil), with the participants wearing only scrubs. BMI was calculated by dividing weight by height squared. Circumferences were measured with a graduated, non-retracting, flexible measuring tape. Neck circumference was assessed above the thyroid cartilage; waist, at the narrowest point between the lowest rib and the iliac crest; ankle, 1 cm above the medial malleolus.

## **BIOCHEMICAL EVALUATION**

Blood samples were collected after fasting for at least 12 hours. Biochemical analyses were assessed by the following methods: ultrasensitive C-reactive protein by immunoturbidimetric assay using the Architect plus analyzer (ci 4100, Abbott Park, Chicago, IL, USA); high density lipoprotein cholesterol was determined by homogeneous enzymatic colorimetric assay, total cholesterol and triglycerides by enzymatic colorimetric, and glucose by enzymatic UV-hexokinase; Low-density lipoprotein cholesterol was estimated by the Friedewald formula (23); urea by an enzymatic UV test; plasma creatinine by Jaffe method without deproteinization. Endogenous creatinine clearance was calculated from the plasma creatinine with a correction for age, body weight, and sex (24). The creatinine clearance was assessed as a measurement of glomerular filtration rate. The creatinine, creatinine clearance, and urea were assessment of renal function. The tests were performed in a Roche Cobas 6000 analyzer (Roche Diagnostics, Indianapolis, IN, USA). Sodium and potassium dosed by ion-selective electrode.

Urine was collected continuously during 24 hours in a sterile container to assess the following components: sodium and potassium dosed by ion-selective electrode; creatinine by the Jaffe test without deproteinization, and urea by an enzymatic UV test.

## **ADVERSE EVENTS**

The adverse events were investigated at the follow-up interview by open questions. Specific questions were made regarding symptoms potentially related to the diuretics, as dizziness, cramps, dehydration, hypotension, and other general symptoms.

## **RANDOMIZATION AND BLINDING**

An independent researcher who was not involved in the study generated the randomization table at randomization.com. The allocation sequence was created in nine blocks of six.

Capsules indistinguishable from those of the industrialized brand-name diuretic were employed by a pharmacist to manufacture the placebo pills. The three groups received the capsules stored in identical flasks, coded for each subject according with the randomization table.

The researchers involved in the assessment of the outcomes were blind to the group assignment. The nutritionist who delivered the non-blinded diet intervention was unaware of the pills supplied to the remaining groups and was not involved in other steps of the protocol. The out-of-center polysomnography tracings were e-mailed to a third-party certified scorer unaware of the existence of the study.

The blinding of patients was assessed by the Bang's blinding index (25). This index ranges from 1 to -1. Complete lack of blinding results in 1; -1 indicates completely opposite answers regarding treatment type; a perfectly conducted blinding will result in 0. At the end of the trial, the participants answered the question of whether they received an active drug, a placebo or did not identify which type they were taking. Data collectors and health care providers were not tested for blinding. Blinding of the diet intervention was not attempted.

## **SAMPLE SIZE CALCULATION STATISTICAL ANALYSIS**

Sample size calculation was performed for repeated measures, within factors analysis of variance approach (26). Deciding on an expected effect size of 0.25, a power of 90%, an alpha error  $P < 0.05$ , and a correlation between repeated measures of 0.4, in a three-arm design, the required sample size was 18 in each group, totaling 54 individuals.

Data are presented as means and standard deviation in tables and as mean and standard error of mean in the figure. The baseline comparisons and differences at follow-up among groups were performed using one-way ANOVA. Tests for significance of differences within group from baseline to follow-up and interactions among groups were performed using generalized estimating equations, followed by pairwise comparisons between groups with the Bonferroni's correction. The effect size between active treatment and placebo conditions in terms of the pooled standard deviation were assessed by Cohen's d statistic (27). Results with a probability lower than 0.05 of alpha error were considered statistically significant. Most statistical analyses were performed using SPSS software (v. 18, SPSS Inc., Chicago, IL, USA). The Bang's blinding index was calculated using Stata software (v. 11, Stata Corp LP., College Station, TX, USA).

## **RESULTS**

### **STUDY PARTICIPANTS**

Figure 1 shows the participant enrollment and randomization. We inspected data from polysomnographies performed at a university-affiliated sleep clinic from December 2013 to November 2014. After applying exclusion criteria, candidates were contacted by telephone for further screening.

Two volunteers withdrew from the study one day after randomization, one due to an unexpected travel requirement and one due to unwillingness to comply with his assigned sodium-restricted diet. Each volunteer was replaced by the next enrolled participant. A total of 54 participants successfully completed the baseline and follow-up portable polysomnography and visits.

Table 1 shows that participants had characteristics typical of OSA patients, i.e., BMI within obesity limits, some degree of inflammatory activity, fasting glucose and serum

cholesterol in the upper limit, and polysomnographic parameters diagnostic of OSA. These and other characteristics were similarly distributed among experimental groups.

### **APNEA-HYPOPNEA INDEX**

Figure 2 displays the effects of the interventions on the AHI. In the placebo group, the index varied from  $48.90 \pm 16.6$  to  $49.3 \pm 16.5$ . The index decreased from  $48.0 \pm 16.5$  to  $37.3 \pm 12.1$  in the diet group, and from  $50.7 \pm 23.1$  to  $43.4 \pm 25.6$  in the diuretic group. One-way ANOVA showed significant differences among groups ( $P = 0.013$ ). Bonferroni's test, the difference was only significant for the diet versus placebo comparison. The general estimating equation model showed that the time  $\times$  group interaction was significant ( $P < 0.001$ ). When compared to the placebo group, the effect size measured by Cohen's  $d$  was  $-1.26$  in the sodium-restricted diet group and  $-0.71$  in the diuretic group.

### **SECONDARY OUTCOMES**

Table 2 presents the secondary outcomes and variables of interest. Only the diet group showed reduction in neck circumference and subjective sleepiness. The 24-hour urinary sodium excretion reduced 35 mEq/L (2.1 g of salt) in the diuretic group, 117 mEq/L (7.0 g of salt) in the diet group, and 18 mEq/L (1.1 g of salt) in the placebo group. The time  $\times$  group interaction was significant. Total body water loss was 2.2 liters in the diuretic group, and 1 liter in the diet group. In the placebo group, water content increased by 0.4 liters. The time  $\times$  group interaction was significant.

## **BLINDING**

The blinding questionnaire was completed by 51 participants. Among the participants receiving the placebo pill (the placebo and diet groups), 79% answered “don’t know,” 12% guessed the opposite treatment (active drug), and 9% guessed correctly. In the diuretic group, 67% answered “don’t know,” 22% guessed the opposite treatment (placebo pill), and 11% guessed correctly. The Bang’s blinding index was 0.03 (95% CI, -0.10 to 0.16; P = 0.35) in the placebo pill groups, and 0.11 (95% CI, -0.11 to 0.33; P = 0.20) in the drug group. These results indicated that participants were unaware of the assigned pill treatment.

## **ADVERSE EVENTS**

Adverse events were infrequent and not serious. One patient in the placebo group complained of headache. Polyuria was reported by one patient in the diet group, and four in the diuretic group. Additionally, among the participants treated with diuretic, three complained of nocturia and one from malaise.

## **DISCUSSION**

Our present findings show that two interventions aiming to reduce bodily salt and water content diminished the AHI among male patients diagnosed with severe OSA. These results from a randomized clinical trial corroborate the previous findings of non-randomized observational studies. The placebo arm of our study showed only minimal changes in the AHI, supporting the reproducibility of the polysomnography. As the observed effect was greater with the sodium-restricted diet than with diuretics, we can exclude the possibility of putative specific or pleiotropic effects of furosemide and spironolactone on neural or humoral mechanisms of OSA.

The results obtained regarding the variables of interest were mostly those predicted by the intervention type. Both diuretic and diet groups showed total body water reduction from baseline to follow-up, while 24-h urinary sodium was reduced only with the sodium-restricted diet. While neck circumference was expected to be reduced equally in both intervention groups, this change was only observed with sodium restriction. Together, our findings validate the ‘hydraulic’ hypothesis, i.e., that excess fluid influence OSA severity (28). We further detected significant and pathophysiologically meaningful changes in several potential mediators and consequences of these interventions. However, our present study was not designed to address outcomes other than the effect on AHI.

Our results indicate that the AHI was reduced by 14% with diuretics, and by 22% with diet. Similarly, a study of patients with uncontrolled hypertension reported that intensified diuretic therapy reduces the AHI by 16% (15). Moreover, in cases of diastolic heart failure, the same diuretics used here reduce the AHI by 25% and increase the pharyngeal caliber of patients with severe OSA (13). However, in contrast with our results, a non-randomized study in patients with resistant hypertension showed that spironolactone reduced the AHI by approximately 50%, producing an effect size of 1.2 (14).

A daily intake of more than 2.4 g of sodium (6 g of sodium chloride) predicts moderate to severe sleep apnea (29). Our present investigation is the first interventional study to address whether a sodium-restricted diet reduces OSA severity.

The sample was composed exclusively of men, a choice made beforehand, based on the report by Su et al. (30), which described no change in the pharyngeal collapsibility of women acutely subjected to positive pressure on the legs. Furthermore, hormonal cycle of women could influence fluid retention and apnea severity.

It was beyond the scope of the present study to test the therapeutic effectiveness or clinical relevance of long-term diuretic and diet interventions for OSA. The one-week

duration was selected as an intervention time that was long enough to promote physiological change regarding the balance of sodium and water. In clinical practice, it is difficult to implement chronic diuretic use and, especially, low-sodium diets. Moreover, it is uncertain whether the presently observed effects can be sustained for longer periods after the full activation of hydroelectrolytic homeostatic mechanisms. Future studies should investigate the long-term application of approaches with lower diuretic doses or of diets less restricted in sodium. Clinical trials with large samples and long-term follow-up will be necessary to clarify the role and viability of altering fluid retention for OSA therapy.

In conclusion, interventions to reduce bodily fluid content promoted significant decrease of apnea frequency. These findings of a randomized clinical trial add evidence to the concept of a causal role of rostral fluid displacement in apnea.

## **PERSPECTIVES**

**COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE:** It has been hypothesized that overnight fluid displacement from the legs to the neck may play a role in the pathogenesis of OSA. Nonetheless the evidences are indirect and do not rule out confounding. This trial shows that a diet restricted in sodium and diuretics decreased the AHI by 22% and 14% respectively.

**TRANSLATIONAL OUTLOOK:** The long term effectiveness of these interventions should be evaluated in further studies. If confirmed, low salt diet and diuretics may be preferential interventions in patients with OSA, particularly if hypertensive.

**ACKNOWLEDGEMENTS:** C.Z.F., D.M., and F.D.F. are recipients of merit based grants from the National Research Council (CNPq). The study was performed at the public hospital research facilities and funded by the institutional Research Incentive Fund. We thank all the staff of the Clinical Research Center directed by Prof. Eduardo Passos; and Caren Costa for scoring the portable polysomnographies; Maria do Carmo Lenz for revising and interpreting the in-center and out-of-center sleep studies; All volunteers were extremely cooperative and friendly making our work easy and pleasant; for this we give them our best thanks.

<b>Characteristic</b>	<b>Sodium-restricted diet n = 18</b>	<b>Diuretic n = 18</b>	<b>Placebo n = 18</b>
Age – yrs	45±8.3	43±11	47±7.4
Weight – kg	93±11	91±13	89±10
Body mass index – kg/m <sup>2</sup>	31±3.3	30±2.9	29±2.6
Waist circumference – cm	101±7.3	100±8.4	101±6.7
Office blood pressure – mmHg			
Systolic	127±11	124±8.5	122±6.6
Diastolic	85±11	85±8.0	84±7.1
<b>Biochemical analysis</b>			
Ultrasensitive C-reactive protein – mg/dL	2.0±1.6	3.3±3.5	2.8±3.2
Creatinine – mg/dL	1.0±0.1	1.0±0.1	0.9±0.3
Creatinine clearance – mL/min	122±25	123±15	140±60
Urea – mg/dL	37±9.0	32±8.4	29±7.9
Sodium – mEq/L	142±10	141±6.2	136±17
Potassium – mEq/L	4.5±0.4	4.5±0.3	4.2±0.4
Cholesterol – mg/dL			
Total	204±22	195±33	207±38
High density lipoprotein	39±6.4	38±5.4	42±6.8
Low density lipoprotein	136±22	127±23	131±35
Triglycerides – mg/dL	147±55	150±59	170±92
Fasting glucose – mg/dL	95±8.5	105±24	105±35
<b>Urinary analysis</b>			
Creatinine – mg/24h	1948±348	1721±357	1710±345
Sodium – mEq/24h	226±98	199±67	188±63
Potassium – mEq/L	54±15	55±17	66±21
Urea– g/24h	30±8.0	26±7.5	27±7.0
<b>Polysomnography pre-enrollment at sleep clinic</b>			
AHI – events/h	49±19	48±20	44±11

Respiratory disturbance index – events/h §	51±19	50±19	46±11
Total sleep time – min	417±48	383±44	390±47
Rapid eye movement stage – %	14±4.9	13±5.7	14±4.8
Non-rapid eye movement stage 1 – %	6.9±2.7	6.1±2.7	6.1±2.9
Non-rapid eye movement stage 2 – %	59±12	62±14	63±10
Non-rapid eye movement stage 3 – %	11±8.6	11±9.1	11±8.6
Sleep efficiency – %	87±7.6	87±8.5	87±10
Mean SpO <sub>2</sub> – %	93±1.3	93±3.4	93±1.5
Minimum SpO <sub>2</sub> – %	77±7.3	76±11	77±5.3

\*Plus-minus values are means ±SD.

**Table 2. Outcome Measures of the Study Participants\***

<b>Outcome</b>	<b>Baseline</b>	<b>Follow-up</b>	<b>Delta</b>	<b>P Delta Treatment vs. Placebo</b>	<b>P Interaction</b>	<b>Effect size Treatment vs. placebo</b>
<b>Out-of-center Polysomnography</b>						
<b>Minimum SpO2 – %</b>						
Placebo	77.5±7.1	78.3±6.6	0.8±7.5	-		-
Diet	77.9±7.8	79.4±8.8	1.5±5.2	1.0	0.6	0.11
Diuretic	76±11.3	75.9±9.89	-0.1±5.5	1.0		0.14
<b>Epworth Sleepiness Scale</b>						
Placebo	10.7±5.4	10.1±5.6	-0.6±1.4	-		-
Diet	11.6±4.8	9.3±4.9	-2.3±2.1	0.009	0.007	0.97
Diuretic	13.2±5.3	12.7±4.7	-0.5±1.9	1.0		0.06
<b>Circumferences – cm</b>						
<b>Neck</b>						
Placebo	42.9±2.2	42.8±0.5	-0.1±0.9	-		-
Diet	43.3±2.5	42.1±0.5	-1.2±0.9	0.01	<0.001	1.22
Diuretic	42.3±2.9	42.4±0.6	0.1±1.4	1.0		0.17
<b>Ankle</b>						
Placebo	24.3±1.3	24.1±1.3	-0.2±0.9	-		-
Diet	24.9±2.1	24.5±2.1	-0.4±1.0	1.0	0.7	0.21
Diuretic	23.7±2.6	23.8±1.9	0.1±1.7	1.0		0.23
<b>Urinary sodium – mEq/24h</b>						
Placebo	188±63	169±66	19±74	-		-
Diet	226±98	109±69	-117±116	0.005	0.006	1.03
Diuretic	199±67	164±70	-35±93	1.0		0.19
<b>Total body water – L</b>						
Placebo	48.6±5.2	49.0±5.6	0.4±2.0	-		-
Diet	50.3±5.3	49.3±5.7	-1.0±1.6	0.002		1.28
Diuretic	49.9±7.5	47.7±6.94	-2.2±2.2	<0.001	< 0.001	1.63
<b>Extracellular water – L</b>						
Placebo	19.9±2.2	20.0±2.3	0.1±0.4	-		-
Diet	20.3±2.5	19.7±2.4	-0.6±0.9	0.02	< 0.001	1.15
Diuretic	20.2±3.3	18.6±3.3	-1.7±1.2	< 0.001		2.09

\*Plus-minus values are means ±SD.

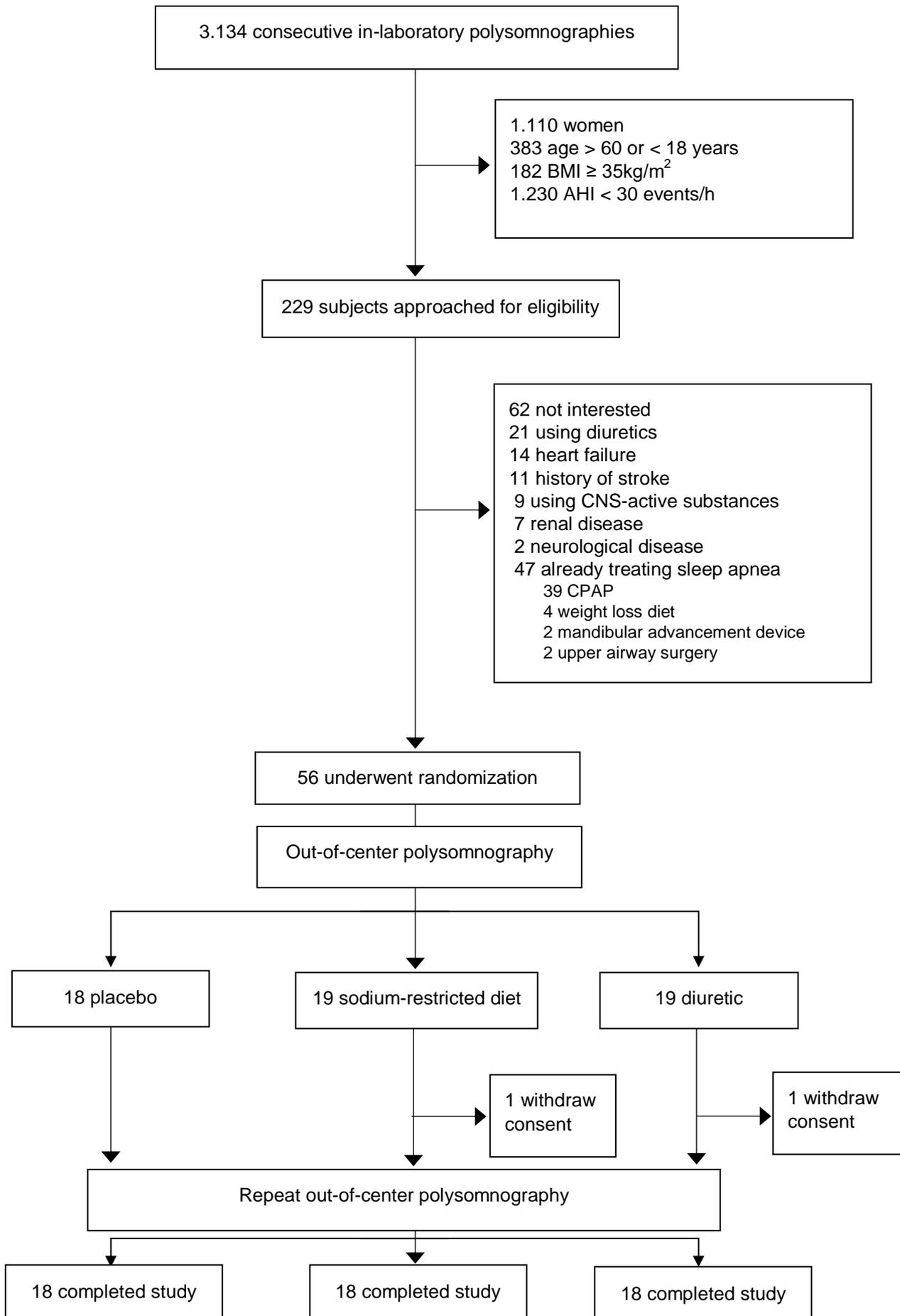


Figure 1 – Screening, randomization, and follow-up of study participants.

AHI denotes apnea-hypopnea index; BMI, body mass index; CPAP, continuous positive airway pressure.

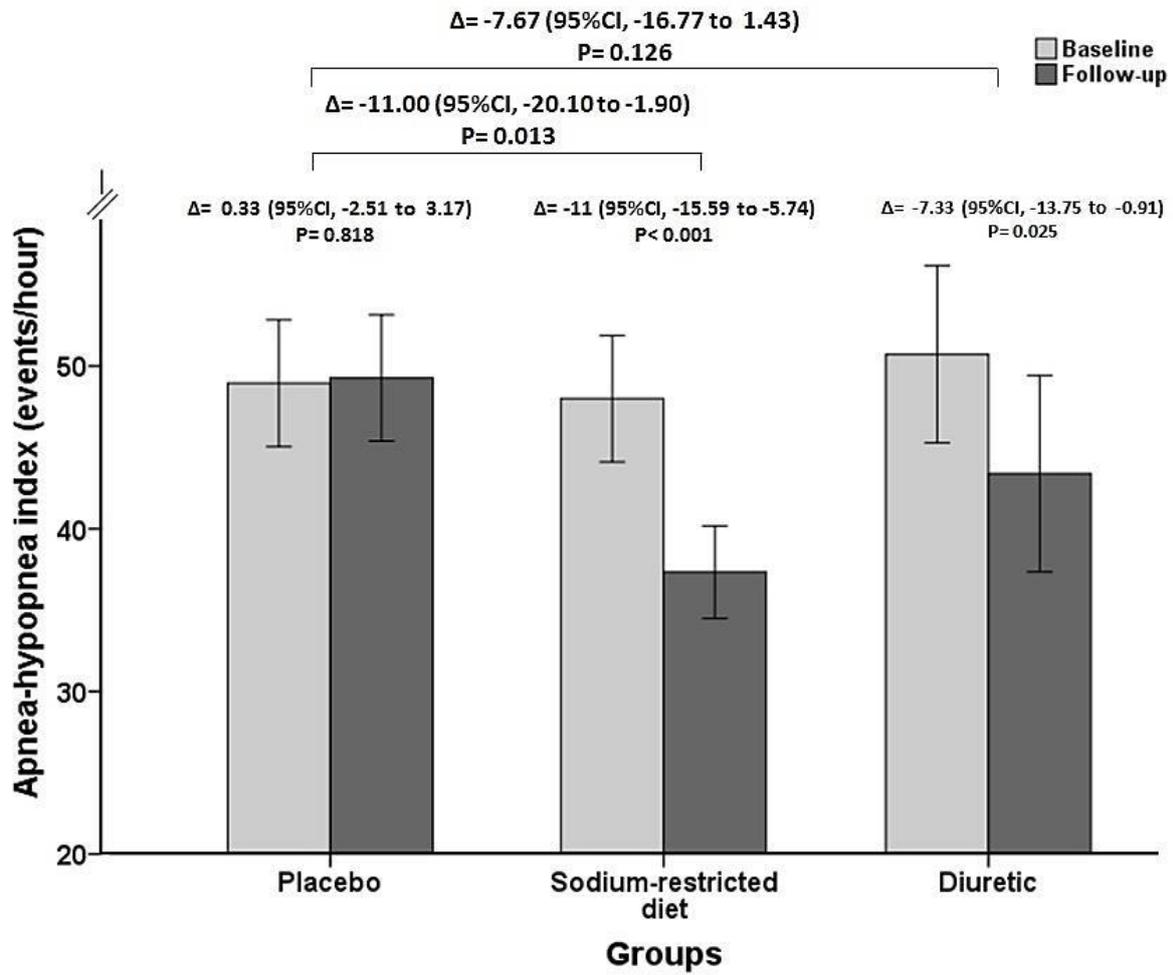


Figure 2 – AHI at baseline and at one week. CI = confidence interval. The confidence intervals for changes are derived from the Bonferroni's post-hoc test.

## REFERENCES

---

1. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
2. Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnoea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart*. 2015;101(16):1261-2.
3. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010;121:1598–1605.
4. Yadollahi A, Singh B, Bradley TD. Investigating the Dynamics of Supine Fluid Redistribution Within Multiple Body Segments Between Men and Women. *Ann Biomed Eng* 2015;43:2131-42.
5. Vena D, Yadollahi A, Bradley TD. Modelling fluid accumulation in the neck using simple baseline fluid metrics: implications for sleep apnea. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2014;2014:266-9.
6. Yadollahi A, Rudzicz F, Mahallati S, Coimbra M, Bradley TD. Acoustic estimation of neck fluid volume. *Ann Biomed Eng* 2014;42:2132-42.
7. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179:241–6.
8. Yadollahi A, Gabriel JM, White LH, Taranto Montemurro L, Kasai T, Bradley TD. A randomized, double crossover study to investigate the influence of saline infusion on sleep apnea severity in men. *Sleep* 2014;37:1699-705.
9. White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2013;23:17-22.
10. Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174:1378–83.
11. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;161:306–12.

- 
12. Redolfi S, Arnulf I, Pottier M, Lajou J, Koskas I, Bradley TD, Similowski T. Attenuation of obstructive sleep apnea by compression stockings in subjects with venous insufficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1062-6.
  13. Bucca CB, Brussino L, Battisti A, Mutani R, Rolla G, Mangiardi L, Cicolin A. Diuretics in obstructive sleep apnea with diastolic heart failure. *Chest* 2007;132:440–6.
  14. Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens* 2010;24:532-7.
  15. Kasai T, Bradley TD, Friedman O, Logan AG. Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 2014;32:673-80.
  16. Fiori CZ, Martinez D, Gonçalves SC, Montanari CC, Fuchs FD. Effect of diuretics and sodium-restricted diet on sleep apnea severity: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* 2015;16:188.
  17. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med* 2011;7:531-48.
  18. Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009;135:330–6.
  19. Krauss RM, Eckel RH, Howard B, Appel LJ, Daniels SR, Deckelbaum RJ, Erdman JW Jr, Kris-Etherton P, Goldberg IJ, Kotchen TA, Lichtenstein AH, Mitch WE, Mullis R, Robinson K, Wylie-Rosett J, St Jeor S, Suttie J, Tribble DL, Bazzarre TL. AHA Dietary Guidelines: revision 2000: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000;102:2284-99.
  20. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
  21. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, Heitmann BL, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, Schols AM, Pichard C. Composition of the ESPEN Working Group. Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clin Nutr* 2004;23:1226-43.
  22. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Manuel Gómez J, Lilienthal Heitmann B, Kent-Smith L, Melchior JC, Pirlich M, Scharfetter H, M W J Schols A, Pichard

---

C; ESPEN. Bioelectrical impedance analysis-part II: utilization in clinical practice. *Clin Nutr* 2004;23:1430-53.

23. Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low density lipoproteins cholesterol in plasma without use of the ultracentrifuge. *Clin Chem* 1972;18:499-502

24. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976;16:31-41.

25. Bang H, Ni L, Davis CE. Assessment of blinding in clinical trials. *Control Clin Trials* 2004;25:143-56.

26. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G\*Power 3: a flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods* 2007;39:175-91.

27. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd ed. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.

28. White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens* 2015;29:342-50.

29. Kasai T, Arcand J, Allard JP, Mak S, Azevedo ER, Newton GE, Bradley TD. Relationship between sodium intake and sleep apnea in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:1970-4.

30. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Yau B, Lam J, Bradley TD. Difference in upper airway collapsibility during wakefulness between men and women in response to lower-body positive pressure. *Clin Sci (Lond)* 2009;116:713-20.