

**UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO**  
**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA REABILITAÇÃO**

**ANDERSON SOARES SILVA**

**ANÁLISE DA COLAPSABILIDADE DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES EM  
PACIENTES COM DOENÇA RENAL EM HEMODIÁLISE.**

**ANALYSIS OF COLAPSABILITY OF THE HIGHER AIRWAYS IN PATIENTS  
WITH RENAL DISEASE IN HEMODIALYSIS.**

**São Paulo, SP.**

**2017**

**ANDERSON SOARES SILVA**

**ANÁLISE DA COLAPSABILIDADE DAS VIAS AÉREAS SUPERIORES EM  
PACIENTES COM DOENÇA RENAL EM HEMODIÁLISE.**

**Dissertação apresentada à  
Universidade Nove de Julho  
para obtenção do título de Mestre em  
Ciências da Reabilitação**

**Orientadora: Profa. Dra. Claudia Santos Oliveira**

**São Paulo, SP.**

**2017**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Anderson Soares

Análise da colapsabilidade das vias aéreas superiores em pacientes com doença renal em estágio terminal. / Anderson Soares Silva. – São Paulo, SP. 2017.

Orientadora: Profa. Dra. Cláudia Santos Oliveira.

Dissertação (Mestrado) – Universidade Nove de Julho.

I. Doença renal crônica II. Diálise III. Sono IV. Função pulmonar, V.

Poligrafia

VI. Via aérea superior.

São Paulo, 27 de outubro de 2017.

**TERMO DE APROVAÇÃO**

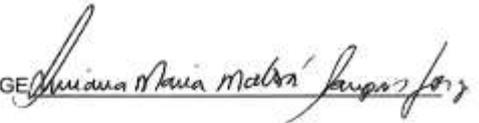
Aluno (a): Anderson Soares Silva

Título da Dissertação: "Análise da colapsabilidade das vias aéreas superiores em pacientes com doença renal em hemodiálise"

Presidente: PROFª. DRª. CLAUDIA SANTOS OLIVEIRA



Membro: PROFª. DRª. LUCIANA MARIA MALOSA SAMPAIO JORGE



Membro: PROFª. DRª. VERA LUCIA DOS SANTOS ALVES



## DEDICATÓRIA

*À Deus, por sempre estar presente em minha vida dando-me a coragem necessária para seguir em frente.*

## AGRADECIMENTOS

Agradeço ao meu pai Aécio, e a minha mãe Mônica por presença constante em minha vida, por apoiarem meus sonhos, por me darem amor e por tudo o que deixaram de fazer, para que eu pudesse chegar onde estou hoje.

À minha irmã Alyne, por me ajudar em grandes tarefas, sem medir esforços, sempre mostrando de forma peculiar seu amor pelos irmãos. Aprendo muito com você!

À minha irmã Alyce por me ajudar a levar a vida de forma mais leve, por me fazer enxergar alternativas mais tranquilas, mesmo sem dizer uma só palavra.

À minha parceira e agora esposa Jéssica, pela persistência e perseverança, por todo o amor e carinho que sempre dedicou a mim, sem você tudo é mais difícil.

Ao Léo um companheiro inseparável, que trouxe muita alegria nos últimos anos.

Ao professor Luis Vicente por me aceitar em seu grupo de pesquisa, por acreditar, pelo tempo empenhado, pela paciência e por me ensinar e orientar de forma única, tornando-se um espelho!

À professora Cláudia por aceitar sem hesitação o desafio de continuar com minha orientação.

À todos os colegas do Laboratório do sono, onde pude aprender muito com cada um.

À Universidade Nove de Julho, por me mostrar que os esforços são recompensados.

***Muito obrigado à todos!***

## RESUMO

Introdução: Atualmente, a doença renal em estágio terminal (DRET) é um dos mais sérios problemas de saúde pública, tornando-se uma epidemia global. Sabe-se também que a quantidade de deslocamento do fluido rostral durante a noite, proveniente dos membros inferiores, está relacionada ao aumento da circunferência do pescoço e a gravidade da apnéia obstrutiva do sono (AOS) em pacientes com doença renal em estágio final. Método: Foi proposto um estudo clínico transversal com o objetivo de verificar o grau de colapsabilidade da via aérea superior em pacientes com DRET. Foi realizado o teste da pressão expiratória negativa (NEP) e a poligrafia basal noturna domiciliar antes e após a sessão de hemodiálise. Resultados: Houve diferença significativa em pré e pós hemodiálise nas variáveis índice de apneia / hipopneia, circunferência de pescoço, circunferência de cintura, porcentagem de fluxo exalada no momento de 0,2 segundos ( $V_{0,2}$ ) sentado e deitado. O  $V_{0,2}$  sentado pré hemodiálise apresentou correlação com o IAH pré ( $p=0,047$ ;  $r=-0,953$ ) e pós hemodiálise ( $p=0,010$ ;  $r=-0,990$ ). Além disso, o  $V_{0,2}$  pós hemodiálise apresentou correlação com IAH pós hemodiálise ( $p=0,029$ ;  $r=-0,971$ ). Discussão: O teste da NEP foi promissor para o uso clínico, uma vez que ele possui uma aplicação rápida e apresenta informações relevantes para o colapso da via aérea dos pacientes com suspeita de AOS.

**Palavras-chaves:** Doença renal em estágio terminal, diálise, sono, função pulmonar, poligrafia, via aérea superior.

#### **ABSTRACT**

Introduction: Currently, end stage renal disease (ESRD) is one of the most serious public health problems, becoming a global epidemic. It is also known that the amount of nocturnal rostral fluid displacement from the lower limbs is related to increased neck circumference and the severity of obstructive sleep apnea (OSA) in patients with end-stage renal disease. Method: A cross-sectional study was carried out to verify the degree of upper airway collapsibility in patients with ESRD. Negative expiratory pressure and baseline nocturnal polygraphy will be performed before and after the hemodialysis session. Results: There was a significant difference in pre and post hemodialysis in the various apnea / hypopnea index, neck circumference, waist circumference, percentage of exhaled flow at the time of 0.2 seconds (V0.2) sitting and lying down. The V0.2 sitting pre-hemodialysis presented a correlation with the pre-AHI ( $p = 0.047$ ,  $r = -0.953$ ) and post hemodialysis ( $p = 0.010$ ;  $r = -0.990$ ). In addition, V0.2 after hemodialysis showed a correlation with AHI after hemodialysis ( $p = 0.029$ ;  $r = -0.971$ ). Discussion: The NEP test was promising for clinical use, since it has a rapid application and presents information relevant to the collapse of the airway of patients with suspected OSA.

**Key words:** End stage renal disease, dialysis, sleep, pulmonary function, polygraphy, upper airway.

## LISTA DE TABELAS E QUADROS

<b>Tabela 1.</b> Estudos sobre o teste de NEP em pacientes com OSA.....	<b>39</b>
<b>Tabela 2.</b> Classificação STARD dos estudos selecionados.....	<b>44</b>
<b>Tabela 3.</b> Dados demográficos e espirométricos.....	<b>52</b>
<b>Tabela 4.</b> Dados antropométricos, variáveis do sono e do teste de pressão negativa expiratória.....	<b>53</b>

## **LISTA DE FIGURAS**

<b>Figura 1:</b> Fluxograma do estudo.....	<b>16</b>
<b>Figura 2:</b> Configuração de pressão negativa expiratória com aplicação nasal.....	<b>20</b>
<b>Figura 3:</b> Configuração de pressão negativa expiratória com aplicação nasal.....	<b>36</b>
<b>Figura 4.</b> Processo de seleção para estudos incluídos nesta revisão sistemática.....	<b>39</b>
<b>Figura 5.</b> Correlação entre VO <sub>2</sub> sentado pré hemodiálise com o IAHH pré e pós hemodiálise e o VO <sub>2</sub> pós hemodiálise com IAHH pós hemodiálise.....	<b>54</b>

### **LISTA DE ABREVIATURAS**

ACS – Apneia Central do Sono

AOS – Apneia Obstrutiva do Sono

AS - Apnéia do Sono

DRC – Doença Renal Crônica  
DRS – Distúrbios respiratórios do sono  
DRT – Doença Renal Terminal  
ES – Eficiência do sono  
ESE – Escala de Sonolência de Epworth  
HD – Hemodiálise  
IAH – Índice de apneia-hipopneia  
IDO – Índice de dessaturação de oxigênio  
IMC – Índice de Massa Corporal  
IPR – Índice de Perturbação Respiratória  
IQV – Índice de Qualidade de Vida  
MMII – Membros inferiores  
MPP – Movimentos periódicos de perna  
NEP – Pressão Negativa Expiratória  
PNE – Pressão Negativa Expiratória  
PSG – Polissonografia Basal Noturna  
SED – Sonolência Excessiva Diurna  
SPI – Síndrome de Pernas Inquietas  
TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido  
TFG – Taxa de Filtração Glomerular  
TTS - Tempo Total de Sono  
VAS – Vias Aéreas Superiores

## **1. CONTEXTUALIZAÇÃO**

A doença renal em estágio terminal (DRET) é um dos mais graves problemas de saúde pública. Levantamentos epidemiológicos atuais sugerem que aproximadamente um milhão de pessoas com DRET realizam terapia de

reposição em todo o mundo. O aumento de sua prevalência em países desenvolvidos e em desenvolvimento levou a uma epidemia global. Uma grande parte desta epidemia pode ser explicada pelo aumento do número de casos de diabetes mellitus, hipertensão e o aumento da expectativa de vida.<sup>1</sup>

A doença renal crônica (DRC) é definida como a presença de alterações nos rins ou na função renal por mais de três meses, independentemente do diagnóstico. O estágio avançado da doença é conhecido como DRET ou doença renal em estágio final, com perda progressiva e irreversível da função renal.<sup>2</sup>

A DRC é classificada com base na taxa de filtração glomerular (TFG), tal como recomendado pela Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - Kidney Foundation (EUA), que constitui a base para a gestão da doença. A DRC é classificada em cinco fases: fase 1, alteração dos rins com normal ou aumentada TFG  $\geq 90$  mL/min; fase 2, alteração dos rins, com discreta redução da taxa de filtração glomerular de 60-89 mL/min; estágio 3, redução moderada da TFG de 30 a 59 mL/min; estágio 4, redução grave da TFG de 15 a 29 mL/min e estágio 5, insuficiência renal com TFG  $<15$  mL/min. A evidência de alterações nos rins por  $\geq 3$  meses é necessária para o diagnóstico de fase 1 e 2 DRC, que se manifesta por alterações patológicas nos rins ou composição de urina anormal (como hematúria ou proteinúria) ou anormalidades em exames de imagens.

A prevalência de distúrbios do sono em pacientes com DRET é de 40% a 80% mais elevado do que os da população em geral.<sup>4</sup> As comorbidades mais frequentes incluem diabetes mellitus tipo 2,<sup>1</sup> movimentos periódicos das pernas durante o sono,<sup>4</sup> apneia obstrutiva do sono (AOS) associada a hipoxemia noturna,<sup>5</sup> dislipidemia, doença coronariana, insuficiência cardíaca,<sup>6,7</sup> hipertensão

arterial sistêmica<sup>8,9</sup> e distúrbios respiratórios, estresse, depressão e ansiedade.<sup>10-15</sup>

A AOS é uma doença respiratória caracterizada pelo colapso das vias aéreas superiores durante o sono, em indivíduos predispostos. A AOS é a terceira doença respiratória mais importante e difundida, que afeta 3% a 7% da população masculina e 2% a 5% da população de mulheres entre os 40 e os 65 anos de idade no mundo ocidental.<sup>16</sup> No Brasil, a prevalência de AOS é ainda maior em 24,8% nos homens e 9,6% nas mulheres, segundo um recente estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo.<sup>17</sup>

Em pacientes renais crônicos, a presença de distúrbios respiratórios do sono pode estar associada ao aumento da pressão arterial e hipertrofia de ventrículo esquerdo. Alguns autores também atribuem a alta incidência de AOS nessa população, à instabilidade do sistema respiratório, decorrente de um controle urêmico limitado.<sup>18,19</sup>

Outro fator importante, que vem sendo investigado recentemente é que a AOS apresenta uma maior prevalência em pacientes edemaciados, como indivíduos com insuficiência cardíaca e em estágio final de doença renal, quando comparados a população em geral.

Dessa forma, o líquido acumulado nos membros inferiores durante o dia pode migrar para a região do tórax e do pescoço quando em decúbito durante o sono. Portanto, a retenção de líquido pode aumentar o risco de desenvolver a AOS.<sup>20,21</sup>

Além disso, foi evidenciado em indivíduos saudáveis, não obesos, que a quantidade de líquido que migra dos membros inferiores, quando o indivíduo

assume a postura de decúbito, está diretamente associada ao aumento da circunferência do pescoço, mesmo que o indivíduo não se apresente edemaciado. O deslocamento dos fluidos dos membros inferiores para a porção superior do tórax pode causar distensão de grandes veias do pescoço e/ou edema de tecidos moles perifaringeais, predispondo a obstrução de vias aéreas superiores.<sup>22</sup>

O aumento do grau de colapsabilidade das vias aéreas superiores é uma característica comum observada em pacientes com AOS, predispondo a uma obstrução de vias aéreas superiores durante o sono.<sup>23</sup> Dessa forma, pacientes com DRET, com insuficiência cardíaca e hipertensão apresentam uma maior predisposição à obstrução de vias aéreas superiores.<sup>20</sup>

É mostrado na literatura que quanto maior o grau de AOS maior é a porcentagem de colapsabilidade das VAS. A colapsabilidade das VAS é avaliada através da verificação da queda de fluxo expiratório imediatamente em 0,2 segundos após a administração da pressão negativa expiratória, comumente denominada de V0.2s. Estes valores são expressos como uma porcentagem da média do volume inspiratório de três respirações anteriores da PNE.<sup>23</sup>

A prevalência da DRET vem crescendo em todo o mundo e conseqüentemente as suas comorbidades. A AOS é muito comum na população em geral, porém é prevalente em pacientes renais crônicos. Suas principais conseqüências são o aumento do risco de acidentes de trabalho e de trânsito devido à sonolência excessiva diurna causada pela fragmentação do sono e o risco de doenças cardiovasculares, devido à hipóxia repetitiva, a ativação do sistema nervoso simpático e inflamação sistêmica.<sup>1</sup>

Em contraste, a apneia do sono central (ACS) é menos frequente na população em geral. Embora a sua patogênese seja multifatorial, a prevalência de ambas AOS e ACS é maior em pacientes que apresentam retenção de fluidos corporais, especialmente a insuficiência cardíaca, onde estas patologias estão associadas a um aumento do risco de mortalidade.

Este quadro clínico sugere que a retenção de fluidos pode contribuir para a patogênese da AOS e ACS. Durante o dia, por estarmos geralmente em pé ou sentados, os fluidos corporais acumulam-se nos espaços intravasculares e intersticiais dos membros inferiores devido a ação da gravidade e ao deitar-se durante a noite, esta coluna de líquido se redistribui novamente devido à gravidade e a nova postura. Parte deste volume acumula-se nas vias aéreas superiores, aumentando a pressão extraluminal dos tecidos moles nas vias aéreas superiores, conseqüentemente predispondo o seu colapso durante o sono.

Em pacientes com insuficiência cardíaca, o aumento do volume de líquido no tórax durante a noite irá produzir um edema pulmonar, provocando a hiperventilação e hipocapnia, levando a  $\text{PaCO}_2$  abaixo do limiar apneico, causando a ACS.

Nossa hipótese é que o ganho de peso devido à sobrecarga de volume observada no período interdialítico, irá exercer uma influência negativa no grau de colapsabilidade das vias aéreas superiores predispondo à AOS em pacientes renais crônicos.

## **2. Objetivos**

### **2.1. Objetivos Gerais**

- Verificar o grau de colapsabilidade da via aérea superior através do teste de pressão negativa expiratória em pacientes com doença renal em estágio terminal.
- Realizar o estudo do sono através da poligrafia basal noturna domiciliar em pacientes com doença renal em estágio terminal.

## **3. Método**

### **3.1. Delineamento do estudo**

Foi realizado um estudo transversal com o envolvimento do Laboratório de Sono do Programa de Mestrado e Doutorado em Ciências da Reabilitação da Universidade Nove de Julho – UNINOVE e do Centro de hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

### **3.2. Aspectos Éticos e Legais**

O estudo será conduzido de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque em 1961 (tal como revista em Hong Kong, em 1989, e de Edimburgo, na Escócia, em 2000) e está em conformidade com as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde brasileiro, instituída em dezembro de

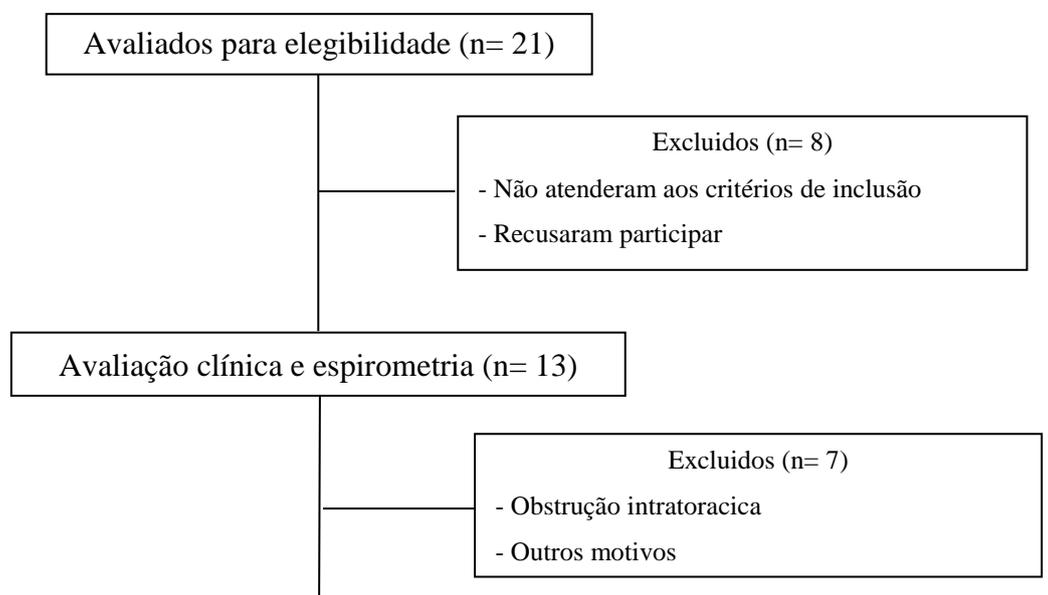
2012. Este protocolo recebeu a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Nove de Julho (Brasil), sob processo n.º. 368856/2010 e está registrado junto a Organização Mundial da Saúde sob o número Universal Trial Number (UTN) U1111-1127-9390 e no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (Rebec RBR-7YHR4W).

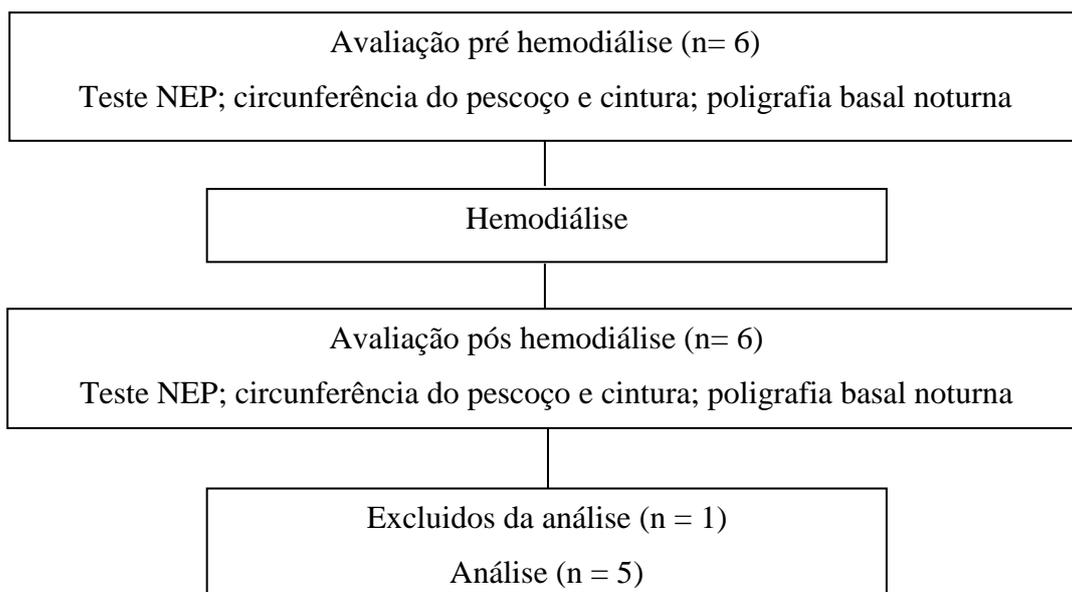
Todos os participantes deverão assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, sendo permitido o afastamento a qualquer tempo sem qualquer ônus. Todos os procedimentos do estudo serão confidenciais.

### 3.3. Sujeitos e Recrutamento

Os participantes serão convidados do Centro de hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP, Brasil) e instruídos a realizar o exame de poligrafia basal noturna em suas respectivas residências.

Os pacientes foram recrutados consecutivamente e selecionados pela elegibilidade de acordo com a figura 1.





**Figura 1:** Fluxograma do estudo.

Legenda: NEP = teste de pressão expiratória negativa

### 3.4. Critérios de Inclusão

Pacientes com idade entre 18 e 70 anos; de ambos os sexos; com insuficiência renal em estágio terminal; candidatos ao transplante renal com indicação de hemodiálise; nível cognitivo suficiente para entender os procedimentos; e concordância em participar do estudo assinando o TCLE.

### 3.5. Critérios de Exclusão

Presença de obstrução intratorácica; alterações craniofaciais; doença maligna ativa; uso abusivo de álcool e ou drogas ilícitas; demência; e tratamento de doenças psiquiátricas que conduzem a uma incapacidade de fornecer consentimento informado.

### 3.6. Cálculo Amostral

Não foi feito o cálculo amostral por se tratar de um estudo descritivo e por não ter sido encontrado na literatura um estudo que tenha avaliado a variação dos valores do teste da pressão expiratória negativa (PNE), pré e pós intervenção ou tampouco ser definido na literatura a variabilidade do teste.

### **3.7. Avaliações**

O protocolo de avaliação incluiu o peso corporal (kg), altura (cm), índice de massa corporal (IMC), calculado por meio da fórmula peso/estatura<sup>2</sup>; <sup>16</sup> circunferência (cm) do pescoço; <sup>24</sup> frequência cardíaca e respiratória e pressão arterial periférica. <sup>25,26</sup>

#### **3.7.1. Espirometria**

Os testes de função pulmonar foram realizados no Laboratório de Sono da UNINOVE, por meio do espirômetro Koko PFT System Versão 4.11 (nSpire Health, Inc; Louisville, CO, USA).

Foram seguidas as diretrizes nacionais para a realização de provas de função pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia <sup>27</sup> e European Respiratory Society. <sup>28</sup> Todos os testes de função pulmonar foram lidos e laudados por médico pneumologista ligado à equipe participante do projeto de pesquisa.

#### **3.7.2. Teste de pressão negativa expiratória – NEP**

Os testes de NEP foram realizados antes e após o procedimento dialítico. O teste NEP é realizado através da administração de uma pressão negativa (-5cmH<sub>2</sub>O e -10cmH<sub>2</sub>O) na cavidade nasal durante a expiração, após a normalização do padrão ventilatório. Todas as manobras serão realizadas com os pacientes acordados e com a boca fechada. <sup>29</sup>

Este é um teste prático realizado durante a vigília e requer pouca cooperação do paciente. Na ausência de limitação ao fluxo expiratório, a aplicação da NEP resulta em um aumento do gradiente de pressão entre os alvéolos e as vias aéreas superiores abertas causando um aumento do fluxo expiratório. A NEP será gerada por um amplificador de ar (EXAIR modelo 120021 Cincinnati, Ohio, EUA), acoplado a um cilindro de ar comprimido através de uma válvula solenóide operada electricamente (Norgreen Ltd modelo 95004; Vimercate, MI, Itália) ativada automaticamente com intervalo de abertura de 2 segundos, controlado por software.

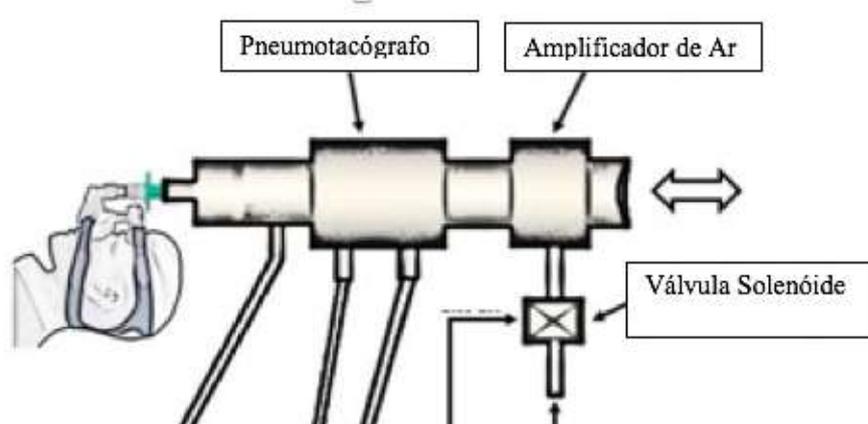
Um pneumotacógrafo (Hans Rudolph modelo 3830; Kansas City, MO, EUA), irá ser ligado ao amplificador de ar e a máscara nasal para medir o fluxo de ar com transdutores de pressão (PCLA02X5; Sensortechncs GmbH, Puchheim, Alemanha). A pressão na cavidade nasal será mensurada por transdutores de pressão (Sensortechncs GmbH, PCLA0050, Puchheim, Alemanha). As manobras NEP serão realizadas após pelo menos quatro ciclos de normalização do padrão de respiração.

O fluxo de ar e os sinais de pressão da cavidade nasal vão passar por um filtro passa-baixo e amostrados a 200 Hz. Ambos os sinais digitais serão exibidos em tempo real no monitor e armazenados no computador para análise posterior. Análise de sinais e controle de válvula solenóide serão realizados através do software LabVIEW 8.2 (National Instruments), desenvolvido pelo Conselho Nacional de Pesquisa Italiano, Instituto de Biomedicina e Imunologia Molecular "A. Monroy".

A aplicação da NEP durante a expiração produz um pico de fluxo imediato seguido por uma queda repentina de um grau variável. A colapsibilidade da via aérea superior é avaliada através da limitação do fluxo ( $\Delta\dot{V}$ ), expressa como a percentagem de pico de fluxo imediatamente após a administração de NEP.

Para evitar reações reflexas e voluntárias para o estímulo da NEP, o fluxo mínimo será identificado nos primeiros 200 ms de administração de NEP. A colapsibilidade da via aérea superior é também avaliada através da verificação, imediatamente após V0.2s de administração da NEP. Estes valores são expressos como a percentagem do volume inspiratório médio das três respirações anteriores à administração da NEP.

Os volumes verificados são aceitos somente quando as diferenças entre a inspiração e a expiração para cada uma das três respirações anteriores são menos de 10%. Dos valores da V0.2 e  $\Delta\dot{V}$  (%) são calculadas como a média de quatro medições.<sup>30</sup> O sistema está representado na figura 2.



**Figura 2:** Configuração de pressão negativa expiratória com aplicação nasal.

### **3.7.3. Poligrafia Basal Noturna Domiciliar**

A Poligrafia Residencial Noturna foi realizada na noite anterior a sessão de HD e na noite após a sessão de HD usando um monitor de monitoramento portátil tipo Apnea Link Air (ResMed Corporation, San Diego, CA, EUA), incluindo cinco sinais recortes de esforço respiratório, respiratório Fluxo, ronco, saturação de oxigênio no sangue e pulso.<sup>31</sup>

Todos os eventos respiratórios foram avaliados manualmente pelo mesmo pneumologista experiente, especialista em Medicina do Sono, de acordo com os critérios da American Academy of Sleep Medicine. Foi calculado como o número de apnéias e hipopnéias por hora de registro o IAH e o diagnóstico de AOS foi mantido para  $AHI \geq 5 / h$ .<sup>32</sup> Controle de qualidade para garantir a qualidade dos dados, todos os profissionais de saúde envolvidos neste estudo receberão treinamento específico.

### **3.8. Análise Estatística**

O teste de normalidade Shapiro Wilk foi primeiramente realizado para determinar se a distribuição normal está presente na amostra. A análise descritiva foi realizada, com os dados expressos em média e desvio padrão e ou medianas, com intervalo de confiança de 95%, conforme o caso. Foram realizadas correlações de Pearson ou Spearman entre os valores das variáveis fisiológicas e o IAH dependendo da distribuição da amostra. O teste T de Student ou teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparações entre os indivíduos. A análise estatística foi realizada por um estatístico experiente usando a versão JMP 8.0 (SAS / STAT ® Software, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA) e SPSS versão 20.0 (Somers NY).

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 - Estudo I**

**Efeito do colapso das vias aéreas superiores em pacientes com doença renal em estágio terminal: um protocolo de estudo.**

#### **4.1.1 - Introdução**

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por destruição progressiva da massa renal com esclerose irreversível e perda de nefrons durante um

período de meses a anos, dependendo da etiologia subjacente. A DRC é definida como dano renal ou função renal diminuída durante três ou mais meses.<sup>33</sup> A DRC que requer diálise ou transplante é conhecida como doença renal terminal (DRT).<sup>34</sup>

A prevalência de doença renal crônica (DRC) e doença renal terminal (DRT) teve aumento significativo na última década e estima-se que de 8 a 16% da população mundial enfrenta esta realidade.<sup>35</sup> Os desfechos da DRC não incluem apenas a progressão da insuficiência renal, mas também complicações como maior risco de eventos cardiovasculares (CV).<sup>36,37</sup> A diabetes tipo 2 e a hipertensão são os dois dos principais fatores de risco para DRC, e a prevalência de ambas as condições está aumentando rapidamente, impulsionada pela epidemia de obesidade, principalmente em países desenvolvidos.<sup>38</sup>

Apesar das implicações da DRC e da DRT na saúde pública, temos uma compreensão incompleta dos fatores responsáveis pelo seu desenvolvimento e progressão. Em particular, a ampla variabilidade interindividual na progressão da DRC permanece mal compreendida.

A obesidade, a dislipidemia, a inflamação e o tabagismo são fatores de risco conhecidos, mas eles apenas representam parcialmente as diferenças individuais na progressão da DRC e da DRT.<sup>39,40</sup> Anormalidades respiratórias induzidas pela respiração desordenada durante o sono agora são reconhecidas como uma condição prevalente e com graves consequências adversas em pacientes com DRC e DRT.<sup>32</sup>

Os distúrbios do sono estão presentes em cerca de 70% dos pacientes com doença renal, incluindo aqueles submetidos a diálise, transplante de rim ou

proteinúria em estágio inicial, com uma prevalência no índice de apneia-hipopnéia (AHI)  $\geq 15$  eventos por hora de sono, essa prevalência é cerca de 5 a 10 vezes maior que na população em geral. Outros distúrbios como insônia, síndrome das pernas inquietas, apneia obstrutiva do sono (AOS) e sonolência excessiva diurna também são frequentes nesta população. Os mecanismos para esta associação é diferente para cada tipo de doença renal.<sup>41-45</sup>

Em pacientes com DRT, a presença de distúrbios respiratórios do sono pode estar associado a um aumento da pressão arterial e hipertrofia ventricular esquerda. Alguns autores também atribuem a alta incidência de AOS nesta população à instabilidade do sistema respiratório causada pelo comprometimento do controle urêmico e aumento do volume de fluido extracelular.<sup>18</sup> A AOS pode causar sobrecargas renais devido as alterações hemodinâmicas, estresse isquêmico e hipertensão arterial podendo promover a DRC precoce e proteinúria.<sup>19</sup> Estas anormalidades do sono trazem efeitos negativos e significativos na qualidade de vida e no estado de saúde funcional desta população.<sup>46,47</sup>

Outro fator importante, que foi recentemente investigado, é a maior prevalência de AOS em pacientes com edemas, insuficiência cardíaca e DRC em comparação com a população em geral nessas condições o fluido acumulado nos membros inferiores durante o dia pode migrar para o tórax e pescoço quando em posição horizontal durante o sono, sendo assim, a retenção de líquido pode aumentar o risco de desenvolver AOS.<sup>21,44</sup>

Além disso, foi demonstrado que em indivíduos saudáveis, não obesos e sem apresentar edemas, a quantidade de líquido que migra dos membros

inferiores quando se assume uma postura reclinada, está diretamente associada ao aumento da circunferência do pescoço. O deslocamento do líquido dos membros inferiores para a parte superior do tórax pode causar distensão das grandes veias ocasionando um edema cervical e / ou parafaríngeo dos tecidos moles, predispondo à obstrução das vias aéreas superiores.<sup>22</sup>

Um aumento no grau de colapsabilidade das vias aéreas superiores é uma característica comum nos pacientes com AOS aumentando o risco de uma obstrução na posição horizontal durante o sono.<sup>23</sup> Assim os pacientes com DRC, com insuficiência cardíaca e hipertensão arterial apresentam maior predisposição à obstrução da via aérea superior.<sup>44</sup>

É mostrado na literatura que quanto maior o grau de AOS maior é a porcentagem de colapsabilidade das VAS. A colapsabilidade das VAS é avaliada através da verificação da queda de fluxo expiratório imediatamente em 0,2 segundos após a administração da pressão negativa expiratória, comumente denominada de V0.2s. Estes valores são expressos como uma porcentagem da média do volume inspiratório de três respirações anteriores da PNE.

A hipótese deste estudo é que aumento do volume de fluido extracelular em pacientes com DRC pode contribuir para a colapsabilidade da via aérea superior e causar diretamente a AOS, aumentando a quantidade de fluido deslocado dos membros inferiores para o pescoço durante a noite, além de aumentar possivelmente a Pressão extraluminal.

#### **4.1.2 - Método**

Trata-se de um ensaio clínico não-randomizado, cego, que será realizado

no centro de hemodiálise de Santa Casa de Misericórdia de São Paulo (SP), Brasil. O protocolo para este estudo foi registrado no US National Institutes of Health Clinical Trials Registry: NCT02390193. As diretrizes “Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials” (SPIRIT) foram usadas para elaborar este ensaio clínico.<sup>48</sup>

O estudo será conduzido de acordo com os padrões éticos estabelecidos na Declaração de Helsinque 1961 (revisada em Hong Kong em 1989 e Edimburgo, Escócia, em 2000) e está em conformidade com as Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos Do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde em dezembro de 2012. Este protocolo recebeu aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade de Nove de Julho (Brasil) no processo nº. 368856/2010 e foi registrado no Registro de Ensaio Clínicos dos Institutos Nacionais de Saúde dos EUA: NCT02390193. Todos os procedimentos de estudo serão confidenciais e todos os participantes matriculados no estudo assinarão um termo de consentimento informado e poderão retirar-se do estudo em a qualquer momento sem incursão.

### **Critério de Elegibilidade**

Pacientes com diagnóstico confirmado de DRT serão recrutados no centro de hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e no centro de hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de Avaré ambos localizados no estado de São Paulo Brasil. Os pacientes que estão interessados em participar do estudo devem ser elegíveis e assinar o termo de consentimento informado. Somente após o consentimento informado, pode-se iniciar a coleta de dados do

paciente.

### **Critério de Inclusão**

Pacientes de ambos os sexos com DRT, com idade superior a 18 anos, candidatos para transplante renal e submetidos a hemodiálise, nível cognitivo suficiente para entender os procedimentos e seguir as instruções para a realização dos procedimentos, ausência de demência ou doenças psiquiátricas refratárias de tratamento que leve a uma incapacidade de fornecer consentimento informado e concordância em participar assinando uma declaração de consentimento informado.

### **Critério de Exclusão**

Serão excluídos aqueles com anormalidades craniofaciais, tratamento ativo para distúrbios respiratórios do sono, presença de doença maligna ativa, e uso de álcool ativo e / ou abuso de drogas.

### **Avaliação Clínica**

A avaliação clínica incluirá altura (cm) e peso corporal (kg) determinado de acordo com uma balança eletrônica (modelo 200/5, Welmy Industria e Comércio Ltda, São Paulo, Brasil) e o índice de massa corporal (IMC) será calculado usando a fórmula  $\text{peso} / \text{altura}^2$ .<sup>49</sup> A circunferência do pescoço (cm) será medida em torno da cartilagem cricoide usando uma fita métrica (7 mm de largura).<sup>50</sup> Os enfermeiros de diálise medirão a pressão arterial periférica, a

frequência respiratória, a frequência cardíaca e a saturação periférica de oxigênio antes, durante e depois de cada sessão, e os dados serão obtidos nos prontuários médicos.

## **Avaliação do Sono**

### **Poligrafia Basal Noturna**

A Poligrafia Residencial Noturna será realizada na noite anterior a sessão de HD e na noite após a sessão de HD usando um monitor de monitoramento portátil tipo Apnea Link Air (ResMed Corporation, San Diego, CA, EUA), incluindo cinco sinais recordes de esforço respiratório, respiratório Fluxo, ronco, saturação de oxigênio no sangue e pulso.<sup>31</sup> Todos os eventos respiratórios serão avaliados manualmente pelo mesmo pneumologista experiente, especialista em Medicina do Sono, de acordo com os critérios da American Academy of Sleep Medicine.

O AHI será calculado como o número de apnéias e hipopnéias por hora de registro e o diagnóstico de AOS foi mantido para  $AHI \geq 5 / h$ .<sup>32</sup> Controle de qualidade para garantir a qualidade dos dados, todos os profissionais de saúde envolvidos neste estudo receberão treinamento específico.]

### **Teste de Função Pulmonar**

Os testes de função pulmonar serão realizados na clínica de fisioterapia cardiorrespiratória da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo utilizando o espirometro KoKo PFT (NSPIRE Health, Inc., Louisville, CO, EUA) de acordo com as diretrizes para a realização de testes de função pulmonar estabelecidas pelo Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e European Respiratory Society.

Os pacientes realizarão o teste de função pulmonar na posição sentada confortável, com o tronco em um ângulo de 90° em relação as coxas, sem o apoio do membro superior. A calibração do instrumento será realizada antes de cada sessão de testes através de uma seringa de 3 litros. Todos os testes serão realizados por um fisioterapeuta, treinado, visando a máxima cooperação do paciente e operando o equipamento corretamente, no sentido de assegurar resultados padronizados e reprodutíveis. Os testes serão interpretados por um pneumologista da equipe de pesquisa.<sup>27,28</sup>

### **Teste da pressão expiratória negativa**

Os testes de PNE serão realizados antes e depois dos procedimentos de HD. O teste PNE será realizado através da aplicação de uma pressão negativa de -10cmH<sub>2</sub>O na cavidade nasal durante a expiração. Todas as manobras são realizadas com o paciente acordado e utilizando um clipe nasal.

Este é um teste prático realizado durante a vigília, que requer pouca cooperação do paciente. Na ausência de limitação de fluxo expiratório (LFE), a aplicação da PNE gera um aumento do gradiente de pressão entre os alvéolos e a abertura das VAS causando um aumento do fluxo expiratório.

A pressão negativa é gerada por um sistema protótipo composto de um amplificador de ar (EXAIR, Cincinnati, Ohio, EUA), acoplado a um cilindro de ar comprimido através de uma válvula de solenoide Modelo 95.004 (Norgreen Ltd., Vimercate, MI, Itália), operada eletricamente, ativada de maneira automática com um intervalo de abertura de 2 segundos e controlada por um software. Um pneumotacógrafo modelo 3830 (Hans Rudolph, Kansas City, MO, EUA) é ligado

ao amplificador de ar e o bocal para mensurar o fluxo de ar na cavidade nasal através de transdutores de pressão modelo PCLA02X5 (Sensortechncs GmbH, Puchheim, Alemanha).

Os testes serão realizados com o paciente acordado, sentado confortavelmente com o pescoço em posição neutra, devido ao fato de que tem sido documentado que a posição da cabeça tem uma influência sobre a colapsabilidade das VAS. As manobras serão realizadas após pelo menos quatro ciclos de normalização do padrão ventilatório e utilizando um clipe nasal.

Os sinais de fluxo de ar e pressão da boca são transferidos através de um filtro passa-baixa e amostrados a 200 Hz. Ambos os sinais digitais são apresentados em tempo real no monitor e armazenados no computador de análise em um momento posterior. A análise dos sinais e o controle de abertura da válvula solenóide são realizados através do software LabVIEW 8.2 (National Instruments Austin, TX, EUA), desenvolvidos pelo Consiglio Nazionale delle Ricerche (CNR), Istituto de Biomedicina e Immunologia Moleculare "A. Monroy".

O aumento da pressão durante a expiração produz um pico de fluxo, imediatamente seguido por uma queda rápida de grau variado.

O grau de colapsabilidade das VAS é verificado através da limitação do fluxo expiratório ( $\Delta\dot{V}$ ), expressa como a percentagem de pico de fluxo imediatamente após a administração da PNE na cavidade nasal.

Para evitar possíveis reflexos e reações voluntárias dos pacientes ao estímulo de pressão, um fluxo mínimo é identificado durante os primeiros 200 ms de aplicação da PNE. A colapsabilidade das VAS preferencialmente é avaliada através da verificação da queda de fluxo expiratório imediatamente 0,2 segundos após a administração da PNE, comumente denominada de V0.2s.

Estes valores são expressos como uma percentagem da média do volume inspiratório de três respirações anteriores à administração da PNE. Os volumes verificados são aceites apenas quando a diferença entre inspiração e expiração para cada uma das três respirações for inferior a 10%. Os valores de V0.2 são calculados como a média de quatro verificações.<sup>30</sup>

### **Randomização e Análise**

Não será possível a randomização dos pacientes neste protocolo, tendo em vista que os pacientes com DRET elegíveis necessariamente devem realizar a hemodiálise, pois esta intervenção é indispensável para sua sobrevivência. A análise dos dados será cegada, o que significa que o pesquisador que analisa os resultados do teste NEP não saberá se os testes foram realizados antes ou após a hemodiálise.

### **Procedimentos**

Os pacientes com DRET serão avaliados clinicamente, onde serão realizados testes de função pulmonar para excluir aqueles com obstrução intratorácica. Os pacientes matriculados no estudo serão submetidos ao teste PNE antes e depois da sessão de diálise. O teste será realizado com o paciente sentado e, em seguida, ficando confortavelmente na posição dorsal. OS pacientes também serão submetidos ao exame de poligrafia basal noturna domiciliar (PG) usando o dispositivo Apnea Link Air de tipo 3 (ResMed

Corporation, San Diego, CA, EUA) para que possamos correlacionar o grau de colapsabilidade das vias aéreas superiores com o risco de AOS. A poligrafia basal noturna será realizada na noite anterior à sessão de hemodiálise (HD) e na noite após a sessão de hemodiálise.

### **Intervenção**

A hemodiálise, que ocorre durante os períodos da manhã e da tarde, foi padronizada pela clínica de nefrologia. Os pacientes que serão incluídos no estudo regularmente foram submetidos a hemodiálise três vezes por semana, com duração de sessão de 4 horas, fluxo sanguíneo de 250 ml / L e fluxo de dialisado de 500 ml / min, usando dialisado tamponado com bicarbonato com 1,25 mmol / L concentração de cálcio ionizado e uma temperatura de dialisado de 36,5° C.

A quantidade de ultrafiltração para cada sessão de hemodiálise foi decidida pelo peso seco individual, que será corrigido durante a intervenção.

Além disso, os pacientes não serão autorizados a mudar a medicação ou a iniciar novos medicamentos, em particular, agentes antiplaquetários, inibidores da enzima conversora da angiotensina e bloqueadores  $\beta$ .

Os pacientes que necessitem de uma alteração de medicação por razões médicas serão, conseqüentemente, excluídos do estudo.

### **Análise Estatística**

O teste de normalidade Shapiro Wilk será primeiramente realizado para determinar se a distribuição normal está presente na amostra. A análise descritiva será realizada, com os dados expressos em média e desvio padrão e

ou medianas, com intervalo de confiança de 95%, conforme o caso. Serão realizadas correlações de Pearson ou Spearman entre os valores das variáveis fisiológicas e o IAH dependendo da distribuição da amostra. O teste T de Student ou teste de Mann-Whitney será utilizado para comparações entre os indivíduos. A análise estatística será realizada por um estatístico experiente usando a versão JMP 8.0 (SAS / STAT © Software, SAS Institute Inc., Cary, NC, EUA) e SPSS versão 23.0 (Somers NY).

### **Segurança e controle de qualidade**

Para garantir o controle de qualidade dos dados e evitar distorções, os profissionais médicos e os fisioterapeutas responsáveis pela coleta de dados neste estudo receberão treinamento específico. O monitoramento periódico externo será realizado para confirmar a aplicação correta da metodologia, no que se refere aos procedimentos, implementação dos instrumentos, coleta e processamento de informações.

### **Eventos Adversos e Seguros para Pacientes Prejudicados**

Todos os eventos adversos serão registrados. Os investigadores não podem garantir que nenhuma complicação ou dano para a saúde não ocorram. Se ocorrerem eventos adversos, serão tomadas as medidas adequadas para a situação.

#### **4.1.3 - Discussão**

A prevalência de DRC e suas comorbidades associadas estão crescendo em todo o mundo. A alta prevalência de AOS nesta população acaba afetando a qualidade do sono, o que por sua vez, prejudica a qualidade de vida desses

pacientes, levando ao aumento da morbidade e mortalidade.<sup>42</sup> As principais consequências da AOS são o risco aumentado de acidentes de trabalho e de trânsito devido à sonolência excessiva diurna causada pela fragmentação do sono e ao risco de doenças cardiovasculares por hipoxia repetitiva, ativação do sistema nervoso simpático e inflamação sistêmica.

Em contraste, a apneia do central sono (ACS) é menos frequente na população geral. Embora sua patogênese seja multifatorial, a prevalência de AOS e ACS é maior em pacientes com retenção de líquidos corporais em particular aqueles com insuficiência cardíaca, e esses distúrbios estão associados a um risco aumentado de mortalidade. Isso sugere que a retenção de líquidos pode contribuir para a patogênese de AOS e ACS.

Durante o dia, os indivíduos são mais frequentemente posicionados de pé ou sentados, e fluidos corporais acumulam-se nos espaços intravasculares e intersticiais dos membros inferiores devido à gravidade.

Uma vez que se deitam à noite, esta coluna líquida é redistribuída devido à gravidade e a uma nova altitude. Parte desse fluido se acumula na via aérea superior, aumentando a pressão extraluminal do tecido mole e risco de colapso das vias aéreas superiores durante o sono.

Assim, este protocolo tem como hipótese que o aumento de peso devido à sobrecarga de volume observada no período interdialítico exercerá uma influência negativa sobre o grau de colapsabilidade das vias aéreas superiores, predispondo pacientes com DRET a apresentarem AOS.

## 4.2 – Estudo II

### **Técnica de Pressão Negativa Expiratória para avaliar a limitação do fluxo da via aérea superior: uma revisão sistemática.**

#### **4.2.1 - Introdução**

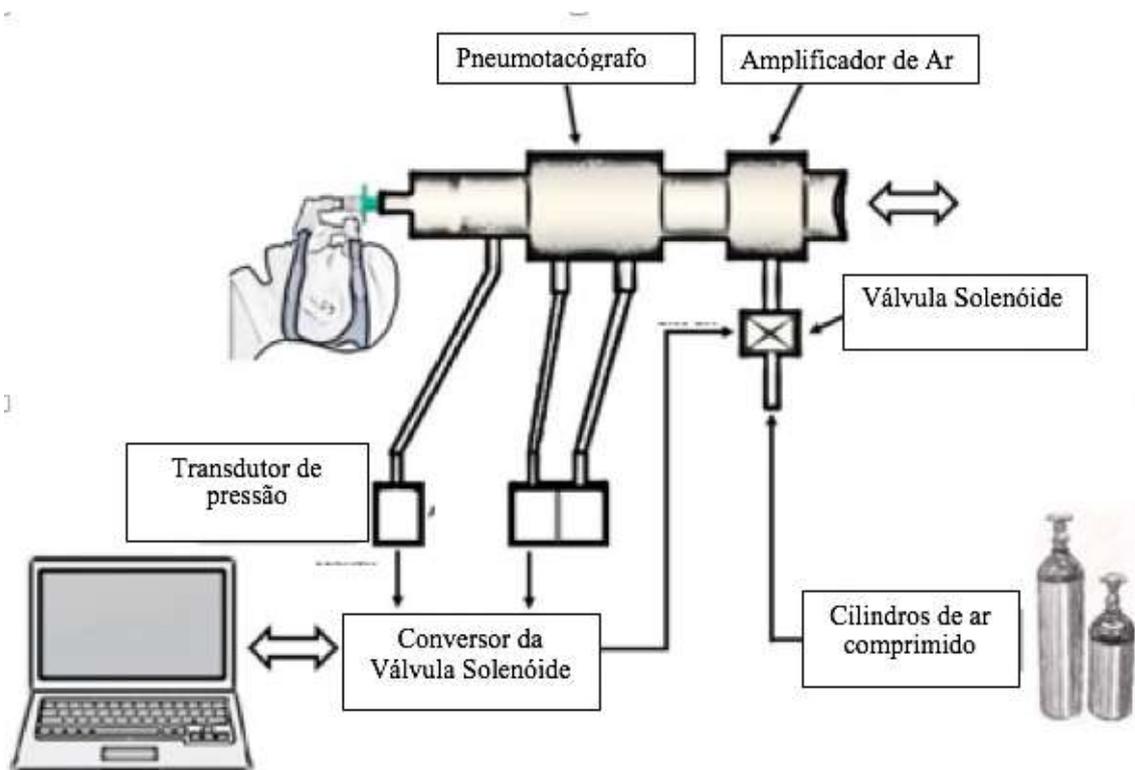
O método da pressão negativa expiratória (NEP) foi introduzido há quase 23 anos em 1994 como uma técnica simples e alternativa de detecção da limitação do fluxo expiratório intratorácico, que não exigia que os pacientes realizassem manobras expiratórias forçadas. O teste NEP é realizado aplicando pressão negativa (entre -2 e -10 cmH<sub>2</sub>O) na boca ou no nariz no início da expiração. Em pacientes com limitação do fluxo torácico ou extratorácico, o fluxo expiratório não aumenta após a aplicação da NEP.<sup>52</sup>

A aplicação do teste NEP ocorre no início da expiração em repouso, não desencadeia o reflexo faríngeo no genioglossus ou altera a resistência da via aérea superior em indivíduos acordados, pelo fato de que esse reflexo tem um tempo de reação de 02 segundos. Koulouris et al.<sup>53-56</sup> um ano após o aparecimento do teste NEP, examinaram a prevalência da limitação do fluxo expiratório durante a respiração em repouso em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica estável (DPOC); Eles mostraram que a técnica NEP era um método simples, rápido e confiável, e encontrou alta prevalência de limitação de fluxo em pacientes com DPOC.<sup>57</sup>

A técnica NEP baseia-se no princípio de que, na ausência de limitação de fluxo, o aumento do gradiente de pressão entre os alvéolos e a abertura das vias

aéreas causada pela NEP deve resultar em um aumento do fluxo expiratório. Para a realização do teste NEP não é necessário manobras de capacidade vital forçada (FVC) e a cooperação do paciente é mínima essa técnica pode ser usada durante o exercício e em unidades de terapia intensiva (UTI).<sup>57-63</sup>

Em pacientes sem obstrução intratorácica, a aplicação de NEP mostra um aumento rápido no fluxo, especialmente para a compressão dinâmica da via aérea, que devido à conformidade e as estruturas orais do pescoço, não determinado pela relação de rejeição de modo comum do transdutor de pressão diferencial, usado para medir o fluxo, seguido de uma queda no fluxo, chamado de fluxo de delta ( $\Delta V'$ ) grau variável entre os indivíduos. A queda súbita do fluxo é causada pelo aumento da resistência na região orofaríngea, refletindo a colapsabilidade da via aérea superior (limitação do fluxo expiratório extra-torácico - EFL).<sup>64,65</sup> A configuração do teste NEP está expressa na Figura 3.



**Figura 3:** Configuração de pressão negativa expiratória com aplicação nasal.

O teste NEP geralmente é ajustado para aproximadamente -5 ou -10 cmH<sub>2</sub>O, mas pode ser ajustado com um amplificador de ar em um cilindro de oxigênio. Quando a respiração normal é retomada, uma série de ciclos de teste são realizados com ciclos regulares intercalados, a NEP é aplicada no início da expiração e mantém uma válvula aberta por 2 segundos no início da expiração. Importante, os sujeitos devem ser observados durante o teste para garantir que não haja vazamentos no bocal ou na máscara nasal. Apenas testes sem vazamentos de ar são considerados válidos.<sup>32,59,63-67</sup>

Apesar dessas outras aplicações da técnica NEP, ela tem sido utilizada principalmente para avaliar a colapsabilidade das vias aéreas superiores.

Neste contexto, o NEP é mostrado como um bom método para determinar uma contribuição anatômica para a apneia obstrutiva do sono (AOS). Sendo a AOS um distúrbio respiratório durante o período de sono, caracterizada por colapso parcial ou completo das vias aéreas superior recorrente durante o período de sono.<sup>66,79</sup> A AOS afeta entre 3% e 7% dos homens e 2% e 5% das mulheres entre as idades de 40 e 65 anos nos países ocidentais.<sup>17,32</sup>

Ultimamente, o teste de NEP foi proposto como um método de triagem para a presença de AOS, no entanto, a aplicação da técnica pode variar de acordo com os estudos publicados, o que justifica a presente revisão. Esta revisão sistemática pretende descrever a evolução do método desde o início e possíveis aplicações pois o teste NEP pode ser uma ferramenta valiosa e de

baixo custo para a elaboração de estratégias de tratamento para pacientes com AOS.

#### **4.2.2 - MÉTODO**

##### **Avaliação da qualidade metodológica**

Esta revisão sistemática seguiu os critérios descritos nas instruções de Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA),<sup>68</sup> que inclui uma lista de verificação e diagrama de fluxo. Os artigos incluídos foram analisados de acordo com os critérios de avaliação descritos na lista de verificação da declaração Standards for Reporting of Diagnostic Precision (STARD).<sup>69</sup>

##### **Estratégia de pesquisa**

A pesquisa foi realizada nas bases de dados MEDLINE, EMBASE, SciELO (Scientific Electronic Library Online), LILACS (Literatura Latino-Americana e Do Caribe em Ciências da Saúde), PUB MED CENTRAL, e Cochrane Central Register of Controlled Trials.

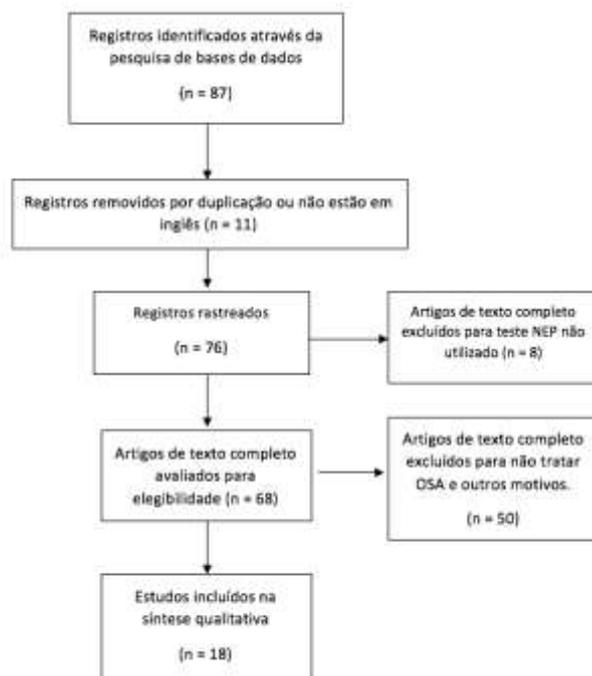
Os seguintes termos foram utilizados para pesquisa "Apnéia Obstrutiva do Sono OU Trastornos da Respiração do Sono" E "Limitação de fluxo expiratório ou limitação de fluxo" E "Técnica expiratória negativa OU Pressão Expiratória Negativa OU Método expiratório negativo". O último dia da busca no banco de dados foi 23 de junho de 2017.

## **Seleção de estudo**

Dois revisores independentes realizaram a pesquisa de banco de dados inicial com base no título e resumo de estudos potencialmente elegíveis. Os desentendimentos entre os revisores foram resolvidos em consenso por um terceiro revisor. Depois que os artigos foram identificados na pesquisa inicial, eles foram lidos individualmente. Nesta revisão sistemática foram incluídos apenas estudos transversais e clínicos que descreveram o uso da técnica PNE para avaliar a colapsabilidade das vias aéreas superiores, publicados entre janeiro de 1994 e junho de 2017. Foram excluídos artigos de revisão, protocolos de estudo, notas técnicas, cartas ao editor, relatos de casos e artigos em outras línguas que não o inglês.

### **4.2.3 - Resultados**

Foram identificados 87 estudos publicados entre janeiro de 1994 e junho de 2017. Seis artigos foram excluídos porque foram escritos em outras línguas que não o inglês e cinco artigos duplicados. Oito artigos foram excluídos pois não utilizaram o teste PNE. Após a análise crítica, um total de 50 artigos foram excluídos por serem protocolos de estudo, notas técnicas, cartas ao editor ou relatos de casos, por abordar patologias diferentes da AOS ou por não atender aos critérios de elegibilidade propostos pela declaração STARD. Foram elegíveis 18 estudos que avaliaram a técnica de PNE para detectar a colapsabilidade das vias aéreas superiores. Como mostrados no fluxograma do estudo na Figura 4.



**Figura 4.** Processo de seleção para estudos incluídos nesta revisão sistemática.

Na tabela 1 pode-se observar os principais resultados do teste NEP em estudos de OSA em várias doenças e a Tabela 2 mostra a classificação de todos os artigos incluídos nesta revisão sistemática de acordo com o critério de declaração STARD.

**Tabela 1.** Estudos sobre o teste de NEP em pacientes com OSA

AUTORES	ESTUDO E SUJEITOS	RESULTADOS E CONCLUSÕES
Hirata et al., 2017	Transversal (n = 72 homens e 14 mulheres com OSA)	Foram estudados 86 sujeitos (72 homens). O NEP foi influenciado pela interface e posição ( $p = 0,007$ ), e a via aérea superior foi mais dobrável com o bocal do que com uma máscara nasal na posição enviada ( $p = 0,001$ ). A posição influenciou o NEP e foi pior em bench press apenas quando avaliado por máscara nasal. A resistência expiratória (R0,2) a 0,2 s

---

<p>Hirata et al., 2016</p> <p>Transversal (n = 28 do sexo masculino com OSA)</p>	<p>durante a NEP foi maior e independente da posição com bocal do que com máscara nasal (20,7 versus 8,6 cmH<sub>2</sub>O / L s<sup>-1</sup>, respectivamente, p = 0,018). A NEP avaliada com uma máscara nasal na posição supina pode transmitir informações mais relevantes aos pacientes sob investigação para OSA do que quando avaliados com um bocal.</p> <p>Foram estudados 28 indivíduos do sexo masculino (45 ± 13 anos, índice de massa corporal 29,4 ± 4,9 kg / m<sup>2</sup>, índice de apneia-hipopnéia (AHI) 30 ± 26, intervalo de 2 a 86 eventos / h). NEP e Pcrit foram associados de forma semelhante à área da língua (r = 0,646 e r = 0,585), volume da língua (r = 0,565 e r = 0,613) e comprimento da faringe (r = 0,580 e r = 0,611), respectivamente (p &lt;0,05 para todos comparações). NEP e Pcrit também foram significativamente correlacionados com AHI (r = 0,490 e r = 0,531). NEP e Pcrit foram significativamente maiores em pacientes com OSA grave do que a população restante.</p>
<p>Carrera et al., 2015</p> <p>Estudo Controlado (n = 7 com OSA; n = 20 controle)</p>	<p>Na posição sentada, houve correlação entre Ratio NEP e SPF hipotônico (r = -0,39, P = 0,04) e SPF ativado (r = -0,62, P = 0,001). Na posição supina, houve correlação entre Ratio NEP e SPF ativado (r = -0,43, P = 0,03) e uma tendência para SPF hipotônico (r = -0,38, P = 0,06). A técnica de PNE correlaciona-se com a inclinação hipotônica e ativada das medidas da relação pressão-fluxo. A posição sentada mostrou a correlação mais forte. A técnica NEP pode ser usada como um método alternativo para avaliar a colapsabilidade das VAS em adolescents.</p>

---

---

Montemurro et al., 2012.	Estudo controlado (n = 10 OSA moderada ou grave; n = 10 snorers sem OSA; n = 29 sem OSA)	<p>Snorers à V, NEP<sub>0,5</sub> 320 ± 33 mL (62 ± 12% previstos) e Pcrit de -0,6 ± 0,3 cmH<sub>2</sub>O, enquanto V apresentava pacientes com SAHOS, NEP<sub>0,5</sub> 295 ± 67 mL (48 ± 12% dos previstos) e Pcrit de 1,0 ± 1,0 cmH<sub>2</sub>O. V, NEP 0,5 expresso em percentagem previsto de acordo com NF Pcrit reflete fortemente em uma ampla gama de valores e pode ser usado como substituto para Pcrit avaliar a colapsabilidade UA.</p>
Baydur et al., 2012.	Estudo de coorte (n = 139 OSA e DPOC)	<p>Todos os pacientes apresentaram valores de EFL significativamente maiores do que os indivíduos controle, corrigidos quanto à idade e ao gênero. % AUC /% EFL foi significativamente maior em OSA leve-moderada do que em DPOC somente enquanto estava sentado. % AUC ou % AUC /% EFL não discriminaram entre outras coortes em qualquer postura. A computação de % AUC e % AUC /% EFL é útil para determinar a magnitude da FL extratorácica em indivíduos com obesidade e SAO, mas não faz distinção entre as coortes.</p>
Romano et al., 2011	Estudo Controlado (n = 24 OSA; n = 24 controle)	<p>Os pacientes com OSA apresentaram maior diminuição no fluxo do que os indivíduos normais. Sensibilidade e especificidade para V<sub>0.2</sub> e DV provaram precisão para OSA grave usando o teste NEP (95,8 e 91,7, respectivamente)</p>
Carrera et al., 2011	Estudo Controlado (n = 20 crianças com ronco; n = 20 com OSA; n = 20 controle)	<p>NEP em comparação com a respiração das marés (RatioNEP) = nas posições sentada e supina; P &lt;0,0001 para todos (por exemplo, RatioNEP a -5 cm H<sub>2</sub>O, sentado: 1,8 ± 0,5, 2,1 ± 0,4 e 3,0 ± 0,6 para OSAS, snorers e controles, respectivamente). A técnica NEP não desencadeia uma atividade muscular diferente da Airway</p>

---

---

		Resposta superior entre controles e crianças com SDB.
Romano et al., 2011b	Transversal (n= 155 AOS)	O V0.2 (%) para a detecção de parâmetros preditivos foi sensibilidade à OSA (81,1%), especificidade (93,1%), VPP (98,1%) e VPL (52,9%). Sensibilidade (96,9%) e NPV (93,2%) para AOS severa. O NEP parece ser um teste de triagem para suspeita de AOS.
Guillot et al., 2010.	Estudo de coorte (n = 448 com AOS)	Baixa sensibilidade (31,4%) e especificidade (67,7%) na predição de OSA. A prevalência de EFL é elevada em indivíduos saudáveis e não pode ser usada para prever a presença de doenças relacionadas ao sono em distúrbios populacionais mais antigos.
Rouatbi et al., 2009	Estudo transversal, (n = 108) 42 pacientes com AOS e 34 com snorers e 32 indivíduos saudáveis.	Os pacientes apneicos apresentaram menor fluxo de queda em ambas as posições com uma série de oscilações na curva expiratória obtida com NEP e uma EFL na posição supina mais alta do que a de outros grupos (p <0,05). NEP constitui uma ferramenta simples e útil para a triagem OSA pela EFL.
Corda et al., 2009.	Ensaio clínico não controlado (n = 10 pacientes obesos)	PNE 0,5 foi de 290 ± 73 ml no início, 291 ± 65 ml E após 6 meses (6 meses vs. p <0,05 basal, uma semana vs seis meses p <0,01). Os dados sugerem que o tratamento com CPAP pode ser eficaz em pacientes com AOS, induzindo uma melhoria nos aspectos da VAS que podem ser observados durante a vigília anatômica (inicial).

---

Meerhaeghe et al., 2004.	Estudo transversal (n = 238) em pacientes com OSA.	Correlação significativa entre o grau de FL medido pela NEP em ambas as posições e o AHI. Esta correlação foi significativamente maior na posição supina (p, 0,0001). A NEP apresentou sensibilidade e especificidade moderada e pode ser útil na predição de AOS em uma população com base clínica.
Ferreti et al., 2006	Estudo prospectivo, randomizado (n = 34 OSA; n = 14 ronco; n = 7 controle)	Uma correlação inversa com AHI foi encontrada para V, NEP0.5 em posição supina com NEP -5 cmH2O (rs = -0,46, p <0,05) em pacientes graves de SAOS ... A técnica de NEP, no entanto, parece ter uma utilidade limitada como ferramenta clínica para triagem de rotina dos pacientes com AOS durante a vigília.
Tamisier et al., 2005	Estudo controlado (n = 35 SDB; n = 15 controle)	Curvas anormais de fluxo-volume foram significativamente mais frequentes em pacientes com SDB em pressões e posições negativas. Na posição supina, (-5cmH2O e -10cmH2O), limiares de menos de 160 e 180%, respectivamente, identificados em 96,6% de SDB, enquanto que limiares superiores a 160 e 180% foram classificados adequadamente em 76,9% dos controles. As curvas fluxo-volume NEP durante a vigília são métodos úteis para detectar a colapsabilidade das vias aéreas superiores.
Insalaco et al., 2005.	Transversal (n = 37 pacientes obesos com AOS)	AHI correlacionou-se com $\Delta V$ (pico v%) nas posições sentada e supina durante a aplicação da NEP. $\Delta V$ (% V peak) EFL (% VT) pode ser um marcador de OSA.
Verin et al., 2002.	Transversal (n= 19 AOS)	Correlação significativa entre o grau de FL e o AHI (p <0,05) e DI (p <0,05, a - 10 cm H2O). A PNE pode detectar a LFE da origem torácica e extratorácica.

Tamtucci et al., 1999  
 Estudo controlado, (n = 12 controle; n = 6 ronco não apneico; n = 6 snorers).

No grupo não-ronco foi ambos espontaneamente como com o teste NEP será -5cmH<sub>2</sub>O, um aumento semelhante V'(3,10 ± 0,19 e 3,30 ± 0,18 cm H<sub>2</sub>O, respectivamente) e o grupo ronco houve uma resistência do sistema respiratório em todos os níveis de NEP (p <0,05). Em S, V aumentou muito menos do que com NEP em NS e às vezes foi menor do que sem NEP, especialmente na posição supina. Este estudo indica que, durante a vigília, nonapneic S tem vias aéreas superiores mais dobráveis do que NS, refletidas pelo aumento marcado em Rint, rs com NEP.

Liistro et al., 1999.  
 Transversal (n= 22 AOS)

A estreita correlação entre% FL supino durante a vigília e DI durante o sono (r = 0,84, p <0,001). Todos os indivíduos apresentavam apneia obstrutiva do sono > 30% FL supino. A implementação do NEP parece ser um método útil e este estudo sugere que a colapsabilidade das vias aéreas superiores pode ser detectada.

**Nota:** AOS: apnéia obstrutiva do sono; V0,2: volume expirado a 0,2 segundos; d: queda de fluxo; PNE: pressão negativa expiratória; TRS: transtorno respiratório do sono; LFE: limitação do fluxo expiratório; IAH: índice de apnéia-hipopnéia; ID: índice de dessaturação; CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas; Pcrit: pressão crítica fechamento faríngeo; VAS: via aérea superior.

**Tabela 2.** Classificação STARD dos estudos selecionados.

ESTUDO	STARD
Hirata et al. (2017)	17/30
Hirata et al. (2016)	16/30
Carrera et al. (2015)	19/30
Montemurro et al. (2012)	22/30
Baydur et al. (2012)	18/30
Carrera et al. (2011)	20/30
Romano et al. (2011)	20/30
Romano et al. (2011)	17/30
Guillot et al. (2010)	23/30
Rouatbi et al. (2009)	19/30
Corda et al. (2009)	18/30

Ferreti et al. (2006)	13/30
Tamisier et al. (2005)	17/30
Insalaco et al. (2005)	13/30
Van Meerhaeghe et al. (2004)	21/30
Verin et al. (2002)	16/30
Tantucci et al. (1999)	13/30
Liistro et al. (1999)	13/30

#### 4.2.4 - Discussão

Os estudos aplicaram diferentes magnitudes de PNE, como pressão entre -1cmH<sub>2</sub>O a -10cmH<sub>2</sub>O, posição sentada e supina e com bocal ou máscara nasal. A maioria dos sujeitos experimentou a limitação do fluxo expiratório, tanto sentados quanto em decúbito dorsal, porém uma alta porcentagem de indivíduos com AOS apresentou aumento de LFE enquanto estava em decúbito dorsal. Alguns estudos compararam indivíduos com distúrbios respiratórios do sono, especialmente AOS, com indivíduos saudáveis e descobriram que quanto maior a gravidade da AOS, maior a LFE.<sup>50,70-73,75,76</sup> Estudos de Baydur et al. (2012)<sup>75</sup> e Insalaco et al. (2005)<sup>76</sup> também descobriram que a colapsabilidade das VAS aumenta com um maior IMC e AOS. Outros estudos comparando pacientes com ronco e pacientes saudáveis não roncantes observaram maior prevalência de limitação do fluxo expiratório em pacientes roncadores.<sup>55,68-80</sup>

Em pacientes com AOS, a resistência da via aérea superior é aumentada e o tamanho da via aérea superior é significativamente reduzido, o que favorece o colapso devido à inflamação, edema e acumulação de gordura nas paredes da faringe.

Montemurro et al. (2012)<sup>80</sup> avaliaram o V, NEP (0,5) em 20 indivíduos normais (oito mulheres, idade média, 39 ± 16 anos). A linha de base, PNE (0,5)

foi de  $387 \pm 103$  ml ( $100,1 \pm 13\%$  previsto), e o Pcrit foi  $-3,7 \pm 2,0$  cm H<sub>2</sub>O. Nos pacientes com ronco, o V, NEP (0,5) foi de  $320 \pm 33$  mL ( $62 \pm 12\%$  previsto) e o Pcrit foi de  $-0,6 \pm 0,3$  cm H<sub>2</sub>O, enquanto nos pacientes com OSA, o V, NEP (0,5) foi de  $295 \pm 67$  mL ( $48 \pm 12\%$  previsto), e o Pcrit foi de  $1,0 \pm 1,0$  cmH<sub>2</sub>O. A análise de regressão linear mostrou uma correlação forte e significativa entre V, NEP (0,5) e Pcrit previsto ( $r^2 = 0,79$ ,  $p < 0,001$ ).

No entanto, os autores concluíram que o V, NEP (0,5), expresso na porcentagem predita de acordo com o NF Pcrit, refletiu uma ampla gama de valores e pode ser usado como um substituto para Pcrit na avaliação da colapsabilidade da via aérea superior, independentemente do tamanho das vias aéreas e do sexo do paciente.

Em um estudo de 2008, Corda et al.<sup>81</sup> examinaram a alteração no tamanho das vias aéreas antes e após o tratamento contínuo de pressão positiva das vias aéreas (CPAP) em 10 pacientes obesos (nove homens,  $55 \pm 9$  anos, IMC  $35,1 \pm 6,1$ , escala de sonolência de Epworth,  $12,3 \pm 3,6$  pontos, AHI  $58,8 \pm 27,1$ ). A área da junção orofaríngea (OPJ), a área média da faringe (AP<sub>mean</sub>), a área máxima da faringe (AP<sub>max</sub>) por faringometria acústica e o volume expirado durante os primeiros 0,5 s após a NEP a  $-5$  cmH<sub>2</sub>O (V, NEP [0,5]) foram medidos durante a vigília na posição supina na linha de base e após 1 semana e 6 meses de tratamento com CPAP.

O OPJ médio foi de  $0,74 \pm 0,28$  cm<sup>2</sup> na linha de base,  $0,90 \pm 0,24$  cm<sup>2</sup> após 1 semana e  $1,05 \pm 0,31$  cm<sup>2</sup> após 6 meses (1 semana a 6 meses versus linha de base  $p < 0,05$ ). A AP<sub>max</sub> foi de  $2,28 \pm 0,74$  cm<sup>2</sup> na linha de base,  $2,79 \pm 0,90$  cm<sup>2</sup> após 1 semana e  $2,94 \pm 0,33$  cm<sup>2</sup> após 6 meses (1 semana a 6 meses versus linha de base  $p < 0,05$ ). O AP<sub>mean</sub> foi de  $1,43 \pm 0,46$  cm<sup>2</sup> no início

de linha,  $1,82 \pm 0,45$  cm<sup>2</sup> após 1 semana e  $1,94 \pm 0,35$  cm<sup>2</sup> após 6 meses (1 semana versus linha de base  $p < 0,01$ ; 6 meses versus linha de base,  $p < 0,05$ ). O V, NEP (0,5) foi de  $290 \pm 73$  ml na linha de base,  $291 \pm 65$  ml após 1 semana e  $338 \pm 67$  ml após 6 meses (6 meses versus linha de base  $p < 0,05$ , 1 semana vs. seis meses  $p < 0,01$  ).<sup>81</sup>

Os dados sugerem que o tratamento com CPAP pode ser efetivo em pacientes com AOS, não só porque cria uma tala mecânica na via aérea superior, mas também melhora a função respiratória funcional.<sup>81</sup>

Guillot et al.<sup>82</sup> examinaram se LFE pode ser usado para prever a AOS em indivíduos idosos assintomáticos saudáveis. Um grupo de indivíduos de 72 anos ( $n = 448$ , 44% do sexo masculino) foi examinado e submetido a espirometria, NEP (-5 cmH<sub>2</sub>O, posição sentada) e poligrafia ventilatória (PV). Na espirometria estava dentro de valores normais em 88% do grupo, EFL estava presente em 143 (32%) indivíduos e VP apresentou uma OSA com um AHI  $\geq 15$ h em 47%. Neste estudo, os autores concluíram que a prevalência de LFE é elevada em idosos saudáveis e não pode ser usada para prever a presença de distúrbios relacionados ao sono em uma população mais velha.

Carrera et al. <sup>83</sup> com sete adolescentes com AOS e 20 controles mostraram que, na posição sentada, houve correlação entre PNE e a inclinação hipotônica do fluxo de pressão (SP) ( $r = -0,39$ ,  $P = 0,04$ ) e SPF ativado ( $r = -0,62$ ,  $P = 0,001$ ). Na posição supina, houve correlação entre PNE e SPF ativado ( $r = -0,43$ ,  $P = 0,03$ ) e uma tendência para SPF hipotônico ( $r = -0,38$ ,  $P = 0,06$ ).

Eles concluíram que a técnica NEP pode ser usada como um método alternativo para avaliar a colapsabilidade das vias aéreas superiores nos adolescentes.

A maioria dos estudos avaliou PNE usando um bocal que pode excluir a porção cefálica da via aérea superior, portanto Hirata et al.<sup>85</sup> trouxe a hipótese de que a determinação da PNE é influenciada pela interface e posição. Sendo assim avaliaram pacientes com suspeita de AOS usando polissonografia, PNE com -5 cmH<sub>2</sub>O em posição sentada e supina com bocal e máscara nasal.

Nos resultados, eles mostraram que a PNE foi influenciada pela interface e posição ( $p = 0,007$ ), e a via aérea superior foi mais dobrável com o bocal do que com a máscara nasal na posição sentada ( $p = 0,001$ ). Concluiu-se que a PNE com máscara nasal em posição supina mostrou informações mais relevantes para avaliação de pacientes sob investigação para AOS do que PNE com bocal.

Hirata et al.<sup>51</sup> realizaram a investigação para AOS através da polissonografia de vinte e oito pacientes, também foi realizada tomografia das vias aéreas superiores, PNE enquanto estava acordada e pressão de fechamento crítico (Pcrit) durante o sono. A PNE foi realizado com -5cmH<sub>2</sub>O na posição supina usando uma máscara nasal. O Pcrit foi medido durante o sono induzido por baixas doses de midazolam.

Os indivíduos apresentaram idade =  $45 \pm 13$  yrs, índice de massa corporal =  $29,4 \pm 4,9$  kg / m<sup>2</sup>, AHI  $30 \pm 26$ , intervalo de 2 a 86 eventos / h. NEP e Pcrit foram associados de forma semelhante à área da língua ( $r = 0,646$  e  $r = 0,585$ ), volume da língua ( $r = 0,565$  e  $r = 0,613$ ) e comprimento da faringe ( $r = 0,580$  e  $r = 0,611$ ), respectivamente ( $p < 0,05$  para todas comparações). NEP e Pcrit também foram significativamente correlacionados com IAH ( $r = 0,490$  e  $r = 0,531$ ) e foram significativamente maiores nos pacientes com AOS grave do que a população restante. Concluiu-se que o teste da PNE é um método simples e

promissor que está associado ao componente anatômico da colapsabilidade das vias aéreas superiores.<sup>51</sup>

#### **4.2.5 – Conclusão**

O método de realização do teste de PNE através da máscara nasal apresentou maior confiabilidade quando comparado ao uso do bocal. O teste da PNE foi promissor para o uso clínico, uma vez que possui uma aplicação rápida e apresenta informações relevantes para a colapsabilidade das pacientes com suspeita de AOS. Numerosos estudos foram realizados em uma variedade de populações de pacientes e mostram que a PNE é um método confiável para detectar a colapsabilidade das vias aéreas superiores. A PNE poderia ser ainda mais poderosa em combinação com dados da história clínica, como ronco e sonolência excessiva diurna. Análises adicionais em uma população mais heterogênea também podem ser úteis.

### **4.3 – Estudo III**

#### **Análise da colapsabilidade das vias aéreas superiores em pacientes com doença renal terminal – Resultados Preliminares**

##### **4.3.1 - Análise estatística**

Foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk para testar a distribuição normal da amostra. A análise descritiva foi realizada com os dados expressos em média e desvio padrão. O teste T para amostras dependentes foi utilizado para comparações pré e pós dialise. Para as correlações foi utilizado

Pearson. A análise estatística foi realizada por um estatístico experiente usando a versão SPSS versão 20.0. (Somers NY).

#### 4.3.2 - Resultados

Todos os pacientes do setor de hemodiálise da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo foram convidados a participar do estudo. Inicialmente 21 pacientes consecutivos atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo assinando o termo de consentimento livre e esclarecido.

A tabela 3 apresenta os dados demográficos e espirométricos dos pacientes.

**Tabela 3.** Dados demográficos e espirométricos.

Variáveis	Valores (n=5)
(Masculino/feminino)	3/2
Idade (anos)	42,6 ± 21,18
CVF % Predito	82,6 ± 13,58
VEF1 % Predito	80,2 ± 13,99
CVF/VEF1 % Predito	96,8 ± 4,2

**Legenda:** CVF = capacidade vital forçada; VEF1 = volume expiratório forçado no primeiro segundo.

A tabela 4 apresenta a média e o desvio padrão pré e pós hemodiálise, do peso, IMC e circunferências do pescoço e cintura, além das variáveis do sono

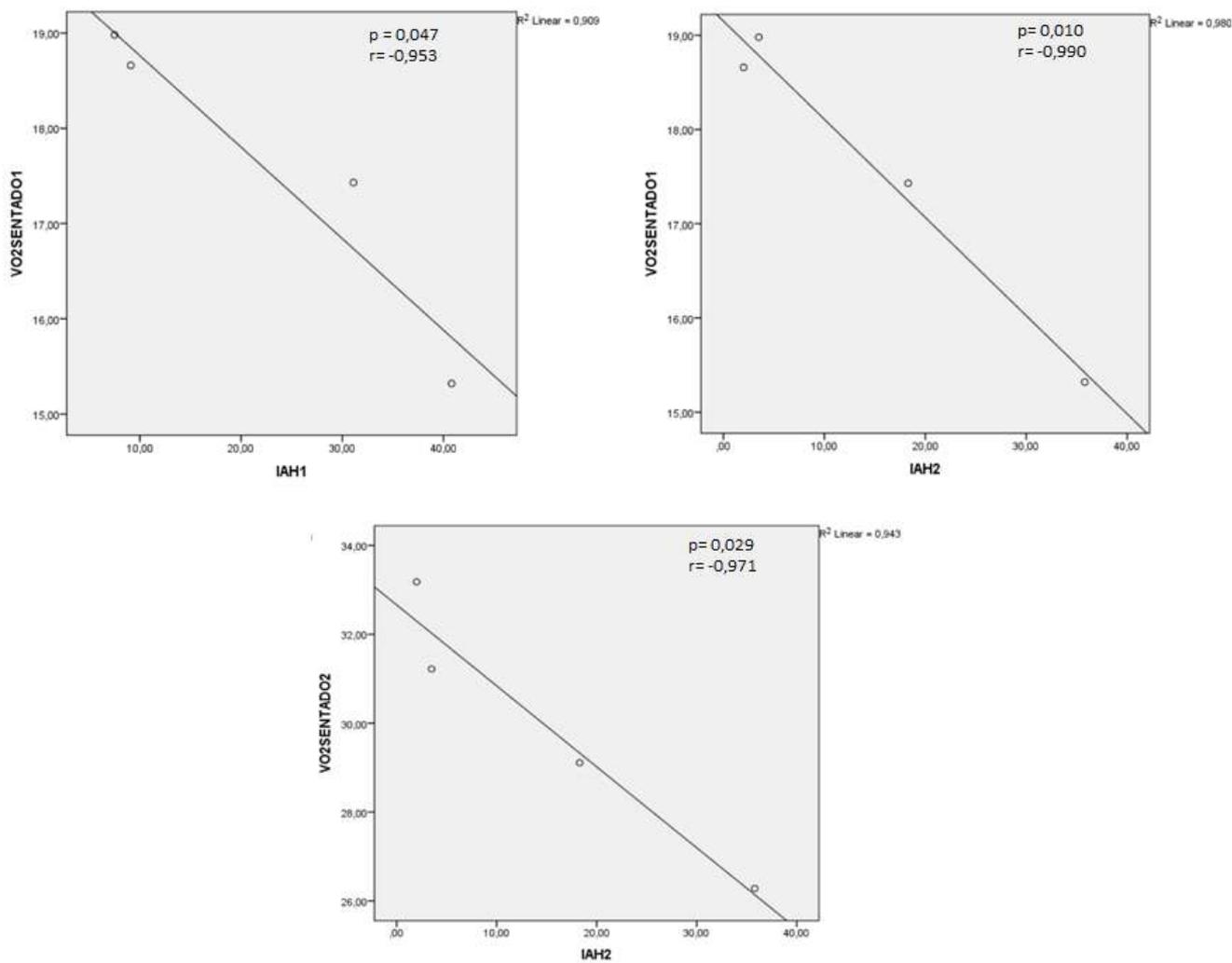
e do teste NEP que verificou a porcentagem de fluxo exalada no momento de 0,2 segundos após o início do teste.

**Tabela 4.** Dados antropométricos, variáveis do sono e do teste de pressão negativa expiratória.

Variáveis	Pré	Pós	p
Peso (kg)	71,23 ± 20,15	69,34 ± 20,20	-
IMC (kg/ m <sup>2</sup> )	25,59 ± 5,71	24,92 ± 5,68	-
Circunferência do pescoço (cm)	38,34 ± 1,07	38,12 ± 0,83	0,005
Circunferência cintura (cm)	94,22 ± 13,48	93,76 ± 13,18	0,043
TTA	428,16 ± 125,01	344 ± 135	0,45
IAH	20,6 ± 14,66	13,01 ± 10,36	0,008
IA	14 ± 13	28 ± 25	0,50
IAO	8,62 ± 7,25	3,48 ± 4,04	0,32
IAC	6 ± 8	2,22 ± 1,91	0,11
IH	6,6 ± 3,2	7,2 ± 9,2	0,88
IDO	9,44 ± 8,98	7,88 ± 6,19	0,66
VO,2 (%) – Sentado	33,14 ± 1,85	42,33 ± 2,49	0,001
VO,2 (%) – Deitado	41,74 ± 10,73	47,93 ± 10,77	0,000

**Legenda:** IMC = índice de massa corpórea; TTA = tempo total analisado; IAH = índice apneia / hipopneia; IA = índice de apneia; IAO = índice de apneia obstrutiva; IAC = índice de apneia central; IH = índice de hipopneia; IDO = índice de dessaturação da oxihemoglobina; VO,2 = porcentagem de fluxo exalada no momento de 0,2 segundos.

O VO<sub>2</sub> sentado pré hemodiálise apresentou correlação com o IAH pré (p= 0,047; r= -0,953) e pós hemodiálise (p=0,010; r= -0,990). Além disso, o VO<sub>2</sub> pós hemodiálise apresentou correlação com IAH pós hemodiálise (p=0,029; r= -0,971).



**Figura 5.** Correlação entre VO<sub>2</sub> sentado pré hemodiálise com o IAH pré e pós hemodiálise e o VO<sub>2</sub> pós hemodiálise com IAH pós hemodiálise.

### 4.3.3 - Discussão

As queixas de distúrbios do sono são comuns em pacientes com DRET. Causas multifatoriais, incluindo fatores fisiopatológicos, fatores psicológicos, e fatores relacionados ao estilo de vida, estão envolvidos na etiologia dos distúrbios do sono em pacientes submetidos à hemodiálise.

As dimensões aéreas da faringe são o resultado da interação entre estruturas ósseas e tecidos moles. A obesidade, um fator de risco para AOS, pode levar ao alargamento de vias aéreas superiores, tecidos moles e particularmente da língua, ampliando antero posteriormente e diminuindo o diâmetro das vias aéreas superiores.<sup>89</sup>

O deslocamento de fluido rostral durante a noite está associado com a gravidade da AOS em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. O estudo de Elias et al<sup>18</sup> verificou que a sobrecarga de fluidos na veia jugular interna e teor de água das mucosas das vias aéreas superiores contribui para a patogênese de AOS em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise.

O valor de  $V_{0,2}$  apresentado no teste NEP foi de  $19,98 \pm 11,77\%$  pré diálise e de  $28,60 \pm 21,98\%$  pós diálise, entretanto, não foram encontrados na literatura artigos com os valores de normalidade do teste NEP. Romano et al<sup>30</sup> realizaram um estudo com indivíduos com apneia do sono grave e encontraram um ponto de corte para  $V_{0,2}$  de 22,2%, com 95,8% de sensibilidade e especificidade. Esse valor de  $V_{0,2}$  representa que nos 0,2 segundos após o início da NEP, 22,2% do volume corrente, mensurado através da média do volume corrente das três respirações prévias. Podemos concluir que o valor de  $V_{0,2}$  foi maior após a dialise, representando que a limitação ao fluxo expiratório foi menor.

## **5. CONSIDERAÇÕES FINAIS**

Através da revisão sistemática pode-se verificar que o método de realização do teste NEP através da máscara nasal apresentou maior confiabilidade quando comparado ao uso do bocal. Além disso, o teste da NEP foi promissor para o uso clínico, uma vez que ele possui uma aplicação rápida e apresenta informações relevantes para a colapso da via aérea dos pacientes com suspeita de AOS. Numerosos estudos foram realizados em uma variedade de populações de pacientes e mostram que o NEP é um método confiável para detectar a colapsabilidade das vias aéreas superiores, porém não encontra-se a utilização do teste em pacientes com DRET.

Através do estudo 3 pode-se verificar a comparação pré e pós hemodiálise do fluxo exalado no momento de 0,2 segundos ( $V_{0,2}$ ), que apresentou diferença estatística. Além do valor de IAH que apresentou redução significativa no pós hemodiálise.

## 6. REFERÊNCIAS

1. Jurkovitz CT, Elliott D, Li S, Saab G, Bombback AS, Norris KC, et al: Physician utilization, risk-factor control, and CKD progression among participants in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2012 Mar;59(3 Suppl 2):S24-33
2. Moura L, Schmidt MI, Duncan BB, Rosa RS, Malta DC, Stevens A, et al. Monitoring End Stage Renal Disease through the High Complexity Procedures Authorization Subsystem – Apc- in Brazil (2000-2006). *Epidemiol. Serv. Saúde* . 2009 Jun; 18(2): 121-131.
3. Mula-Abed WA, Al Rasadi K, Al-Riyami D. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): A Serum Creatinine-Based Test for the Detection of Chronic Kidney Disease and its Impact on Clinical Practice. *Oman Med J.* 2012 May, 27(2): 108-113.
4. Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ: Nocturnal Hypoxemia and Periodic Limb Movement in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Clim. J. AM Soc. Nephrol.* 2010 Sep; 5 (9):1607-1613.

5. Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, McFarlane PA, Hanly PJ. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: implications for obstructive sleep apnoea .Eur Respir J 2007 Nov; 30 (5): 965–971.
6. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, MacLeod B, Griffith JL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Recurrent Cardiovascular Disease and Mortality. Am J Kidney Dis, 2004 Aug; 44(2):198-206.
7. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. J Am SocNephrol 2004 Jan: 15 Suppl 1: S77–S80.
8. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive Effects of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension on Early Markers of Carotid Atherosclerosis. Hypertension. 2009 Jan; 53(1):64-69.
9. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. JAMA 2000 Apr 12;283(14):1829-1836.
10. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2006 Aug;21(8): 2210–2216.

11. Cury JL, Brunetto AF, Aydos RD. Negative effects of chronic kidney failure on lung function and function capacity. *Rev. Bras. Fisioter.* 2010 Mar-Apr;14(2):91-98.
12. Miyazaki ET, Dos Santos RJr, Miyaki MC, Domingos NM, Felicio HC, Rocha MF, et al: Patients on the waiting list for liver transplantation: caregiver burden and stress. *Liver Transpl.* 2010 Oct;16(10):1164-8
13. Chilcot J, Wellsted D, Farrington K. Screening for depression while patients dialyse: an evaluation. *Nephrol Dial Transplant* 2008 Aug; 23(8):2653–2659.
14. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, et.al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000 May; 57(5):2093–2098.
15. Faries D, Herrera J, Rayamajhi J, DeBrotta D, Demitrack M, Potter WZ: The responsiveness of Hamilton Depression Rating Scale . *J Psychiatr Res.* 2000; 34(1):3-10.
16. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15; 5(2):136-143.
17. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6.
18. Elias R, Chan C, Paul N, Motwani S, Kasai T, Gabriel J, et al: Relationship of pharyngeal water content and jugular volume to severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:937-944.
19. Sim JJ, Rasgon SA, Derose SF. Review article: Managing sleep apnoea in kidney diseases. *Nephrology (Carlton).* 2010 Mar;15(2) 146–152

20. Elias RM, Bradley TD, Kasai T et al. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 27: 1569–1573.
21. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P 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: 1598–1605.
22. 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 May 31;161(3):306-12
23. Kirkness JP, Peterson LA, Squier SB et al. Performance characteristics of upper airway critical collapsing pressure measurements during sleep. *Sleep* 2011; 34: 459–467.
24. Dement WC. The study of human sleep: a historical perspective. *Thorax* 1998 Oct; 53 Suppl 3:S2-7.
25. Liistro G, Rombaux PH, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *EurRespir J.* 2003 Feb; 21(2):248-252.
26. Nakata S, Noda A, Yanagi E, Suzuki K, Yamamoto H, Nakashima T. Tonsil size and body index are important factors for efficacy of simple tonsillectomy in obstructive apnoea syndrome. *ClinOtolaryngol.* 2006 Feb;31(1):41-45.
27. Pereira CAC. Il Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 2002, 28(3):S1- S82.
28. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and

- Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1994, 7(6):1197-8.
29. Isono S, Tanaka A, Tagaito Y, Ishikawa T, Nishino T. Influences of head positions and bite opening on collapsibility of the passive pharynx. *J Appl Physiol* 2004, 97(1):339- 346.
30. Romano S, Salvaggio A, Hirata RP, Lo Bue A, Picciolo S, Oliveira LVF, Insalaco G. Upper airway collapsibility evaluated by negative expiratory pressure test in severe obstructive sleep apnea. *Clinics* 2011, 66(5):6.
31. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737-747.
32. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org). Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
33. Verrelli M. Chronic renal failure. [cited on 2006 Mar 27]. Available from:<http://www.emedicine.com/med/topic374.htm>.
34. Krause RS. Renal failure, chronic and dialysis complications. Available from:<http://www.emedicine.com/emerg/topic501.htm>.
35. Jha V, Garcia GG, Iseki K, Li Z, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *LANCET* May 31, 2013; S0140-6736(13): 60687-X
36. Kim C-W, Chang Y, Sung E, et al. Sleep duration and quality in relation to chronic kidney disease and glomerular hyperfiltration in healthy men and women. *PLoS ONE* 12(4): e0175298.

37. Einollahi B, Motalebi M, Rostami Z, Nemati E, Salesi M. Sleep Quality Among Iranian Hemodialysis Patients: A Multicenter Study Behzad. *Nephro Urol Mon.* 2015 January; 7(1): e23849.
38. Gooneratne IK, Ranaweera AK, Liyanarachchi NP, Gunawardane N, Lanerolle RD. Epidemiology of chronic kidney disease in a Sri Lankan population. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2008;28:60–4.
39. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 2003; 163:1417–1429.
40. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep Disturbances as Nontraditional Risk Factors for Development and Progression of CKD: Review of the Evidence. *Am J Kidney Dis.* 2012 November; 60(5): 823–833.
41. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org). Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
42. Arzt M, Eckert DJ. Is fluid overload a target to treat sleep disordered breathing in patients with end-stage renal disease, and what are the underlying mechanisms? *Eur Respir J* 2017; 49: 1700443
43. Edalat-Nejad M, Jafarian N, Yousefichaijan P. Diabetic Nephropathy: A Strong Predictor of Sleep Quality in Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(4):774-780.
44. Roumelioti ME, Brown LK, Unruh ML. The Relationship Between Volume Overload in End-Stage Renal Disease and Obstructive Sleep Apnea. *Seminars in Dialysis* 2015; 28(5): 508-513.

45. Losso RL, Minhoto GR, Riella MC. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis: comparison between hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Feb; 47(2):369-75.
46. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016;
47. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Medicine Reviews*, Vol. 7, No. 2, pp 131±143, 2003.
48. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
49. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Geneva, 2016.
50. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjelmessaeth J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg* 2011,21(4):485–491.
51. Hirata RP, Schorr F, Kayamori F, et al. Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016 Nov 10.
52. Fonseca NT, Urbano JJ, Nacif SR, et al. A systematic review of sleep disorders in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *J Phys Ther Sci*. 2016 Jul; 28(7): 2164–2170.
53. Valta P, Corbeil C, Lavoie A, et al. Detection of expiratory flow limitation during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1311–1317.
54. Tantucci C, Mehiri S, Duguet A, Similowski T, Arnulf I, Zelter M, Derenne JP, Milic-Emili J. Application of negative expiratory pressure during expiration and

- activity of genioglossus in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1998 Mar;84(3):1076-82.
55. Tantucci C, Duguet A, Ferretti A, Mehiri S, Arnulf I, Zelter M, Similowski T, Derenne JP, Milic-Emili J. Effect of negative expiratory pressure on respiratory system flow resistance in awake snorers and nonsnorers. *J Appl Physiol* (1985). 1999 Sep;87(3):969-76.
56. Milic-Emili, J. – Recent advances in the evaluation of respiratory drive. *Internat. Anaesthesiol. Clin.* 15:39, 1977.
57. Koulouris NG, Valta P, Lavoie A, Corbeil C, Chassé M, Braidy J, Milic-Emili J. A simple method to detect expiratory flow limitation during spontaneous breathing. *Eur Respir J.* 1995 Feb;8(2):306-13.
58. Baydur A, Wilkinson L, Mehdian R, Bains B, Milic-Emili J. Extrathoracic expiratory flow limitation in obesity and obstructive and restrictive disorders: effects of increasing negative expiratory pressure. *Chest.* 2004 Jan;125(1):98-105
59. Boczkowski J, Murciano D, Pichot M-H, et al. Expiratory flow limitation in stable asthmatic patients during resting breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 752–757.
60. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999 Aug 1;22(5):667-89.
61. Koutsoukou A, Armaganidis A, Stavrakaki-Kalergi C, et al. Expiratory flow limitation and intrinsic positive end-expiratory pressure at zero positive end-

- expiratory pressure in patients with adult respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1590–1596.
62. Stubbing DG, Pengelly LD, Morse JLC, et al. Pulmonary mechanics during exercise in subjects with chronic airflow obstruction. *J Appl Physiol* 1980; 49: 511–515.
63. Kosmas EN, Milic-Emili J, Polychronaki A, et al. Exercise-induced flow limitation, dynamic hyperinflation and exercise capacity in patients with bronchial asthma. *Eur Respir J* 2004; 24: 378–384.
64. Murciano D, Ferretti A, Boczkowski J, et al. Flow limitation and dynamic hyperinflation during exercise. *J Appl Physiol* (1985).
65. Jones MH, Davies SD, Kisling JA, et al. Flow limitation in infants assessed by negative expiratory pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 713–717.
66. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Andries D, Tobback N, Mooser V, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HipnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310-18.
67. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org). Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
68. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, et al. and the PRISMA Group (2009) The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: Explanation and elaboration. *PLoS Med* 6: e1000100.

69. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, Moher D, Rennie D, de Vet HC, Lijmer JG. Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy. The STARD statement for reporting studies of diagnostic accuracy: explanation and elaboration. *Annals of internal medicine*, V 138.
70. Verin E, Tardif C, Portier F, Similowski T, Pasquis P, Muir JF. Evidence for expiratory flow limitation of extrathoracic origin in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2001 May;57(5):423-8.
71. Van Meerhaeghe A, Delpire P, Stenuit P, Kerkhofs M. Operating characteristics of the negative expiratory pressure technique in predicting obstructive sleep apnoea syndrome in snoring patients. *Thorax*. 2004 Oct;59(10):883-8.
72. Tamisier R, Wuyam B, Nicolle I, Pépin JL, Orliaguet O, Perrin CP, Lévy P. Awake flow limitation with negative expiratory pressure in sleep disordered breathing. *Sleep Med*. 2005 May;6(3):205-13. Epub 2005 Jan 24.
73. Ferretti A, Giampiccolo P, Redolfi S, Mondini S, Cirignotta F, Cavalli A, Tantucci C. Upper airway dynamics during negative expiratory pressure in apneic and non-apneic awake snorers. *Respir Res*. 2006 Mar 30;7:54.
74. Romano S, Salvaggio A, Hirata RP, Lo Bue A, Picciolo S, Oliveira LV, Insalaco G. Upper airway collapsibility evaluated by a negative expiratory pressure test in severe obstructive sleep apnea. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011a;66(4):567-72
75. Baydur A, Vigen C, Chen Z. Expiratory Flow Limitation in Obstructive Sleep Apnea and COPD: A Quantitative Method to Detect Pattern Differences

- Using the Negative Expiratory Pressure Technique *Open Respir Med J*. 2012;6:111-20.
76. Insalaco G, Romano S, Marrone O, Salvaggio A, Bonsignore G. A new method of negative expiratory pressure test analysis detecting upper airway flow limitation to reveal obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005 Oct;128(4):2159-65.
77. Liistro G, Veriter C, Dury M, Aubert G, Stanescu D. Expiratory flow limitation in awake sleep-disordered breathing subjects. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):185-90.
78. Rouatbi S, Tabka Z, Dogui M, Abdelghani A, Guénard H. Lung. Negative expiratory pressure (NEP) parameters can predict obstructive sleep apnea syndrome in snoring patients. 2009 Jan-Feb;187(1):23-8. doi: 10.1007/s00408-008-9122-6. Epub 2008 Oct 16.
79. Carrera HL, McDonough JM, Gallagher PR, Pinto S, Samuel J, DiFeo N, Marcus CL. Upper Airway Collapsibility During Wakefulness in Children with Sleep Disordered Breathing, as Determined by the Negative Expiratory Pressure Technique. *Sleep*. Jun 1, 2011; 34(6): 717–724.
80. Montemurro LT, Bettinzoli M, Corda L, Redolfi S, Novali M, Braghini A, Tantucci C. Influence of upper airway size on volume exhaled under negative pressure during evaluation of upper airway collapsibility. *Sleep Breath*. 2012 Jun;16(2):399-404. doi: 10.1007/s11325-011-0511-3. Epub 2011 Mar 23.
81. Corda L, Redolfi S, Montemurro LT, La Piana GE, Bertella E, Tantucci C. Short- and long-term effects of CPAP on upper airway anatomy and collapsibility in OSAH. *Sleep Breath*. 2009 May;13(2):187-93. doi: 10.1007/s

In this study the authors concluded that 11325-008-0219-1. Epub 2008 Sep 25.

82. Guillot M, Costes F, Sforza E, Maudoux D, Bertoletti L, Barthélémy JC, Roche F. Is tidal expiratory flow limitation predictive of sleep-related disorders in the elderly? *Eur Respir J*. 2010 Oct;36(4):842-8.
83. Carrera HL, Marcus CL, McDonough JM, Oliva Morera JC, Huang J, Farre R, et al. Negative Expiratory Pressure Technique: An Awake Test to Measure Upper Airway Collapsibility in Adolescents. *Sleep*. 2015 Nov 1;38(11):1783-91.
84. Hirata RP, Kayamori F, Schorr F, Moriya HT, Romano S, Insalaco G, et al. Influence of interface and position on upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure. *Sleep Breath*. 2017 Jan 7. [Epub ahead of print]
85. Hirata RP, Schorr F, Kayamori F, Moriya HT, Romano S, Insalaco G, et al. Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016 Nov 10.
86. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML. Sleep-Disordered Breathing and excessive Daytime Sleepiness in Chronic Kidney Disease and Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 986–994, May, 2011

87. Araujo SMHA, Bruin VMS, Nepomuceno LA et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities. *Sleep Medicine* 11 (2010) 785–790.
88. Mavanur M, Sanders M, Unruh M. Sleep disordered breathing in patients with chronic kidney disease. *Indian J Med Res* 131, February 2010, pp 277-284.
89. Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, et al. Upper Airway Collapsibility is Associated with Obesity and Hyoid Position. *Sleep*, 2014;37(10).

## 7. APÊNDICES

### 7.1. Artigo I - *Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal* (publicado)

2

Hemodialysis on upper airways collapsibility

#### **Effect of Hemodialysis on Upper Airways Collapsibility in Patients with end stage renal disease: a study protocol.**

**Anderson Soares Silva<sup>1</sup>, Jéssica Julioti Urbano<sup>1</sup>, Israel Reis Santos<sup>1</sup>, Roberto Stirbulov<sup>3</sup>, Sergio Roberto Nacif<sup>1</sup>, Glauber Sá Brandão<sup>2</sup>, Vera Lucia Santos Alves<sup>3</sup>, Luiz Antonio Miorin<sup>3</sup>, Alberto Braghiroli<sup>4</sup>, Salvatore Romano<sup>5</sup>, Giuseppe Insalaco<sup>5</sup>, Claudia Santos Oliveira<sup>1</sup>, Luis Vicente Franco de Oliveira<sup>6</sup>.**

**Corresponding author:**

Luis Vicente Franco Oliveira, PT, PhD.

Medicine School, University Center of Anapolis (UniEVANGELICA), Anapolis (GO), Brazil.

E-mail: oliveira.lvf@gmail.com

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

**Financial Support:** Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

*MTP&RehabJournal* 2017, 15:537

**ABSTRACT**

**Introduction:** Chronic kidney disease (CKD) has become a global epidemic, representing a serious public health problem. In patients with end-stage renal disease (ESRD), the amount of overnight rostral fluid displacement from the lower limbs is related to increased neck circumference and the severity of obstructive sleep apnoea. **Objectives:** To assess the influence of haemodialysis in degree of upper airway collapsibility by using the negative expiratory pressure (NEP) test in patients with CKD. **Methods:** This is a cross-sectional clinical study to assess the degree of upper airway collapsibility in patients with CKD undergoing haemodialysis. Negative expiratory pressure (NEP) and nocturnal polysomnography test will be performed before and after the haemodialysis session. The primary outcome is the degree of collapsibility of the upper airway as measured by the NEP test. The secondary outcome is the prevalence and severity of sleep disorders in ESRD patients undergoing haemodialysis. **Ethics and dissemination:** Written informed consent will be obtained from all participants. This study protocol was approved by the Ethics Committee on Human Research of the University of Nove de Julho (Brazil) under number 368856/2010. **Trial Registration:** The protocol for this study has been registered in the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry: NCT02390193.

**Key Words:** Chronic Kidney Disease, renal dialysis, upper airway, sleep, pulmonary function.

## INTRODUCTION

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by progressive destruction of renal mass with irreversible sclerosis and loss of nephrons over a period of months to years, depending on the underlying etiology. CKD is defined as renal damage or decreased renal function for three or more months.<sup>1</sup> CKD requiring dialysis or transplantation is known as end-stage renal disease (ESRD).<sup>2</sup>

The prevalence of CKD and ESRD has increased significantly in the last decade and it is estimated that 8 to 16% of the world population faces this reality.<sup>3</sup> The outcomes of CKD include not only the progression of cardiovascular events (CV).<sup>4,5</sup> Type 2 diabetes and hypertension are the two major risk factors for CKD, and the prevalence of both conditions is rapidly increasing, driven by epidemic of obesity, especially in developed countries.<sup>6</sup>

Despite the implications of CKD and ESRD in public health, we have an incomplete understanding of the factors responsible for its development and progression. In particular, the wide inter-individual variability in CKD progression remains poorly understood. Obesity, dyslipidemia, inflammation and smoking are known risk factors, but they only partially account for individual differences in the progression of CKD and ESRD.<sup>7,8</sup> Respiratory abnormalities induced by disordered breathing during sleep are now recognized as one prevalence and with serious adverse consequences in patients with CKD and ESRD.<sup>9</sup>

Sleep disorders are present in about 70% of patients with renal disease, including those undergoing dialysis, early-stage kidney transplantation or proteinuria, with a prevalence of apnea-hypopnea index (AHI)  $\geq$  15 events per hour of sleep, this prevalence is about 5 to 10 times higher than in the general population. Other disorders such as insomnia, restless legs syndrome, obstructive sleep apnea (OSA) and excessive daytime sleepiness are also common in this population. The mechanisms or underlying etiology for this association is different for each type of renal disease.<sup>10-13</sup>

In patients with ESRD, the presence of sleep-disordered breathing may be associated with an increase in blood pressure and left ventricular hypertrophy. Some authors also attribute the high incidence of OSA in this population to instability of the respiratory system caused by impairment of uremic control and increased volume of extracellular fluid.<sup>14</sup> OSA can cause renal overload due to hemodynamic changes, ischemic stress, and arterial hypertension, DRC and proteinuria.<sup>15</sup> These sleep abnormalities have negative and significant effects on the quality of life and the functional health status of this population.<sup>16,17</sup>

Another important factor that has recently been investigated is the higher prevalence of OSA in patients with edema, heart failure and CKD compared to the general population under these conditions. Fluid accumulated in the lower limbs during the day can migrate to the chest and neck when in a horizontal position during sleep, thus, fluid retention may increase the risk of developing OSA.<sup>12,18</sup>

In addition, it has been shown that in healthy, non-obese individuals with no edema, the amount of fluid that migrates from the lower limbs when assuming a reclining posture is directly associated with increased neck circumference. Displacement of the fluid from the lower limbs to the upper thorax can cause distension of the large veins leading to cervical and / or parapharyngeal soft tissue edema, predisposing to obstruction of the upper airways.<sup>19</sup>

An increase in the degree of upper airway collapsibility is a common feature in patients with OSA increasing the risk of horizontal obstruction during sleep.<sup>20</sup> Thus, patients with CKD, with heart failure and arterial hypertension are more prone to obstruction of the upper airway. superior airway.<sup>12</sup>

The hypothesis of this study is that increased extracellular fluid volume in CKD patients may contribute to upper airway collapsibility and directly cause OSA, increasing the amount of fluid displaced from the lower limbs to the neck at night, in addition to increasing possibly extraluminal pressure.

## **METHODS**

This is a blind, non-randomized clinical trial that will be performed at the hemodialysis center of Santa Casa de Misericórdia in São Paulo (SP), Brazil. The protocol for this study was registered with the US National Institutes of Health Clinical Trials Registry: NCT02390193. The Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials (SPIRIT) guidelines were used to develop this clinical trial.<sup>21</sup>

The study will be conducted in accordance with the ethical standards set out in the Declaration of Helsinki 1961 (revised in Hong Kong in 1989 and Edinburgh, Scotland, 2000) and is in compliance with the National Human Rights Council's Guidelines and Norms for Research Involving Human Beings. Health Department of the Ministry of Health in December 2012. This protocol was approved by the Committee of Ethics in Human Research of the University of Nove de Julho (Brazil) in nº. 368856/2010 and was enrolled in the National Institutes of Health Registry of Clinical Trials: NCT02390193. All study procedures will be confidential and all participants enrolled in the study will sign an informed consent form and may withdraw from the study at any time without incursion.

## **ELIGIBILITY CRITERIA**

Patients with a confirmed diagnosis of ESRD will be recruited at the hemodialysis center of Santa Casa de Misericórdia de São Paulo and at the hemodialysis center of Santa Casa de Misericórdia de Avaré, both located in the state of São Paulo, Brazil. Patients who are interested in participating in the study should be eligible and sign the informed consent form. Only after informed consent can the patient's data collection be initiated.

**INCLUSION CRITERIA**

Patients of both sexes with ESRD, older than 18 years, candidates for renal transplantation and submitted to hemodialysis, cognitive level sufficient to understand the procedures and follow the instructions for performing the procedures, absence of dementia or psychiatric refractory treatment disorders which leads to an inability to provide informed consent and agreement to participate by signing an informed consent statement.

**EXCLUSION CRITERIA**

Those with craniofacial abnormalities, active treatment for respiratory sleep disorders, presence of active malignancy, and active alcohol use and / or drug abuse will be excluded.

**ANTHROPOMETRIC MEASUREMENTS**

The clinical assessment will include height (cm) and body weight (kg) determined according to an electronic scale (model 200/5, Welmy Industria e Comércio Ltda, São Paulo, Brazil) and body mass index (BMI) will be calculated using the weight / height <sup>2</sup>.<sup>22</sup> The circumference of the neck (cm) will be measured around the cricoid cartilage using a tape measure (7 mm wide).<sup>23</sup> Dialysis nurses will measure peripheral blood pressure, respiratory rate, heart rate, and the peripheral oxygen saturation before, during and after each session, and the data will be obtained from medical records.

**NOCTURNAL POLYGRAPHY**

Residential Night Polygraphy will be performed the night before the HD session and the night after the HD session using a portable Apnea Link Air monitoring monitor (ResMed Corporation, San Diego, CA, USA), including five

record signs of respiratory effort, respiratory, blood flow, snoring, oxygen saturation and pulse.<sup>24</sup>

All respiratory events will be evaluated manually by the same experienced pulmonologist, specialist in Sleep Medicine, according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine. AHI will be calculated as the number of apneas and hypopneas per hour of recording and the diagnosis of OSA was confirmed. Quality control to ensure data quality, all health professionals involved in this study will receive specific training.

#### **PULMONARY FUNCTION TESTS**

Pulmonary function tests will be performed at the Sleep Laboratory of the University of Nove using the KoKo PFT Spirometer version of System 4.11 (NSPIRE Health, Inc., Louisville, CO, USA), according to the guidelines for performing pulmonary function tests established by the Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia and the European Respiratory Society.<sup>25,26</sup>

Patients will be tested in comfortable positions. The calibration of the instrument will be performed before each examination with a 3 ml syringe. All tests will be performed by a trained technician to allow patient cooperation to be obtained and to have the equipment operated correctly, ensuring standardized and reproducible results. The tests will be read and reported by a pulmonologist on the research team.<sup>25</sup>

#### **NEGATIVE EXPIRATORY PRESSURE (NEP) TEST**

NEP tests will be performed before and after the dialysis procedure. The NEP test is performed by applying negative pressure (-5cmH<sub>2</sub>O and -10cmH<sub>2</sub>O) in the nasal cavity during expiration after standardization of the respiratory pattern. All manoeuvres are performed with the patient awake.

This is a practical test performed during wakefulness and requires little patient cooperation. In the absence of expiratory flow limitation, application of the

Silva et al.

NEP results in an increased pressure gradient between the alveoli and the upper airway opening, causing an increase in expiratory flow. NEP is generated by an air amplifier (model EXAIR 120021 Cincinnati, Ohio, USA), which is coupled to a compressed air cylinder through an electrically operated solenoid valve (Norgreen Ltd Model 95004, Vimercate, MI, Italy) that is activated automatically with an opening interval of 2 seconds under software control.

A pneumotachograph (Hans Rudolph Model 3830, Kansas City, MO, USA) will be connected to the air amplifier and nasal mask to measure airflow with pressure transducers (PCLA02X5, Sensor technics GmbH, Puchheim, Germany). The pressure in the nasal cavity will be measured using pressure transducers (Sensortechncs GmbH, PCLA0050, Puchheim, Germany).

The tests will be performed twice, one with the subject sitting comfortably and the other with the subject lying comfortably in the dorsal decubitus with the neck in a neutral position because it has been documented that the position of the head has an influence on collapsibility of the upper airway. NEP maneuvers will be conducted after at least four cycles of standardization of the breathing pattern.

All maneuvers will be performed with the patient awake with a nasal mask and the mouth closed. We will use the nasal mask because Hirata et al. Showed that the method of performing the NEP test through the nasal mask presents greater reliability when compared to the use of the mouthpiece.<sup>27</sup> The flow and pressure signals in the transferred nasal cavity will be through a low-pass filter and sampled at 200 Hz. Both digital signals are displayed in real time on the monitor and stored on the computer for analysis at a later time. Signal analysis and solenoid valve control will be realized through the LabVIEW 8.2 software (National Instruments), developed by the National Italian Research, Institute of Biomedicine and Molecular Immunology "A. Monroy".<sup>28</sup>

The implementation of NEP during exhalation produces a peak flow, immediately followed by a sudden drop of a varying degree. The collapsibility of the

upper airway is measured by flow limitation ( $\Delta\dot{V}$ ), expressed as the percentage of peak flow immediately after administration of the NEP.<sup>29</sup>

To avoid reflex and voluntary reactions to the NEP stimulus, the minimum flow will be identified during the first 200 ms of NEP management. The collapsibility of the upper airway is also evaluated by checking immediately after V0.2s administration of NEP. These values are expressed as a percentage of the inspiratory volume average of the three breaths previous to NEP administration. Verified volumes are accepted only when the difference between inspiration and expiration for each of the previous three breaths is less than 10%. Values of V0.2 and  $\Delta\dot{V}$  (%) are calculated as the average of four measurements.<sup>29</sup>

#### **RANDOMIZATION AND BLINDING**

It is not possible to randomize patients in this protocol because the eligible ESRD patients will be undergoing haemodialysis, and they require the intervention for their survival. Data analysis will be blinded, which means that the researcher who analyses the NEP test results will not know if the tests were performed before or after haemodialysis.

#### **PROCEDURES**

Patients with ESRD will be clinically evaluated and pulmonary function tests will be performed to exclude those with intrathoracic obstruction. Patients enrolled in the study are submitted to the NEP test before and after the dialysis session. The test will be performed with the patient seated and then lying comfortably in the dorsal position and will also be submitted to domestic nocturnal polygraphy (PG) exam using an type 3 portable monitoring Apnea Link Air device (ResMed Corporation, San Diego, CA, USA) so that we can correlate the degree of collapsibility of the upper airways with the Risk of OSA. The nocturnal polygraphy will be held the night before the hemodialysis (HD) session and the night after hemodialysis session night.

## **INTERVENTION**

Hemodialysis, which occurs during the day and evening periods, was standardized by the nephrology clinic. The patients that will be included in the study regularly underwent haemodialysis three times per week, with a 4-hour session duration, 250-ml/L blood flow and 500-ml/min dialysate flow, using bicarbonate-buffered dialysate with 1.25 mmol/L ionized calcium concentration, and a dialysate temperature of 36.5° C.

The ultrafiltration amount for each haemodialysis session was decided by individual dry weight, which will be fixed during the trial. In addition, patients will not be permitted to change medication or start new drugs, in particular, antiplatelet agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and  $\beta$ -blockers. Patients who require a medication change for medical reasons will consequently be excluded from the study.

## **DATA ANALYSIS**

### **Sample size**

The sample calculation was not performed because a protocol that evaluated the variation of NEP test values, pre-, post-intervention or either, was not found in the literature to allow test variability to be defined. Thus, the authors will perform a pilot study with 12 patients to calculate the sample size.

### **Proposed statistical analyses**

The Shapiro-Wilk test for normality will be performed first to determine whether the sample has a normal distribution. Descriptive analyses will be performed with data expressed as means and standard deviations or medians and interquartile range (25-75%), as appropriate. Pearson or Spearman correlations will be determined between the values of physiological variables and the apnoea-hypopnoea index (AHI), depending on sample distribution. The Student's t-test or

the Mann-Whitney test will be used for comparisons between individuals with and without OSA. Statistical analyses will be performed by an experienced statistician using SPSS statistical software (IBM Co, Armonk, New York, USA) for Windows, V.23.0.

#### **Safety and quality control**

To ensure quality control of data and to avoid biases, the medical professionals and physiotherapists responsible for data collection in this study will receive specific training. External periodic monitoring will be conducted to confirm the correct application of the methodology, with respect to procedures, implementation of the instruments, and collection and processing of information. The results will be analysed in a single-blind manner.

#### **ADVERSE EVENTS AND INSURANCE FOR HARMED PATIENTS**

All adverse events will be recorded. The investigators cannot guarantee that any complications or health damage will not occur. If some adverse events occur appropriate measures will be taken, however any financial compensation will occur.

#### **DISCUSSION**

The prevalence of CKD and its associated comorbidities is growing throughout the world. The high prevalence of OSA in this population ends up affecting sleep quality, which, in turn, impairs the quality of life of these patients, leading to increased morbidity and mortality.<sup>30</sup> The main consequences of OSA are an increased risk of work and traffic accidents due to excessive daytime sleepiness caused by sleep fragmentation, and the risk of cardiovascular diseases due to repetitive hypoxia, activation of the sympathetic nervous system, and systemic inflammation.

In contrast, central sleep apnoea (CSA) is less frequent in the general population. Although its pathogenesis is multifactorial, the prevalence of both OSA

Silva et al.

and CSA is higher in patients with body fluid retention in particular those with heart failure, and these disorders are associated with an increased risk of mortality. This suggests that fluid retention may contribute to the pathogenesis of OSA and CSA. During the day, individuals are most often in a standing or seated position, and body fluids accumulate in the intravascular and interstitial spaces of the lower limbs due to gravity. Once they lie down at night, this liquid column is redistributed due to gravity and a new altitude. Some of this fluid accumulates in the upper airway, increasing the extraluminal pressure of the soft tissue and risk of airway collapse during sleep.

Thus, this protocol hypothesizes that the weight gain due to volume overload observed in the interdialytic period will exert a negative influence on the degree of collapsibility of the upper airways, predisposing patients with CKD to OSA.

#### **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors would like to acknowledge the technical infrastructure support provided by hemodialysis center of Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e hemodialysis center of Santa Casa de Avaré (SP), Brazil. and Research Board of University of Nove de Julho - UNINOVE (Brazil).

#### **AUTHOR CONTRIBUTIONS**

LVFO, AB, SR, ASS, CSO and GI provided the concept of the study, created the hypothesis, and wrote the original proposal. ASS, IRS and LVFO significantly contributed to the writing of this proposal. JJU, RS, IRS and RAOP will be participate in the data collection and perform the clinical evaluations. GSB, and LVFO were involved in the critical revision of the manuscript. GSB, VLSA, LAM, SR, GI, CSO, ASS and LVFO wrote this protocol paper, with input from all co-authors. All the authors read and approved the final manuscript.

#### **AUTHOR DETAILS**

<sup>1</sup>Sleep Laboratory, Rehabilitation Sciences Master's and PhD Degree Program, University of Nove de Julho - UNINOVE, São Paulo, (SP), Brazil. <sup>2</sup>Master in Bioengineering by Instituto de Pesquisa e Desenvolvimento, Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), São José dos Campos (SP), Brazil, Professor at Universidade Estadual da Bahia (UNEB). <sup>3</sup>Department of physiotherapy and hemodialysis of

Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, (SP), Brazil. <sup>4</sup>Medical Center of Veruno, Salvatore Maugeri Foundation, Veruno (NO), Italy. <sup>5</sup>National Research Council of Italy – Institute of Biomedicine and Molecular Immunology “Alberto Monroy”, Palermo (SI), Italy. <sup>6</sup>Medicine School, University Center of Anapolis (UniEVANGELICA), Anapolis (GO), Brazil.

#### COMPETING OF INTEREST

All the authors contributed equally to this work.

#### REFERENCES

1. Verrelli M. Chronic renal failure. [cited on 2006 Mar 27]. Available from:<http://www.emedicine.com/med/topic374.htm>.
2. Krause RS. Renal failure, chronic and dialysis complications. Available from:<http://www.emedicine.com/emerg/topic501.htm>.
3. Jha V, Garcia GG, Iseki K, Li Z, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *LANCET* May 31, 2013; S0140-6736(13): 60687-X
4. Kim C-W, Chang Y, Sung E, et al. Sleep duration and quality in relation to chronic kidney disease and glomerular hyperfiltration in healthy men and women. *PLoS ONE* 12(4): e0175298.
5. Einollahi B, Motalebi M, Rostami Z, Nemati E, Salesi M. Sleep Quality Among Iranian Hemodialysis Patients: A Multicenter Study Behzad. *Nephro Urol Mon.* 2015 January; 7(1): e23849.
6. Gooneratne IK, Ranaweera AK, Liyanarachchi NP, Gunawardane N, Lanerolle RD. Epidemiology of chronic kidney disease in a Sri Lankan population. *Int J Diabetes Dev Ctries.* 2008;28:60–4.
7. Yu HT. Progression of chronic renal failure. *Arch Intern Med.* 2003; 163:1417–1429.
8. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep Disturbances as Nontraditional Risk Factors for Development and Progression of CKD: Review of the Evidence. *Am J Kidney Dis.* 2012 November; 60(5): 823–833.
9. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical

- Specifications, Version 2.2. [www.aasmnet.org](http://www.aasmnet.org). Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
10. Arzt M, Eckert DJ. Is fluid overload a target to treat sleep disordered breathing in patients with end-stage renal disease, and what are the underlying mechanisms? *Eur Respir J* 2017; 49: 1700443
  11. Edalat-Nejad M, Jafarian N, Yousefichaijan P. Diabetic Nephropathy: A Strong Predictor of Sleep Quality in Hemodialysis Patients. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2014;25(4):774-780.
  12. Roumelioti ME, Brown LK, Unruh ML. The Relationship Between Volume Overload in End-Stage Renal Disease and Obstructive Sleep Apnea. *Seminars in Dialysis* 2015; 28(5): 508-513.
  13. Losso RL, Minhoto GR, Riella MC. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis: comparison between hemodialysis, continuous ambulatory peritoneal dialysis and automated peritoneal dialysis. *Int Urol Nephrol*. 2015 Feb; 47(2):369-75.
  14. Elias R, Chan C, Paul N, et al. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume to severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2013; 28:937-944.
  15. Sim JJ, Rasgon SA, Derose SF. Review article: Managing sleep apnoea in kidney diseases. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Mar;15(2) 146–152.
  16. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol* 2016;
  17. Parker KP. Sleep disturbances in dialysis patients. *Sleep Medicine Reviews*, Vol. 7, No. 2, pp 131±143, 2003.
  18. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P 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: 1598–1605.
  19. Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, et al. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008 May 31;161(3):306-12
  20. Kirkness JP, Peterson LA, Squier SB et al. Performance characteristics of upper airway critical collapsing pressure measurements during sleep. *Sleep* 2011; 34: 459–467.

21. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, et al. SPIRIT 2013 statement: defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med* 2013;158:200–7.
22. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization, Geneva, 2016.
23. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjeltnes J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg* 2011;21(4):485–491.
24. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737-747.
25. Pereira CAC. II Consenso Brasileiro de Espirometria. *J Pneumol* 2002, 28(3):S1- S82.
26. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl* 1994, 7(6):1197-8.
27. Hirata RP, Schorr F, Kayamori F, et al. Upper airway collapsibility assessed by negative expiratory pressure while awake is associated with upper airway anatomy. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2016 Nov 10.
28. Romano S, Salvaggio A, Lo Bue A, et al. A negative expiratory pressure test during wakefulness for evaluating the risk of obstructive sleep apnea in patients referred for sleep studies. *Clinics* 2011; 66 (11):1887-1894.
29. Romano S, Salvaggio A, Hirata RP, et al. Upper airway collapsibility evaluated by negative expiratory pressure test in severe obstructive sleep apnea. *Clinics* 2011, 66(5):6.
30. Fonseca NT, Urbano JJ, Nacif SR, et al. A systematic review of sleep disorders in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis. *J Phys Ther Sci*. 2016 Jul; 28(7): 2164–2170.

## 7.2. Artigo II – Journal Brasileiro de Pneumologia (submetido)



### Negative Expiratory Pressure technique to assess upper airway flow limitation: A systematic review.

Journal:	<i>Jornal Brasileiro de Pneumologia</i>
Manuscript ID	JBPNEU-2017-0294
Manuscript Type:	Review and Update article
Keyword:	upper airways, obstructive apnea, screening test, Negative expiratory pressure, sleep

SCHOLARONE™  
Manuscripts

Preprint Only

## **8. ANEXOS**

### **8.1. Anexo I. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.**

#### **Termo de Consentimento para Participação em Pesquisa Clínica**

Nome do voluntário: \_\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_

Telefone para contato: \_\_\_\_\_

Cidade: \_\_\_\_\_ CEP: \_\_\_\_\_

E-mail: \_\_\_\_\_

As Informações contidas neste documento foram fornecidas pelo Prof Luis Vicente Franco de Oliveira e pela fisioterapeuta Nina Teixeira Fonsêca, objetivando firmar acordo escrito mediante o qual, o sujeito voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1. Título do estudo: “Efeito da hemodiálise na colapsabilidade das vias aéreas superiores em pacientes com doença renal crônica.”

#### **2. Objetivo:**

Este estudo tem como objetivo verificar o grau de colapsabilidade da via aérea superior através do teste de pressão negativa expiratória e estudar o sono através da polissonografia basal noturna em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise.

### **3. Justificativa:**

A justificativa para a realização deste estudo no crescente número de pessoas com doença renal crônica submetidos à hemodiálise e acreditamos que o acúmulo de líquido que ocorre nos períodos entre dialises pode influenciar no grau de colapsabilidade das vias aéreas superiores predispondo à apneia obstrutiva do sono.

### **4. Procedimentos:**

Os pacientes envolvidos nesta pesquisa realizarão uma consulta médica, exame clínico objetivo e responderão a alguns questionários específicos para apnéia obstrutiva do sono, presença de sonolência diurna e de qualidade de vida. A coleta de dados será de forma totalmente anônima. Após a consulta médica, os pacientes realizarão os testes de função pulmonar, conhecido popularmente como espirometria. Também realizarão um teste para verificar a possibilidade de fechamento da garganta durante a noite e realização de exame do sono.

Os pacientes irão responder uns questionários sobre a qualidade do sono em casa e sobre alguns aspectos de sua vida. Estes questionários já são reconhecidos na literatura mundial e são de fácil aplicação, levando apenas dez minutos para responder. Os pacientes poderão ser auxiliados durante as respostas.

Os testes para verificação da qualidade da respiração serão realizados durante o dia, com o paciente sentado em posição cômoda, por meio de um equipamento chamado espirômetro que não causa dor ou desconforto algum ao paciente. Os testes acontecerão no Laboratório de Sono da Universidade Nove de Julho (UNINOVE). Durante a realização destes exames haverá a presença de um médico acompanhando os pacientes.

O exame do sono será realizado no Laboratório de Sono da Universidade Nove de Julho – UNINOVE. Para a realização deste exame os pacientes deverão dormir uma noite toda no laboratório de sono. Durante a noite da realização do exame eles serão acompanhados por um técnico especializado em polissonografia e por um médico.

Este exame verifica como o paciente dorme, como está a sua respiração e movimentação durante o sono. Quanto à forma de realização dos exames e no que se refere aos procedimentos durante a noite, os pacientes serão orientados a ficarem de uma maneira mais relaxada possível, tranquilos e que adormeçam naturalmente como se encontrassem em casa. Trata-se de um exame não invasivo, conhecido na prática médica em todo o mundo e não causa desconfortos aos pacientes e os riscos são mínimos.

**5.Desconforto ou Riscos Esperados:** Os exames de função pulmonar e do sono não causam desconfortos aos pacientes, oferecerem riscos mínimos e serão realizados sempre por pessoal técnico competente e capacitado e sob a supervisão médica do Dr Sergio Roberto Nacif e do Prof Luis Vicente Franco de Oliveira. Estes exames são conhecidos na literatura e de rotina hospitalar para este tipo de pacientes.

**6. Informações:** O voluntário da pesquisa tem garantia que receberá informações e respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos exames a serem realizados, sobre os riscos prováveis e benefícios bem como de outros assuntos relacionados com pesquisa.

Também os pesquisadores acima assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

**7. Métodos Alternativos Existentes:** Para a realização da presente pesquisa não existem métodos alternativos. Todos os exames propostos são consagrados na literatura e fazem parte da rotina de avaliação clínica para pacientes que apresentam estas disfunções.

**8. Retirada do Consentimento:** o voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer ônus e ou obrigação.

**9. Aspecto Legal:** Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n.º 466, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde – Brasília – DF.

**10. Garantia do Sigilo:** Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, sendo divulgados única e exclusivamente com finalidade científica sem a identificação dos participantes.

**11. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa:** Serão ressarcidas por conta dos pesquisadores envolvidos no projeto quaisquer despesas com eventuais deslocamentos e custos.

**12. Local da Pesquisa:** A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Sono da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, localizado na Rua Vergueiro 239/245, CEP 01504-001, São Paulo – SP.

**13. Telefones dos Pesquisadores para Contato:**

**Anderson Soares Silva** (011) 9 8840-9330

**Prof. Dr. Luis Vicente F. Oliveira** Rua Itapicuru, 380, apto 111, Perdizes, telefone (011) 38681681.

#### **14. Consentimento Pós-Informação:**

Eu, \_\_\_\_\_, após leitura e compreensão deste documento, chamado de termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

\* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, de de 2015.

Nome (por extenso): \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

1ª via: Instituição

2ª via: Voluntário

Comitê de Ética em Pesquisa - COEP

Universidade Nove de Julho – UNINOVE

Rua Vergueiro 235, Liberdade, São Paulo – SP CEP 01504-001

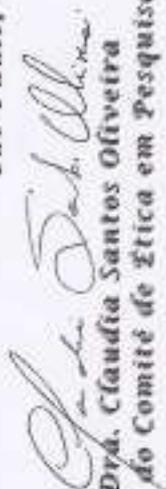
## 8.2. Anexo II. Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa



### COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Certificamos que o Projeto de pesquisa intitulado ESTUDO DA FUNÇÃO PULMONAR E PRESSÕES MÁXIMAS VENTILATORIAS, DO SONO E SONOLÊNCIA DIURNA, DOS MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS MEMBROS, DO COMPORTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO, DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO E VULNERABILIDADE AO ESTRESSE EM PACIENTES REAIS CRÔNICAS sob número de protocolo 368856 responsabilidade de LUIS VICENTE FRANCO OLIVEIRA sendo aprovado de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde M/S, de 10/10/96.

São Paulo, 10 de Novembro de 2010.

  
Prof. Dra. Cláudia Santos Oliveira  
Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

## 8.3. Anexo III. Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos

Identificador RBR-YHR4W

The screenshot shows the top navigation bar of the RBR website. On the left is the logo for 'Ensaio Clínicos'. On the right, there are user and submission statistics: 'USUÁRIO OLIVEIRALVF', 'SUBMISSÕES 003', and 'PERIÓDICO 000'. Below these are links for 'Perfil', 'Sair', and a power icon. A language selector shows 'PT | ES | EN |'. Below the navigation bar is a search bar with a green 'Pesquisar artigos' button and a link for 'BUSCA AVANÇADA'.

[HOME](#) / [SUBMISSÕES](#) / [SUMÁRIO](#) / TRIAL (REQ:462) STUDY OF LUNG FUNCTION, MAXIMAL VENTILATORY PRESSURES AND COLLAPSIBILITY OF THE UPPER AIRWAYS, SLEEP, DAYTIME...

Prospective, randomized controlled trial study of lung function, maximal ventilatory pressures, and upper airway collapsibility, sleep, nocturnal periodic legs movements, and excessive daytime sleepiness study, and autonomic nervous system activity, and anxiety, depression, stress vulnerability, and quality of life in chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis.

### Tipo do estudo:

Intervention Study

### Título científico:

PT-BR	EN
Estudo prospectivo, randomizado, controlado da função pulmonar, pressões máximas ventilatórias e colapsabilidade das vias aéreas superiores, do sono e sonolência diurna, dos movimentos periódicos dos membros, do comportamento do sistema nervoso autônomo, da ansiedade, depressão e vulnerabilidade ao estresse e qualidade de vida em pacientes portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise.	Prospective, randomized controlled trial study of lung function, maximal ventilatory pressures, and upper airway collapsibility, sleep, nocturnal periodic legs movements, and excessive daytime sleepiness study, and autonomic nervous system activity, and anxiety, depression, stress vulnerability, and quality of life in chronic kidney disease patients on maintenance hemodialysis.

### Identificação do ensaio

Número do UTN: U1111-1127-9390

#### Título público:

PT-BR	EN
Estudo da função pulmonar, pressões máximas ventilatórias e colapsabilidade das vias aéreas superiores, do sono, sonolência diurna e movimentos periódicos dos membros durante o sono, do comportamento do sistema nervoso autônomo, da ansiedade, depressão, vulnerabilidade ao estresse e qualidade de	Study of lung function, maximal ventilatory pressures and collapsibility of the upper airways, sleep, daytime sleepiness, and periodic limb movements during sleep, the behavior of the autonomic nervous system, anxiety, depression, stress vulnerability, and quality of life in chronic renal failure patients on maintenance hemodialysis.

vida em pacientes portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise.

**Acrônimo científico:**

**Acrônimo público:**

**Identificadores secundários:**

368856/2010

Órgão emissor: Human Resarch Ethics Committe of the Nove de Jultho University (Brasil)

### Patrocinadores

Patrocinador primário: Universidade Nove de Jultho - UNINOVE

**Patrocinadores secundários:**

Instituição: Universidade Nove de Jultho - UNINOVE

**Fontes de apoio financeiro ou material:**

Instituição: Universidade Nove de Jultho - UNINOVE

### Condições de saúde

**Condições de saúde ou problemas:**

PT-BR

Serão realizados estudos da função pulmonar, da possibilidade de colapso da via área superior, das variáveis fisiológicas durante o sono, do comportamento da atividade nervosa autonômica, da presença de ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes portadores de insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise.

EN

Studies will be undertaken in pulmonary function, the possibility of collapse of the upper airway, physiologic variables during sleep, the behavior of the autonomic nervous activity, the presence of anxiety, depression, and quality of life in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis.

**Descritores gerais para as condições de saúde:**

PT-BR

E00-E90: IV - Doenças endócrinas, nutricionais e metabólicas

EN

E00-E90: IV - Endocrine, nutritional and metabolic diseases

PT-BR

J00-J99: X - Doenças do aparelho respiratório

EN

J00-J99: X - Diseases of the respiratory system

**Descritores específicos para as condições de saúde:**

PT-BR	ES	EN
G47.3: Apnéia de sono	G47.3: Apnea del sueño	G47.3: Sleep apnoea

PT-BR	ES	EN
F01.145.126.990: Estresse Psicológico	F01.145.126.990: Estrés Psicológico	F01.145.126.990: Stress, Psychological

## Intervenções

### Categorias das intervenções

procedure/surgery

### Intervenções:

PT-BR	EN
<p>Serão convidados a participar deste estudo pacientes de um serviço especializado em nefrologia, portadores de insuficiência renal crônica com indicação de hemodiálise. Os pacientes serão avaliados clinicamente antes e após serem submetidos a hemodiálise.</p>	<p>Will be invited to participate in this study patients from a specialized nephrology clinical setting with chronic renal failure with hemodialysis indication. Patients will be clinically evaluated before and after undergoing hemodialysis.</p>

### Descritores para as intervenções:

PT-BR	ES	EN
Z49.1: Diálise extracorpórea	Z49.1: Diálisis extracorpórea	Z49.1: Extracorporeal dialysis

## Recrutamento

Situação de recrutamento: not yet recruiting

### País de recrutamento

Brazil

Data prevista do primeiro recrutamento: 2012-04-02

Data prevista do último recrutamento: 2013-03-06

Tamanho da amostra alvo:	Gênero para inclusão:	Idade mínima para inclusão:	Idade máxima para inclusão:
--------------------------	-----------------------	-----------------------------	-----------------------------

57	-	18 Y	70 Y
----	---	------	------

### Crítérios de inclusão:

PT-BR	EN
<p>Pacientes portadores de insuficiência renal crônica candidatos a transplante renal com indicação de hemodiálise que concordem em participar do estudo; ambos os sexos; idade entre 18 e 70 anos; nível cognitivo suficiente para entender os</p>	<p>Patients with chronic renal failure candidates to renal transplant with an indication of hemodialysis, that agree to participate in the study; both gender, aged between 18 and 70 years; and cognitive level sufficient for understanding the</p>

procedimentos e acompanhar as orientações dadas.

procedures and following the instructions.

#### Crítérios de exclusão:

uso abusivo de álcool e ou drogas.

PT-BR

abuse of alcohol and or drugs;

EN

#### Tipo do estudo

##### Desenho do estudo:

Ensaio clínico, prospectivo, consecutivo, randomizado, controlado, duplo cego de braço único.

PT-BR

Prospective, consecutive, randomized, controlled, double-blind, single arm clinical study.

EN

Programa de acesso expandido	Enfoque do estudo	Desenho da intervenção	Número de braços	Tipo de mascaramento	Tipo de alocação	Fase do estudo
False	diagnostic	single-group	1	double-blind	randomized-controlled	N/A

#### Desfechos

##### Desfechos primários:

Índice de apneia/hipopneia avaliado através da polissonografia basal noturna.

PT-BR

Apnea/hypopnea index by standard overnight polysomnography.

EN

Limitação ao fluxo aéreo expiratório expresso em porcentagem do pico de fluxo expiratório imediatamente após aplicação da pressão negativa expiratória na boca.

PT-BR

Expiratory flow limitation as flow drop (V'), expressed as the percentage of expiratory peak flow immediately after negative expiratory pressure application. Timepoint: This will be measured after the clinical and demographic collecting data and after obstruction diagnosis by spirometry is discarded.

EN

Análise dos movimentos periódicos dos membros durante o sono através da polissonografia basal noturna.

PT-BR

Analysis of periodic leg movements during sleep by the standart overnight polysomnography.

EN

Avaliação do nível de ansiedade e depressão através da escala hospitalar de

PT-BR

Assessment of anxiety and depression by Hospital Anxiety and Depression Scale.

EN

ansiedade e depressão.

**Defeitos secundários:**

<p>PT-BR</p> <p>Pressões máximas ventilatórias geradas pelos músculos inspiratórios e expiratórios mensurados através de manovacuometro digital.</p>	<p>EN</p> <p>Maximal inspiratory pressure and maximal expiratory pressure evaluated by digital manuvacuometer.</p>
<p>PT-BR</p> <p>Variáveis fisiológicas do sono avaliadas através da polissonografia basal noturna.</p>	<p>EN</p> <p>Sleep physiological variables assessed by the standart overnight polysomnograph.</p>
<p>PT-BR</p> <p>Avaliação do comportamento da atividade nervosa autonômica através da análise da variabilidade da frequência cardíaca.</p>	<p>EN</p> <p>Assessment of autonomic nervous activity by heart rate variability analysis.</p>
<p>PT-BR</p> <p>Medida em centímetros da circunferência de pescoço.</p>	<p>EN</p> <p>The measurements of neck circumference in centimeters at physical exam.</p>
<p>PT-BR</p> <p>Avaliação da qualidade de vida através do questionário de qualidade de vida SF36.</p>	<p>EN</p> <p>Quality of life assessment through the SF36 quality of life questionnaire.</p>
<p>PT-BR</p> <p>Avaliação dos níveis de sonolência diurna através da escala de sonolência de Epworth</p>	<p>EN</p> <p>Evaluation of diurnal sleepiness intensity by the Epworth Sleepiness Scale.</p>
<p>PT-BR</p> <p>Avaliação do risco de apneia obstrutiva do sono através do questionário de Berlin.</p>	<p>EN</p> <p>Evaluation of the risk to obstructive sleep apnea through Berlin Questionnaire.</p>
<p>PT-BR</p> <p>Avaliar o nível de estresse pelo questionário Inventário de Sintomas de Stress para Adultos de Lipp.</p>	<p>EN</p> <p>Assess the level of stress with questionnaire Lipp Stress Symptoms Inventory for Adults .</p>

**Contatos**

Contatos para questões públicas

Nome completo: Luis Vicente Franco Oliveira

Endereço: Avenida Francisco Matarazzo, 612 - Agua Branca

Cidade: Sao Paulo / Brazil

CEP: 05001100

Fone: +551136659890

E-mail: oliveira.lvf@uninove.br

Filiação: Universidade Nove de Julho - UNINOVE

Contatos para questões científicas

Nome completo: Luis Vicente Franco Oliveira

Endereço: Avenida Francisco Matarazzo, 612 - Agua Branca

Cidade: Sao Paulo / Brazil

CEP: 05001100

Fone: +551136659890

E-mail: oliveira.lvf@uninove.br

Filiação: Universidade Nove de Julho - UNINOVE

Contatos para informação sobre os centros de pesquisa

Nome completo: Luis Vicente Franco Oliveira

Endereço: Avenida Francisco Matarazzo, 612 - Agua Branca

Cidade: Sao Paulo / Brazil

CEP: 05001100

Fone: +551136659890

E-mail: oliveira.lvf@uninove.br

Filiação: Universidade Nove de Julho - UNINOVE

**Anexos**

[Privado]

<http://www.ensaiosclinicos.gov.br/static/attachments/Digitalizar0001.tif> (Comitê de Ética e Pesquisa)