

# **Doença Renal Crónica e Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono: Uma Associação Silenciosa**

**Daniela da Silva Almeida**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientador(a): Prof.<sup>a</sup> Doutora Catarina Reis dos Santos

**janeiro de 2025**

**Folha em branco**

## **Declaração de Integridade**

Eu, Daniela da Silva Almeida, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 44282 de Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referenciação de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27 / 01 / 2025

*Daniela Almeida*

**Folha em branco**

## **Agradecimentos**

Ao longo desta jornada que culmina na realização da presente dissertação, várias pessoas desempenharam um papel fundamental, sendo essencial expressar a minha profunda gratidão.

Em primeiro lugar, à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Doutora Catarina Santos, pelo acompanhamento incansável, pela partilha de conhecimento e pela confiança depositada em mim ao longo deste processo. A sua orientação e dedicação foram indispensáveis para a concretização deste trabalho.

Aos meus pais, que sempre foram o meu pilar de apoio. Agradeço-vos, não apenas pelo amor incondicional e incentivo constante, mas também pelo exemplo de força e perseverança que me transmitiram. Este marco não teria sido alcançado sem o vosso suporte inabalável.

Ao Diogo, pelo precioso contributo nos detalhes de organização e formatação desta dissertação, mas, sobretudo, pelo apoio, paciência e carinho demonstrados ao longo de todo o meu percurso.

Por fim, às minhas amigas, que estiveram ao meu lado nos momentos mais desafiantes, oferecendo palavras de encorajamento e conforto sempre que precisei.

A todos vocês, o meu mais sincero agradecimento.

**Folha em branco**

## Resumo

A doença renal crónica e a síndrome de apneia obstrutiva do sono são duas condições clínicas prevalentes e com implicações significativas para a saúde pública. Nos últimos anos tem havido um interesse crescente em compreender a associação entre estas duas entidades, uma vez que evidências recentes sugerem uma relação complexa e bidirecional.

A doença renal crónica é uma doença caracterizada por uma diminuição progressiva da taxa de filtração glomerular, que pode resultar de múltiplos fatores, incluindo hipertensão arterial, diabetes mellitus e doença cardiovascular. Esta pode contribuir para o desenvolvimento da síndrome de apneia obstrutiva do sono através da alteração da sensibilidade quimiorreflexa e de mecanismos de sobrecarga de fluidos.

Por outro lado, a síndrome de apneia obstrutiva do sono é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, levando a hipóxia intermitente e fragmentação do sono. Esta hipóxia produz uma série de efeitos sistémicos nocivos, incluindo stress oxidativo, inflamação e ativação do sistema nervoso simpático, contribuindo para o desenvolvimento e progressão da doença renal crónica. Além disso, a síndrome de apneia obstrutiva do sono está associada a um aumento do risco de fatores predisponentes para a doença renal crónica, incluindo a obesidade, a hipertensão e a diabetes mellitus tipo 2.

A associação entre doença renal crónica e síndrome de apneia obstrutiva do sono apresenta implicações clínicas significativas, pelo que a compreensão dos mecanismos subjacentes, bem como a implementação de estratégias de diagnóstico e tratamento adequadas são essenciais para melhorar os resultados clínicos e a qualidade de vida dos pacientes com estas patologias.

Esta revisão bibliográfica tem como objetivo explorar a relação bidirecional entre doença renal crónica e síndrome de apneia obstrutiva do sono, com enfoque na epidemiologia, mecanismos fisiopatológicos e implicações clínicas subjacentes.

## **Palavras-chave**

Doença renal crónica; Síndrome de apneia obstrutiva do sono; Hipóxia; Hipertensão; Sistema nervoso simpático

## **Abstract**

Chronic kidney disease and obstructive sleep apnea syndrome are two prevalent clinical conditions with significant public health implications. In recent years there has been a growing interest in understanding the association between these two entities, since recent evidence suggests a complex and bidirectional relationship.

Chronic kidney disease is a disease characterized by a progressive decrease in glomerular filtration rate, which can result from multiple factors, including hypertension, diabetes mellitus and cardiovascular disease. It can contribute to the development of obstructive sleep apnea syndrome by altering chemoreflex sensitivity and fluid overload mechanisms.

On the other hand, obstructive sleep apnea syndrome is characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction during sleep, leading to intermittent hypoxia and sleep fragmentation. This hypoxia produces a series of harmful systemic effects, including oxidative stress, inflammation and activation of the sympathetic nervous system, contributing to the development and progression of chronic kidney disease. Furthermore, obstructive sleep apnea syndrome is associated with an increased risk of predisposing factors for chronic kidney disease, including obesity, hypertension, and type 2 diabetes mellitus.

The association between chronic kidney disease and obstructive sleep apnea syndrome has significant clinical implications, so understanding the underlying mechanisms, as well as implementing appropriate diagnostic and treatment strategies, are essential for improving the clinical outcomes and quality of life of patients with these pathologies.

This literature review aims to explore the bidirectional relationship between chronic kidney disease and obstructive sleep apnea syndrome, focusing on epidemiology, pathophysiological mechanisms and underlying clinical implications.

## Keywords

Chronic kidney disease;Obstructive sleep apnea  
syndrome;Hypoxia;Hypertension;Sympathetic nervous system

# Índice

<b>Lista de Figuras</b> .....	xiii
<b>Lista de Tabelas</b> .....	xv
<b>Lista de Acrónimos</b> .....	xvii
<b>Capítulo 1 – Introdução</b> .....	1
1.1. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono.....	1
1.2. Doença Renal Crónica .....	2
<b>Capítulo 2 – Metodologia</b> .....	5
<b>Capítulo 3 – Epidemiologia</b> .....	7
<b>Capítulo 4 – Fisiopatologia</b> .....	9
4.1. Fisiopatologia da DRC na SAOS.....	9
4.1.1. Hipóxia noturna.....	10
4.1.2. Hipertensão .....	11
4.1.2.1. Aumento do tónus do SNS.....	12
4.1.2.2. Ativação do SRAA.....	13
4.1.2.3. Disfunção endotelial, inflamação e stress oxidativo .....	14
4.1.2.4. Rigidez arterial .....	15
4.1.3. Proteinúria.....	16
4.1.4. Diabetes .....	17
4.1.5. Obesidade .....	18
4.2. Fisiopatologia da SAOS na DRC .....	22
4.2.1. Aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores .....	22
4.2.2. Sobrecarga e translocação de fluidos .....	23
<b>Conclusões Finais</b> .....	25
<b>Bibliografia</b> .....	27

**Folha em branco**

## Lista de Figuras

<b>Figura 1</b> – Alterações maxilofaciais e dos tecidos moles que ocorrem na SAOS.	2
<b>Figura 2</b> – Mecanismos potenciais que ligam a SAOS à DRC.	10
<b>Figura 3</b> – Vias que ligam a SAOS à diabetes.	18
<b>Figura 4</b> – Efeitos fisiopatológicos da compressão renal causada pelo aumento do tecido adiposo na hemodinâmica renal, reabsorção de sódio e secreção de renina.	20
<b>Figura 5</b> – Influência da obesidade na progressão da DRC.	21
<b>Figura 6</b> – Mecanismos potenciais que ligam a DRC à SAOS.	22

**Folha em branco**

## Lista de Tabelas

<b>Tabela 1</b> – Classificação KDIGO da DRC.	3
---	---

**Folha em branco**

## Lista de Acrónimos

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
ATP	Adenosina trifosfato
DM	Diabetes mellitus
DRC	Doença renal crónica
DRT	Doença renal terminal
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IL-6	Interleucina-6
IMC	Índice de massa corporal
KDIGO	<i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
NREM	<i>Non-rapid eye movement</i>
PaCO <sub>2</sub>	Pressão parcial de dióxido de carbono
ROS	Espécies reativas de oxigénio
SAOS	Síndrome de apneia obstrutiva do sono
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TNF- $\alpha$	Fator de necrose tumoral $\alpha$
VAS	Vias aéreas superiores
VEGF	Fator de crescimento do endotélio vascular

**Folha em branco**

# Capítulo 1 – Introdução

## 1.1. Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) é definida, segundo a *American Academy of Sleep Medicine* (AASM), como um distúrbio respiratório caracterizado por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas durante o sono, resultando numa redução (hipopneia) ou cessação total (apneia) do fluxo de ar, apesar dos esforços respiratórios contínuos (1,2). Cada episódio de apneia ou hipopneia representa uma redução da respiração durante pelo menos 10 segundos e resulta normalmente numa queda de  $\geq 3\%$  da saturação de oxigénio e/ou numa ativação do córtex cerebral (3). O efeito final é a fragmentação do sono, a hipóxia intermitente e a hipercapnia, levando a um aumento da atividade do sistema nervoso simpático (SNS) (1).

A classificação da gravidade da apneia do sono baseia-se no índice de apneia-hipopneia (IAH), o número médio de apneias e hipopneias por hora de sono (4). Segundo a AASM, a SAOS pode ser classificada em: ligeira (IAH 5-14 episódios/hora), moderada (IAH 15-29 episódios/hora) e severa (IAH  $\geq 30$  episódios/hora) (2).

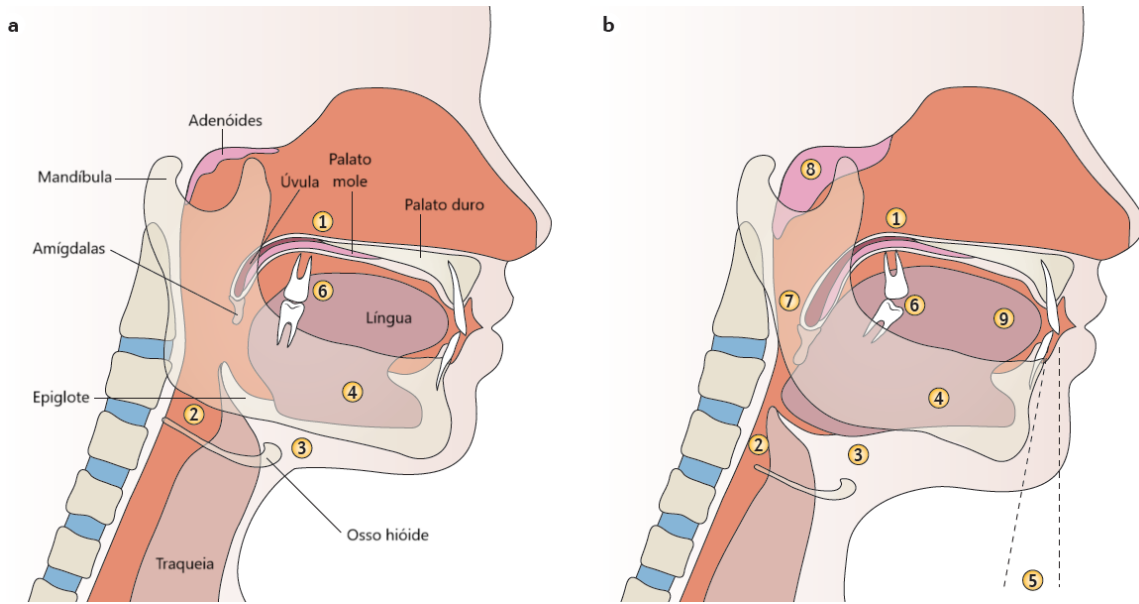
O seu diagnóstico requer a presença de:

- 1) sintomas de perturbações respiratórias noturnas (roncopatia, *gasping* ou pausas respiratórias durante o sono), ou sonolência diurna ou fadiga que ocorram apesar de oportunidades suficientes para dormir e que não sejam explicadas por outros problemas médicos; e
- 2) IAH  $> 5$  episódios/hora, documentado durante um estudo do sono. Contudo, a SAOS também pode ser diagnosticada na ausência de sintomas se o IAH for  $> 15$  episódios/hora (3).

Os mecanismos fisiopatológicos subjacentes à SAOS são complexos e multifatoriais (5).

Os fatores que influenciam a permeabilidade das vias aéreas superiores (VAS) incluem:

- 1) a redução do seu calibre, que pode resultar de alterações anatómicas e funcionais (obesidade, deslocamento de fluidos ou alterações estruturais maxilofaciais) (**Figura 1**);
- 2) o aumento da colapsabilidade da faringe devido à redução da compensação neuromuscular e à ausência do reflexo protetor da faringe durante o sono (6,7).



**Figura 1 – Alterações maxilofaciais e dos tecidos moles que ocorrem na SAOS.** a. Anatomia normal | b. Alterações anatómicas típicas da SAOS: 1) palato mole longo e úvula aumentada; 2) espaço aéreo faríngeo retroglossal reduzido; 3) distância aumentada entre o osso hioide e a mandíbula; 4) mandíbula mais curta e vertical; 5) retrognatismo; 6) sobremordida ou perda da oclusão dentária normal; 7) hipertrofia amigdalina; 8) hipertrofia das adenóides; 9) macroglossia. Adaptado de Lévy *et al.* (7).

## 1.2. Doença Renal Crônica

A doença renal crônica (DRC) é uma síndrome clínica irreversível, de evolução lenta e progressiva, secundária à alteração definitiva da função e/ou da estrutura do rim (8). De acordo com a *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline*, a DRC é caracterizada por uma taxa de filtração glomerular (TFG) inferior a 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> ou evidência de lesão renal (estrutural ou funcional), presente há mais de 3 meses, com implicações para a saúde (2). Alguns indicadores de lesão renal são a albuminúria (> 3 mg/24 horas), alterações na imagiologia renal, hematúria/leucocitúria, distúrbios hidroeletrolíticos persistentes, alterações histológicas na biópsia renal e transplante renal prévio (8).

A DRC é classificada em cinco estádios de acordo com a TFG, e em três estádios de acordo com a albuminúria (9), como mostra a **Tabela 1**.

**Tabela 1 – Classificação KDIGO da DRC.** A gradação da cor do verde ao vermelho corresponde ao risco crescente e progressão da DRC. Adaptado de KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease (10).

Prognóstico de DRC conforme categorias de TFG e albuminúria: KDIGO 2012				Categorias de albuminúria persistente		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal a ligeiramente aumentada	Moderadamente aumentada	Severamente aumentada
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30–300 mg/g 3–30 mg/mmol	> 300 mg/g > 30 mg/mmol
Categorias de TFG (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> ) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alta	≥ 90			
	G2	Diminuição ligeira	60–89			
	G3a	Diminuição ligeira a moderada	45–59			
	G3b	Diminuição moderada a severa	30–44			
	G4	Diminuição severa	15–29			
	G5	Insuficiência renal	< 15			

A sua fisiopatologia envolve dois grandes conjuntos de mecanismos de lesão:

- 1) mecanismos de iniciação específicos da etiologia subjacente (por exemplo, anomalias no desenvolvimento ou na integridade dos rins, deposição de complexos imunológicos e inflamação em certos tipos de glomerulonefrite, ou exposição a toxinas em certas doenças dos túbulos renais e do interstício);
- 2) hiperfiltração e hipertrofia dos restantes nefrónios viáveis, consequência comum após a redução a longo prazo da massa renal, independentemente da etiologia subjacente, e que conduzem a um maior declínio da função renal (9).

Eventualmente, estas adaptações a curto prazo de hiperfiltração e hipertrofia para manter a TFG tornam-se mal-adaptativas, uma vez que o aumento da pressão e do fluxo no interior do nefrónio predispõe à distorção da arquitetura glomerular, à função anormal dos podócitos e à rutura da barreira de filtração, conduzindo à esclerose e ao abandono dos restantes nefrónios. O aumento da atividade intrarrenal do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) parece contribuir tanto para a hiperfiltração compensatória inicial como para a hipertrofia e esclerose mal-adaptativas subsequentes (9).

**Folha em branco**

## Capítulo 2 – Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa na PubMed em maio de 2023, utilizando os termos “(obstructive sleep apnea) AND (chronic kidney disease)”. A pesquisa foi limitada a artigos de revisão, revisões sistemáticas, meta-análises e ensaios clínicos publicados em inglês nos últimos 10 anos; estudos em animais e relatos de casos não foram considerados.

Foram excluídos artigos que abordavam a SAOS em crianças, artigos que abordavam os efeitos do tratamento da SAOS na função renal e artigos que abordavam a SAOS em doentes com DRC submetidos a hemodiálise ou diálise peritoneal. Os artigos de revisão foram examinados para identificar estudos potencialmente elegíveis para inclusão.

No total, 115 artigos foram inicialmente encontrados na pesquisa PubMed nos últimos 10 anos. Após a remoção de estudos irrelevantes e a exclusão de acordo com o título, a língua e o resumo (n = 99), foram selecionados 16 artigos para revisão integral do texto. Foram excluídos mais 2 artigos que abordavam a associação entre a apneia central do sono e a DRC, e não entre a SAOS e a DRC. Finalmente, 14 artigos foram incluídos na síntese qualitativa.

**Folha em branco**

## Capítulo 3 – Epidemiologia

Estudos recentes estimam que cerca de 10-36% da população em geral tem SAOS moderada a grave; contudo, a SAOS é muito mais comum em populações com DRC, com taxas de prevalência superiores a 40% (11,12). Além disso, foi demonstrado que a prevalência da SAOS aumenta ainda mais nas fases mais avançadas da DRC (12). Uma meta-análise de 2019 em doentes com DRC não-dialisados resultou numa prevalência combinada de SAOS de 38% (intervalo de confiança de 95%: 21%-70%) (13). De acordo com os questionários de sono, a prevalência da SAOS foi de 10%; no entanto, de acordo com os estudos do sono, este valor aumentou para 56%. Nos estádios avançados da DRC [TFG estimada (TFGe) < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>], a prevalência de SAOS ligeira, moderada e grave foi de 19%, 34% e 37%, respetivamente (13).

Um estudo de coorte retrospectivo sobre a ocorrência de DRC em pacientes com distúrbios respiratórios do sono foi realizado em Okinawa, Japão. Esta investigação comparou os dados de 1624 doentes diagnosticados com distúrbios respiratórios relacionados com o sono e com valores estimados de TFG conhecidos, com 7454 indivíduos de controlo com a mesma idade e sexo. O distúrbio respiratório relacionado com o sono foi definido como IAH > 5 episódios/hora, e a DRC como TFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>. A prevalência de DRC no grupo com distúrbios respiratórios do sono foi 3 vezes maior do que no grupo de controlo (30,5% *versus* 9,1%) (14).

De referir ainda que as comorbilidades mais comuns da insuficiência renal, nomeadamente a aterosclerose e a diabetes, também estão independentemente associadas à SAOS (15).

**Folha em branco**

## Capítulo 4 – Fisiopatologia

A literatura atual sugere uma associação bidirecional entre a DRC e a SAOS através de vários mecanismos patológicos, o que aumenta a possibilidade de ambas as doenças serem possíveis fatores de risco de uma para a outra (14,16–18).

A SAOS pode resultar na ocorrência e desenvolvimento de DRC ao agravar os fatores de risco tradicionais, como a hipertensão, a diabetes e a obesidade (18–20). Por outro lado, a hipóxia do tecido renal é considerada um mediador importante para a ocorrência e progressão da DRC (21). A SAOS resulta na ativação de fatores induzidos pela hipóxia que provocam reações em cascata, como a resposta inflamatória e a lesão endotelial, conduzindo, em última análise, à lesão e disfunção renal (19). Além disso, a hipóxia pode induzir danos renais através da ativação do SNS ou do SRAA, acabando por progredir para a DRC (12,14).

Em doentes com DRC, a intensificação da terapêutica de substituição renal tem demonstrado atenuar a gravidade da apneia do sono, sugerindo que a própria doença renal contribui para a patogénese da SAOS (12). A DRC pode levar à SAOS mediante alterações na capacidade de resposta dos quimiorreceptores, estreitamento faríngeo devido à sobrecarga de fluidos, e acumulação de toxinas urémicas (14).

### 4.1. Fisiopatologia da DRC na SAOS

Considera-se que vários mecanismos patológicos fundamentais desempenham um papel na lesão dos tecidos na DRC, nomeadamente a **hipóxia crónica** e a **hipertensão/hiperfiltração glomerular**. A hiperfiltração glomerular, causada pela hipertensão sistémica, conduz à hipertensão glomerular. Em última análise, ambas podem conduzir a lesões tubulointersticiais. É evidente que a SAOS pode contribuir para estes dois mecanismos tanto diretamente, ao provocar hipóxia intermitente, como indiretamente, através da hipertensão, ativação do SNS, ativação do SRAA, inflamação e stress oxidativo (4,12).

Assim, a hipóxia noturna e o aumento do efeito do SRAA renal são a base da lesão renal, com o stress oxidativo, a ativação do SNS e a disfunção endotelial a atuarem como fatores adicionais de perda da função renal em doentes com SAOS (22).

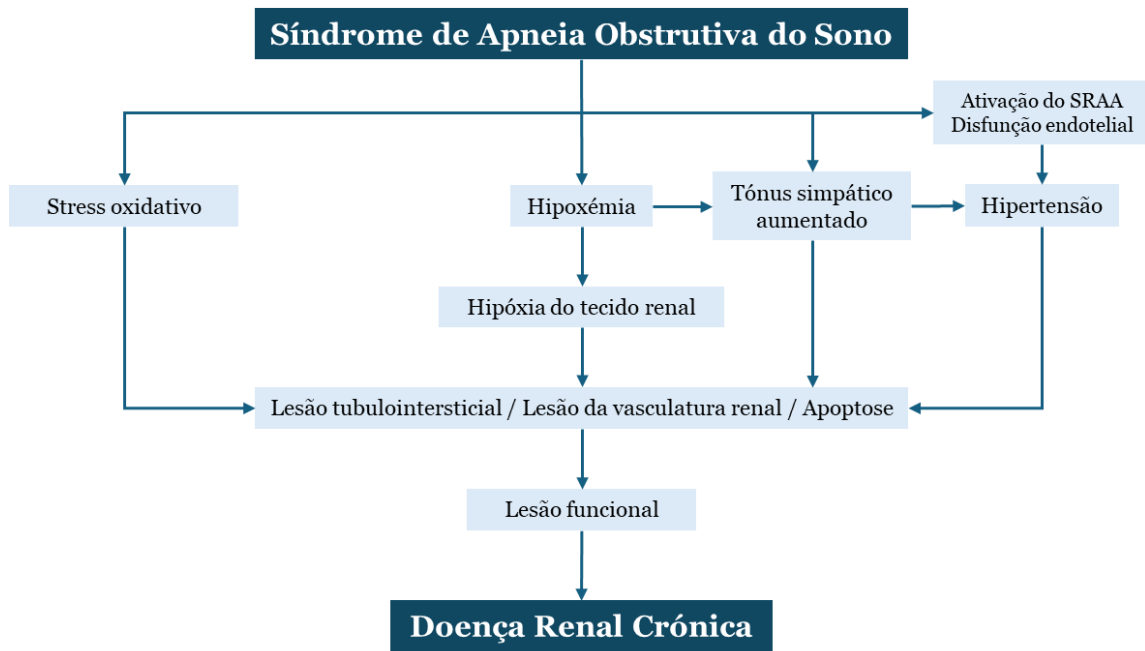


Figura 2 – Mecanismos potenciais que ligam a SAOS à DRC. Adaptado de Abuyassin *et al.* (14).

#### 4.1.1. Hipóxia noturna

A hipóxia exerce um papel importante no desenvolvimento e progressão da DRC (18,21).

Modelos animais demonstraram que a diminuição da oxigenação renal é o principal mediador da formação progressiva de cicatrizes no parênquima renal e da subsequente diminuição da função renal, o que constitui um modelo do efeito direto da hipóxia nos rins em seres humanos (23).

A hipóxia durante o sono é comum na SAOS e pode promover a disfunção renal, como sugerido por estudos que encontraram uma associação entre a gravidade da hipoxemia e a excreção urinária de proteínas ou albumina (24), a TFGe (25) e a taxa de declínio da TFGe (26) em doentes com SAOS. No entanto, esta hipoxemia é tipicamente intermitente, e ainda não está claro se o seu papel como fator de risco de DRC pode ser exercido principalmente de forma direta, através da exposição a baixas tensões de oxigênio, ou indiretamente, através do aumento do stress oxidativo e da ativação inflamatória (18).

Fisiologicamente, os rins recebem um fluxo sanguíneo elevado e são suscetíveis à hipóxia tecidular devido a uma baixa pressão de oxigênio, particularmente na medula renal. Esta hipóxia intrarrenal pode desencadear a cascata patogénica no desenvolvimento da DRC (18).

Pensa-se que a lesão túbulo-intersticial é a via comum final na DRC, estando a hipóxia renal e a lesão tecidual relacionadas de forma cíclica (14).

A hipóxia renal induz a diferenciação das células mesenquimatosas em células epiteliais tubulares e ativa os fibroblastos, causando fibrose intersticial e danos nos capilares peritubulares (4,14). As células pluripotentes estimulam ainda a produção de colagénio I e de  $\alpha$ -actina do músculo liso. Como resultado, ocorre atrofia tubular e é induzida uma diminuição do fornecimento de oxigénio ainda maior (14).

A hipóxia renal crónica afeta também o funcionamento mitocondrial do epitélio tubular renal, reduzindo a produção de adenosina trifosfato (ATP) e promovendo a apoptose (4,14). Todas estas ações conduzem à degeneração dos túbulos renais (4).

Para além da lesão tubular, é importante também referir a presença de lesão glomerular. A hipertensão intraglomerular promove hiperfiltração e, a longo prazo, a distorção microvascular e hipóxia. Esta, por sua vez, predispõe a um ciclo vicioso de inflamação, diferenciação de miofibroblastos, apoptose das células endoteliais peritubulares, e acumulação de matriz extracelular que conduz à fibrose renal (18).

A acompanhar esta lesão estrutural do sistema renal, existe uma série de efeitos indiretos mediados pela hipóxia, incluindo o stress oxidativo, a inflamação e a ativação do SNS (23,26). Ciclos repetidos de hipóxia noturna seguidos de hiperventilação criam uma situação análoga à da lesão de isquemia-reperfusão, levando a danos nos tecidos por excesso de produção de espécies reativas de oxigénio (ROS) e inflamação durante a reoxigenação (23). O equilíbrio oxidativo alterado e a inflamação sistémica são mediadores na patogénese da disfunção endotelial e da deterioração da função renal (4,23).

Desta forma, a hipóxia renal pode constituir uma das causas mais comuns de lesão renal aguda. Sobretudo nas situações de hipóxia persistente do tecido renal após a lesão renal aguda, pode contribuir para o desenvolvimento da DRC. A hipóxia representa, assim, uma via comum e direta para o desenvolvimento de lesão do tecido renal (14).

#### **4.1.2. Hipertensão**

A hipertensão é um fator de risco isolado conhecido para a DRC, sendo a segunda causa mais comum de DRC, a seguir à diabetes (14). A hipertensão pode causar lesões renais através de vários mecanismos patológicos, incluindo glomerulosclerose difusa,

hipertrofia mesangial, glomerulonefropatia nefrosclerótica, fibrose glomerular e fibrose intersticial renal (4,14).

Estudos experimentais e epidemiológicos (27–29) sugerem uma forte ligação entre a pressão arterial e a SAOS. Não só existe uma elevada prevalência de SAOS em doentes hipertensos, como também os doentes com SAOS possuem um maior risco de desenvolver hipertensão incidente ao longo do tempo (14). A SAOS é, portanto, um fator de risco bem documentado para a hipertensão. Esta pode induzir hipertensão resistente através de vários mecanismos, que incluem a **ativação do SRAA, disfunção endotelial e stress oxidativo** (14). O principal mecanismo envolvido é o efeito de ciclos repetidos de hipóxia/hipercapnia que conduzem a uma vasoconstrição mediada simpaticamente. Os despertares que terminam as apneias também levam a picos de atividade simpática (4).

Uma das consequências mais importantes da hipertensão sistémica induzida pela SAOS é a hiperfiltração glomerular, que é considerada um precursor da hipertensão intraglomerular e da lesão renal progressiva (30).

#### **4.1.2.1. Aumento do tónus do SNS**

Apesar de os rins serem uma fonte importante de sinais aferentes no SNS, existem muitas provas que demonstram que a hiperatividade simpática piora a função renal e também conduz a danos estruturais renais. Os fatores que aumentam a atividade simpática incluem a insuficiência cardíaca, o tabagismo, a hipercapnia e os distúrbios respiratórios do sono relacionados com a hipóxia, como a SAOS (14).

Durante a maior parte do sono normal, há um aumento da atividade parassimpática e uma diminuição da atividade simpática, o que contribui para a “*dipping*” noturno fisiológico da pressão arterial e da frequência cardíaca. Contudo, na SAOS, vários mecanismos fisiopatológicos levam a um aumento persistente da atividade simpática. Pensa-se que a pressão negativa contra a obstrução e a hipóxia intermitente repetitiva causam a ativação dos quimiorreceptores renais, supra-renais e periféricos. Isto gera um aumento das hormonas circulantes, como as catecolaminas, a renina, a angiotensina II e a endotelina-1, assim como uma desregulação da síntese de óxido nítrico, resultando num aumento da atividade do SNS (31).

No que diz respeito aos quimiorreceptores, o corpo carotídeo, um recetor de deteção de oxigénio, é estimulado pela hipóxia, resultando num aumento da ativação simpática. Um aumento persistente da ativação simpática conduz, em última análise, a um aumento da

resistência vascular e da remodelação vascular, o que também contribui para o aumento da pressão arterial (31).

Assim, a ativação simpática repetida que ocorre durante os distúrbios respiratórios do sono contribui para o aumento pós-apneico tanto da pressão arterial como da frequência cardíaca. No entanto, o aumento do tônus simpático em doentes com SAOS também é evidente durante a vigília, como demonstrado pelas medições efetuadas com microneurografia no nervo peroneal e pela determinação de catecolaminas. O tratamento a longo prazo da SAOS está associado a uma diminuição das catecolaminas e da descarga nervosa simpática, sugerindo que a hiperestimulação simpática pode ser outro mecanismo importante de lesão renal na SAOS (18).

#### **4.1.2.2. Ativação do SRAA**

O SNS interage estreitamente com o rim, pelo que a inervação simpática renal ativa o SRAA, resultando na retenção de sódio, compromisso da natriurese e aumento da pressão arterial. (31).

Um mecanismo bem definido na patogénese da DRC é a regulação positiva da atividade do SRAA renal, que modifica o tônus vascular, amplifica os efeitos do SNS, e regula a homeostasia da água e do sal no corpo. A SAOS está relacionada com a ativação do SRAA e dos seus componentes, que por sua vez predispõem à hipertensão resistente e à DRC (18). Uma meta-análise de 2016 documentou um aumento dos níveis séricos de angiotensina II e aldosterona na SAOS, pelo menos quando associada a hipertensão (32).

O aumento da atividade do SNS é um mecanismo fundamental através do qual a SAOS contribui para a hipertensão. Os modelos animais sugerem que a hipoxemia crónica devida à SAOS induz o *output* do SNS e, subsequentemente, aumenta a resistência vascular e induz a ativação do SRAA, levando à hipertensão. Assim, os doentes com SAOS apresentam um aumento da concentração sérica de aldosterona, que tem sido diretamente associada à glomeruloesclerose, à fibrose renal e à progressão da DRC (30).

Embora a teoria anterior sugerisse que a hipoxemia crónica poderia ser a causa da hiperatividade do SNS, dados mais recentes concluíram que a hiperatividade do SNS poderia causar a SAOS, em vez de ser uma consequência desta. Assim, a hiperestimulação do SNS pode ser o mecanismo inicial, conduzindo tanto à hipertensão resistente como à SAOS em doentes com DRC (30).

#### **4.1.2.3. Disfunção endotelial, inflamação e stress oxidativo**

A hipoxemia noturna induzida pela SAOS está associada a danos endoteliais e a um aumento da inflamação, demonstrado pelos níveis séricos elevados de proteína C reativa, interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) em doentes com SAOS (30).

Pensa-se que a associação entre a SAOS e a disfunção endotelial seja diretamente causada pela hipóxia e reoxigenação recorrentes (hipóxia intermitente) que ocorrem como resultado das apneias recorrentes durante o sono (33,34).

Num modelo experimental, foi demonstrado que a hipóxia intermitente aumenta a disfunção endotelial. Em comparação com controlos saudáveis, Gjørup *et al.* verificaram que os indivíduos com SAOS apresentavam níveis plasmáticos aumentados de endotelina-1 e que os níveis médios noturnos de endotelina se correlacionavam com a gravidade da SAOS, bem como com o aumento da pressão arterial ambulatória. Ip *et al.* demonstraram que os nitritos e nitratos séricos eram mais baixos nos doentes com SAOS (31).

As vias pelas quais a hipóxia intermitente crónica pode afetar negativamente a função endotelial incluem a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico endotelial, o aumento do stress oxidativo, a inflamação sistémica e a hiperatividade simpática. Esta deterioração da função endotelial é acompanhada pela formação de moléculas de adesão circulantes, micropartículas nocivas para os vasos sanguíneos e hipercoagulabilidade. A redução da capacidade de reparação através da diminuição do número de células progenitoras endoteliais circulantes é outra via pela qual a disfunção endotelial pode ocorrer na SAOS (34).

Outros autores demonstraram uma diminuição da vasodilatação dependente do endotélio, bem como da capacidade de vasodilatação renal em doentes com SAOS, em comparação com controlos saudáveis, mesmo na ausência de fatores de risco de doença cardiovascular (35). Da mesma forma, outro estudo (36) relatou uma dilatação mediada pelo fluxo reduzida, assim como um índice de resistência renal e uma relação sistólica/diastólica mais elevados em doentes com SAOS sem comorbilidades e com função renal preservada, em comparação com os controlos, que melhoraram significativamente após um mês de *Continuous Positive Airway Pressure* (18).

Além disso, a SAOS tem sido descrita como uma doença inflamatória crónica de baixo grau. Os doentes com SAOS têm níveis circulantes mais elevados de marcadores inflamatórios, incluindo proteína C reativa, IL-6, interleucina-8, TNF- $\alpha$ , molécula de adesão intercelular-1 e molécula de adesão celular vascular-1 (31). Pensa-se que a

hipoalbuminemia, a desnutrição, a aterosclerose, entre outros, são os mediadores inflamatórios na DRC (37).

A SAOS aumenta significativamente as ROS e os marcadores de stress oxidativo. Foi ainda demonstrado que os níveis do fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que pode ter efeitos adversos na progressão da DRC, estavam significativamente elevados na SAOS (30).

Além disso, constatou-se que o colapso repetido das vias aéreas na SAOS leva a uma alteração cíclica da oxigenação arterial (fenómeno de hipóxia/reoxigenação). Esta variação cíclica da oxigenação arterial é a principal causa das alterações oxidativas dos neutrófilos, criando assim um estado inflamatório e oxidativo sistémico (37).

A presença de desequilíbrio oxidativo foi observada em tecidos uvulares removidos após uvulopalatoplastia em pacientes com SAOS e está correlacionada com a gravidade da doença (38). Os ciclos de hipóxia e reoxigenação que ocorrem na SAOS provocam uma alteração do equilíbrio oxidativo, levando à formação de ROS e a uma diminuição das moléculas antioxidantes endógenas (38). Este desequilíbrio entre a produção de ROS e os mecanismos naturais de defesa antioxidante resultam num estado de stress oxidativo, que medeia a lesão celular em várias condições, incluindo alterações estruturais e funcionais no rim, constituindo assim outra patogénese indireta da DRC associada à apneia do sono (14). O organismo humano tenta adaptar-se à falta de oxigénio com a produção de moléculas específicas úteis para a sobrevivência celular em condições de hipóxia, como o fator induzido por hipóxia-1 e o VEGF (38).

Em resumo, a disfunção endotelial, o agravamento da inflamação e do stress oxidativo observados em doentes com SAOS sugerem a possibilidade da hipóxia recorrente, juntamente com a lesão de isquemia-reperfusão, poder levar ao desenvolvimento e à progressão da DRC nestes indivíduos (30).

#### **4.1.2.4. Rigidez arterial**

A rigidez arterial é definida como uma resistência das artérias à deformação em resposta a uma alteração da pressão interna. Esta ocorre como resultado do envelhecimento e parece ser a causa mais importante do aumento da pressão sistólica e de pulso (39).

Numa condição vascular saudável, a elasticidade das grandes artérias desempenha um papel crucial na modulação da pressão do pulso cardíaco. Tal característica permite atenuar a intensidade da pressão, garantindo um fluxo sanguíneo contínuo para a

maioria dos tecidos, com uma variação mínima da pressão arterial entre a sístole e a diástole, resultando numa pressão de pulso reduzida. Esta baixa pulsatilidade arterial é transmitida da macrocirculação para a microcirculação, onde sofre uma atenuação adicional nas arteríolas, protegendo assim a microvasculatura (40). O aumento da rigidez arterial compromete a capacidade de amortecimento das artérias centrais, expondo a microvasculatura a uma tensão pulsátil elevada. Esta elevada pulsatilidade afeta particularmente órgãos com sistemas de baixa resistência e alto fluxo sanguíneo, como os rins, que recebem um grande volume de sangue. A principal consequência é a deterioração da função renal (41).

A rigidez arterial é uma consequência bem conhecida da hipertensão e está diretamente relacionada com danos em órgãos-alvo (*end-organ damage*), incluindo a DRC (30). Vários estudos mostraram associações entre a SAOS e a rigidez arterial, as quais podem ter potenciais implicações na progressão da DRC (42,43).

A velocidade da onda de pulso e o índice de aumento permitem avaliar a rigidez arterial (44). Num estudo publicado em 2015, foi verificado que ambos os parâmetros estavam significativamente aumentados nos doentes com SAOS, indicando que estes indivíduos podem sofrer um maior grau de rigidez arterial (45).

Uma maior rigidez arterial está independentemente associada a uma deterioração mais rápida da função renal (30,39). Existem diferentes mecanismos propostos que sugerem este papel da rigidez arterial na diminuição da função renal. Um mecanismo plausível é que a rigidez arterial aumenta as tensões circunferenciais e de cisalhamento no lúmen arterial. Por sua vez, esta tensão hemodinâmica na vasculatura renal pode resultar em disfunção endotelial e isquemia microvascular, levando, por conseguinte, a lesão renal (4,30,46). Vários outros mecanismos podem estar envolvidos, incluindo a inflamação crónica, o stress oxidativo, a ativação do SRAA, bem como alterações qualitativas e quantitativas na parede arterial, nomeadamente produtos finais da glicação, peroxidação lipídica, fragmentação da elastina, hiperplasia das células musculares lisas vasculares, aumento do colagénio e diminuição do número de fibras elásticas (39,46). No entanto, muitos aspetos da relação entre a rigidez arterial, a disfunção renal e os efeitos cardíacos permanecem pouco claros.

### **4.1.3. Proteinúria**

O rácio albumina/creatinina urinário foi descrito como estando independentemente associado à gravidade da SAOS (19,30). Embora pareça existir uma associação entre a

SAOS e a proteinúria, não é claro se esta é independente do índice de massa corporal (IMC) (30).

Faulx *et al.* (47) efetuaram polissonografias noturnas em 496 pacientes com SAOS ligeira a grave e verificaram que, após o ajuste para o IMC, a SAOS grave estava significativamente associada a um aumento da excreção urinária de albumina, independentemente da TFG, bem como da presença de diabetes ou hipertensão.

Por sua vez, Tsioufis *et al.* (48) compararam doentes hipertensos com e sem SAOS, e verificaram que a SAOS estava associada a um aumento da albuminúria, sendo o IAH um fator preditivo significativo da albuminúria.

A proteinúria é um marcador bem conhecido da disfunção endotelial e da hiperfiltração glomerular e, por conseguinte, um preditor independente da progressão da DRC (30). A proteinúria > 1 g/24 horas pode acelerar a progressão da DRC devido aos seus efeitos tóxicos nos glomérulos e túbulos (37). O agravamento da função renal aumentará a gravidade da SAOS, o que aumentará o grau de proteinúria (19,37).

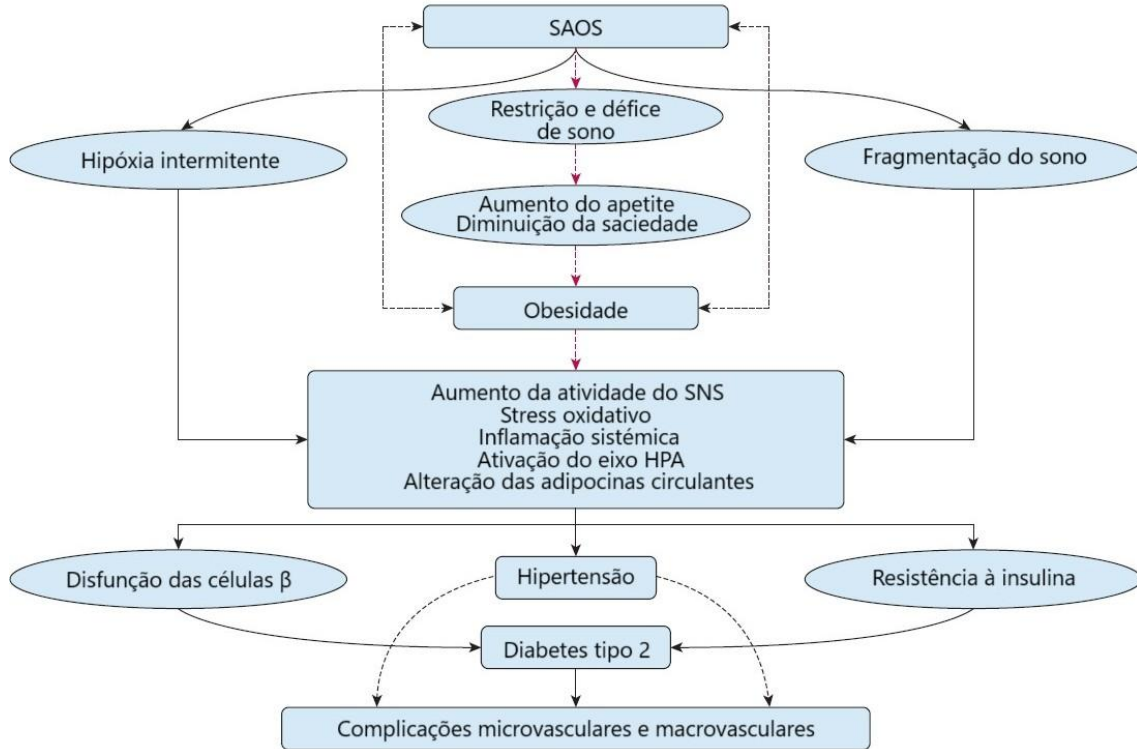
#### **4.1.4. Diabetes**

Inúmeros estudos de coorte longitudinais demonstraram uma associação significativa entre a SAOS e a diabetes mellitus (DM) tipo 2. Uma meta-análise de 10 destes estudos, publicada em 2017 (49), concluiu que existe evidência convincente de que os doentes com SAOS têm maior probabilidade de desenvolver DM tipo 2, independentemente da sua idade e do IMC (49,50).

A qualidade e a quantidade do sono podem ter um papel significativo na regulação da glicose. Foi demonstrado que a diminuição experimental da quantidade de sono ou o aumento da fragmentação do sono aumentam significativamente a resistência à insulina em indivíduos saudáveis. Vários estudos sugeriram que a diminuição da quantidade/qualidade do sono e provavelmente a SAOS são fatores de risco importantes para a diabetes, que é a causa mais comum de DRC (30).

A hipoxemia intermitente e a fragmentação do sono são características cardinais da SAOS e estão provavelmente na via causal que conduz à disfunção metabólica. Experiências laboratoriais de curta duração em seres humanos saudáveis demonstraram que a restrição e fragmentação do sono, bem como a hipoxemia intermitente podem levar a uma desregulação do metabolismo da glicose (51,52).

Embora a associação fisiopatológica e causal exata entre a SAOS e a desregulação do metabolismo da glicose não sejam totalmente compreendidas, é provável que estejam envolvidas várias vias de homeostase dos hidratos de carbono. A **Figura 3** ilustra várias dessas vias (49).



**Figura 3 – Vias que ligam a SAOS à diabetes.** HPA: hipotálamo-hipófise-adrenal. Adaptado de Reutrakul *et al.* (49).

De referir ainda que a hiperatividade simpática e a retração parassimpática associadas à SAOS são provavelmente mediadores dos seus efeitos adversos na tolerância à glicose (49).

#### 4.1.5. Obesidade

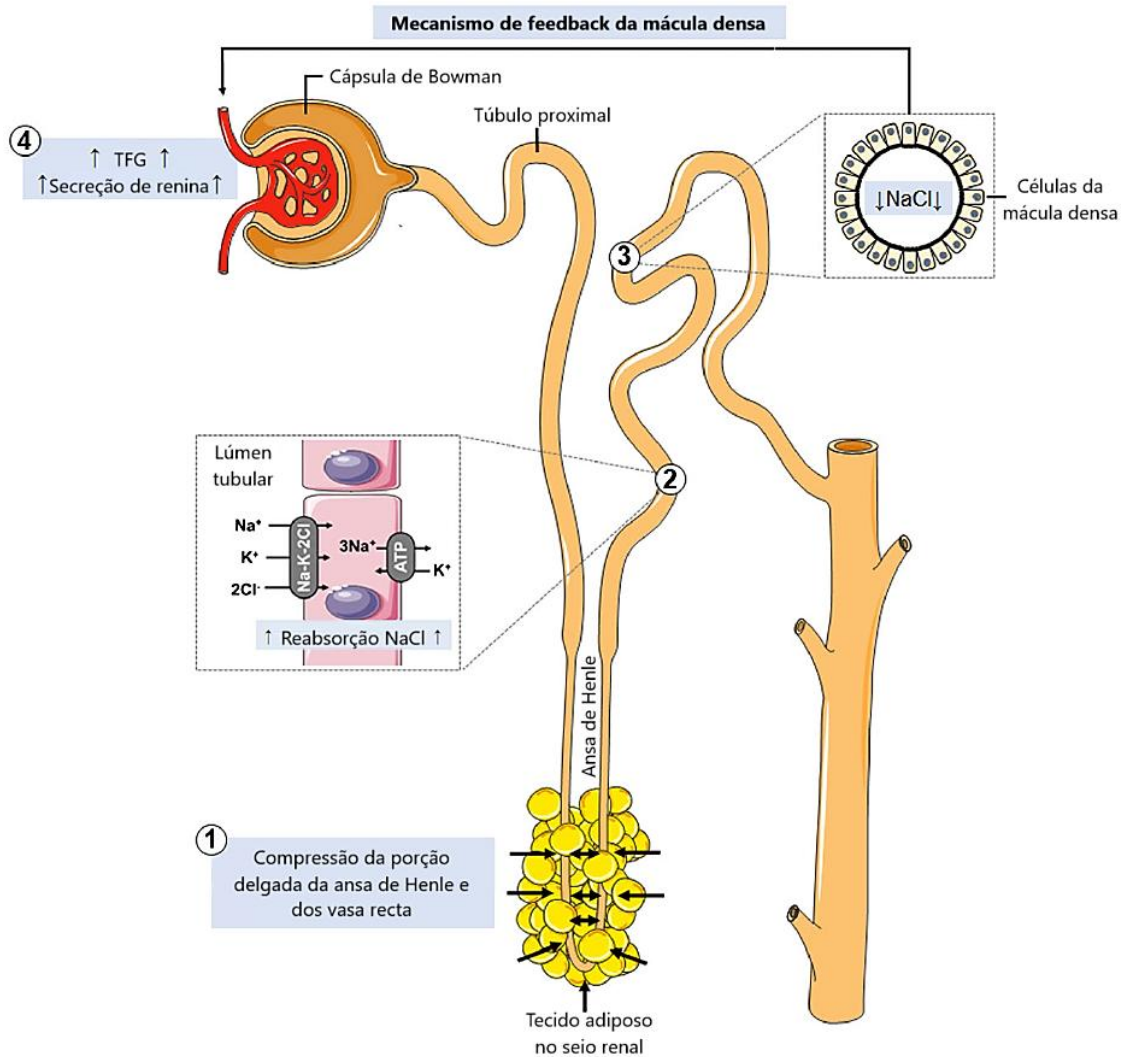
Há evidência crescente de que a obesidade é um fator de risco independente para a DRC (30). Numa meta-análise de participantes individuais em 39 coortes da população geral, o IMC elevado, o perímetro da cintura e o rácio cintura/altura foram fatores de risco independentes para o declínio da TFGe em indivíduos com níveis normais ou reduzidos de TFGe. Os IMC de 30, 35 e 40 kg/m<sup>2</sup> foram associados, respetivamente, a um risco 18%, 69% e 102% maior de declínio da TFG, em comparação com o IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> (53).

Os mecanismos pelos quais a obesidade inicia e/ou está envolvida na progressão da DRC não são bem compreendidos. Os efeitos desta nos rins podem ser diretos, através de múltiplos mecanismos propostos (hiperfiltração glomerular, inflamação, stress oxidativo, hormonas, expansão da gordura peri-renal e do seio renal), e indiretos, através do aumento do risco de síndrome metabólica, diabetes e hipertensão (54).

O tecido adiposo funciona como um órgão endócrino que desempenha um papel regulador central na hemodinâmica renal através da ativação do SRAA e da indução de inflamação crónica (55). Várias investigações demonstraram que o tecido adiposo, particularmente o visceral, é uma fonte primária de libertação de citocinas, como a leptina, a adiponectina, o TNF- $\alpha$  e a IL-6 (56,57). Tanto o equilíbrio hormonal alterado (como a adiponectina e a leptina) como o aumento da libertação de moléculas pró-inflamatórias (como a IL-6 e o TNF- $\alpha$ ) induzem uma inflamação crónica permanente, que leva à disfunção endotelial, ao aumento da atividade simpática e, em última análise, à alteração da função e estrutura renais, bem como à proteinúria. No contexto da infiltração de células inflamatórias, a produção de ROS aumenta no tecido renal, o que leva à alteração dos transportadores de iões dos túbulos renais e à lesão e apoptose das células dos túbulos proximais (55).

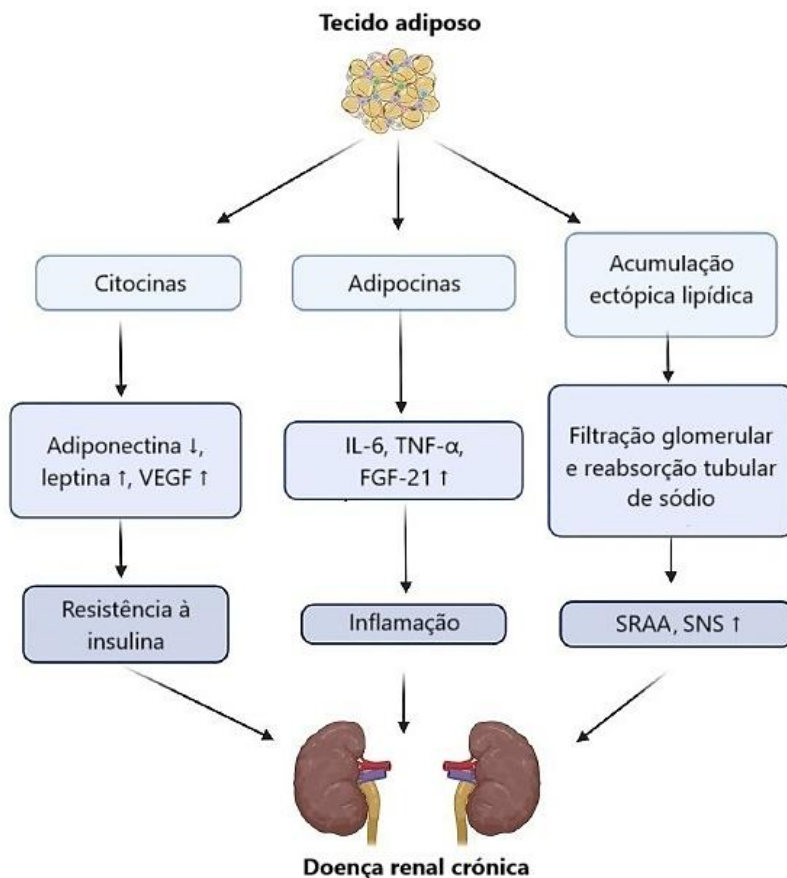
Além disso, a acumulação excessiva de gordura peri-renal que ocorre na obesidade tem efeitos citotóxicos diretos, através da acumulação de triglicéridos intracelulares e de metabolitos tóxicos, como as ceramidas, que promovem stress oxidativo e libertam citocinas pró-inflamatórias (55).

Um aumento do tecido adiposo peri-renal devido ao incremento da massa corporal pode levar à compressão da porção delgada da ansa de Henle e dos vasa recta da medula renal, diminuindo assim a taxa de fluxo tubular e ativando o SRAA (**Figura 4**). Consequentemente, ocorre diminuição da fração de excreção de cloreto de sódio e inibição do mecanismo de *feedback* tubuloglomerular, com subsequente aumento do fluxo sanguíneo renal e da TFG. Além disso, a secreção de renina pelas células juxtaglomerulares da mácula densa é estimulada. Isto leva a uma maior ativação do SRAA, criando um ciclo vicioso que se auto-perpetua (55).



**Figura 4 – Efeitos fisiopatológicos da compressão renal causada pelo aumento do tecido adiposo na hemodinâmica renal, reabsorção de sódio e secreção de renina.** Adaptado de *Scurt et al.* (55).

A obesidade está intimamente relacionada com o desenvolvimento de resistência à insulina, o que também contribui para a ativação inadequada do SNS e do SRAA, bem como para o envolvimento de adipocinas, stress oxidativo e vias inflamatórias, todos eles associados a disfunção renal (55,58). Estes efeitos negativos são mediados pela diminuição da produção endotelial de óxido nítrico, pelo aumento da expressão do recetor mesangial de angiotensina II tipo 1, bem como pelo aumento da síntese de endotelina-1 e de fatores de crescimento (58).



**Figura 5 – Influência da obesidade na progressão da DRC.** FGF-21: *Fibroblast growth factor 21*. Adaptado de Jiang *et al.* (58).

A privação de sono (definida como um sono habitual inferior a 7-9 horas por noite) tem sido claramente associada à incidência de obesidade em diversos estudos de coorte epidemiológicos (59–61). Foi proposto, em vários estudos, que uma curta duração de sono está associada a um aumento da ingestão calórica e a um IMC elevado (62–64); contudo, o mecanismo deste aumento pode ser variado. Uma meta-análise publicada em 2020 sugeriu que a privação do sono induzia alterações nos níveis de leptina e de grelina, hormonas do apetite (65). Estas alterações incluem a supressão dos níveis de leptina e o aumento dos níveis de grelina, que se preveem que estimulem o apetite (66,67). Portanto, existe evidência de que um sono inadequado pode conduzir ao aumento de peso através de uma desregulação da saciedade (67,68). Assim, ao prejudicar a qualidade e a quantidade de sono, a SAOS pode induzir a obesidade e aumentar o risco de doenças relacionadas com esta última, como diabetes, hipertensão e, eventualmente, DRC (30).

## 4.2. Fisiopatologia da SAOS na DRC

Cada um dos fatores de risco cardiovascular associados à SAOS, como a hipertensão e a DM, é também um fator de risco para a DRC. Assim, os doentes com SAOS têm uma elevada prevalência de DRC e, por outro lado, os doentes com DRC apresentam uma elevada incidência de SAOS (30).

A DRC contribui para o desenvolvimento da SAOS ou complica a sua evolução clínica, principalmente através da **acumulação de toxinas urémicas**, da **alteração da sensibilidade quimiorreflexa** e dos **mecanismos de sobrecarga de fluidos**, que levam à redução do tamanho da faringe (2).

Entre os mecanismos fisiopatológicos reconhecidos para o desenvolvimento da SAOS na população com DRC e doença renal terminal (DRT), destacam-se o controlo ventilatório instável devido ao aumento da capacidade de resposta quimiorreflexa relacionada com a acidose metabólica, e o deslocamento de fluidos na posição supina devido ao excesso de fluidos corporais (22).

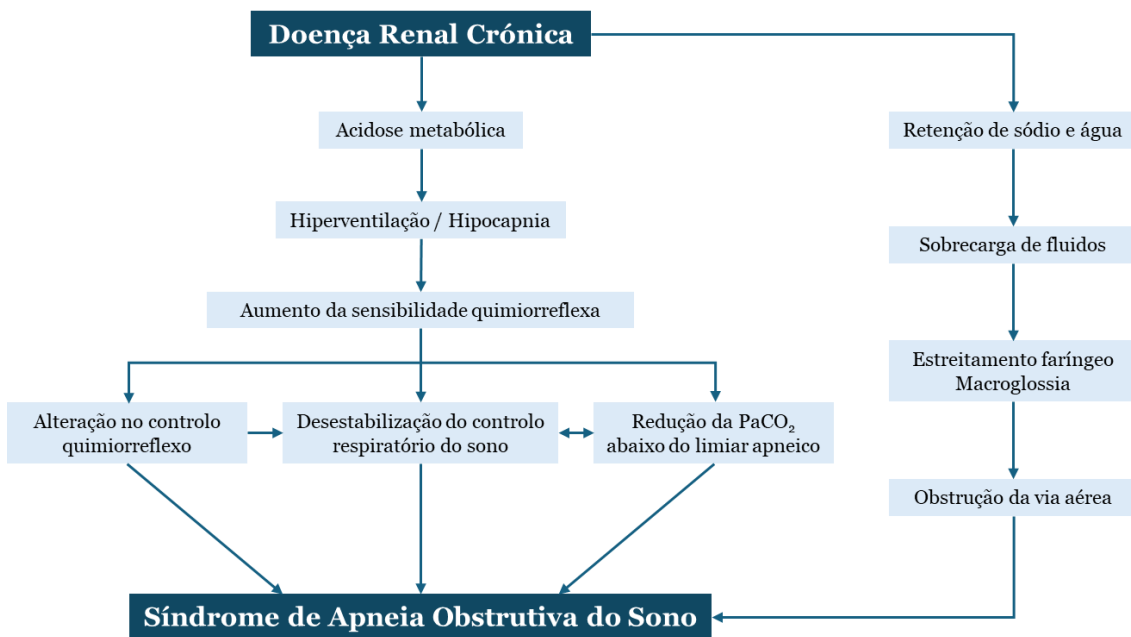


Figura 6 – Mecanismos potenciais que ligam a DRC à SAOS. Adaptado de Abuyassin *et al.* (14).

### 4.2.1. Aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores

Os doentes com DRC e DRT podem desenvolver SAOS através de alterações na capacidade de resposta dos quimiorreceptores como consequência da acidose metabólica e da acumulação de toxinas urémicas (uremia), que são consideradas consequências da DRC progressiva (14,18).

Durante o sono *non-rapid eye movement* (NREM), o controlo quimiorreflexo é o motor predominante da respiração, sendo a ventilação marcadamente influenciada por alterações nos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono ( $\text{PaCO}_2$ ) (14,18). A acidose metabólica aumenta a sensibilidade periférica dos quimiorreceptores, provocando alterações marcantes no limiar de recrutamento alveolar da  $\text{PaCO}_2$  e predispondo, em última instância, à apneia central ou à SAOS (14).

Pensa-se que a hiperventilação, um mecanismo compensatório respiratório durante a acidose metabólica, ao diminuir os níveis de  $\text{PaCO}_2$  abaixo do limiar apneico, aumenta a sensibilidade dos quimiorreceptores ao dióxido de carbono. Altera, assim, o controlo quimiorreflexo e desestabiliza o controlo respiratório durante o sono, levando a um ciclo vicioso de apneias e curtos intervalos de hiperventilação (14,18).

A doença renal resulta numa depuração insuficiente dos metabolitos do organismo, levando à acumulação e a efeitos sistémicos a jusante. Por exemplo, os níveis elevados de ureia e de outros produtos azotados afetam o sistema nervoso periférico, apresentando-se normalmente como polineuropatia urémica nos músculos dilatadores das vias respiratórias superiores (23). Investigações recentes (4,69) descobriram que a polineuropatia induzida pela uremia e a miopatia dos músculos dilatadores das VAS podem comprometer gravemente a permeabilidade da faringe através da indução de disfunção contrátil e diminuição do limiar de colapso das VAS. Em doentes com insuficiência renal crónica, as alterações no equilíbrio metabólico resultam numa maior capacidade de resposta do quimiorreflexo à hipercapnia, o que reduz os níveis de  $\text{PaCO}_2$  abaixo do limiar eupneico e contribui para a fisiopatologia da apneia do sono (23).

#### **4.2.2. Sobrecarga e translocação de fluidos**

Existe atualmente um conjunto estabelecido e relativamente vasto de evidências que apoiam o papel da sobrecarga de fluidos na patogénese da apneia do sono, particularmente em condições caracterizadas por sobrecarga de fluidos, como a insuficiência cardíaca e a DRC (4,70,71).

Para além do desequilíbrio dos metabolitos, os doentes com DRT também apresentam hipovolémia como resultado da insuficiência renal. Esta retenção do excesso de fluido no corpo é particularmente problemática durante o sono devido à deslocação noturna do fluido das extremidades inferiores para o tecido do pescoço. A acumulação de fluido intravascular e extravascular no tecido peri-faríngeo comprime as vias respiratórias e predispõe significativamente os indivíduos para a apneia obstrutiva do sono (23).

Os indivíduos com SAOS tendem a ter uma via aérea superior faríngea estreita e hipotónica que pode colapsar em vários locais. Curiosamente, os doentes com DRC apresentaram uma área de secção transversal da faringe reduzida em comparação com os controlos com função renal normal, sugerindo que a DRC pode aumentar a probabilidade de colapso da via aérea superior durante o sono (18).

Assim, a DRC pode levar à SAOS através do estreitamento da faringe devido à translocação de fluidos dos membros inferiores para o espaço supradiafragmático durante o sono (14,18). A subsequente acumulação de fluidos na região cervical pode levar a uma redução da área de secção transversal das VAS e a um aumento do risco de colapso, predispondo à SAOS (4,12). À medida que a DRC progride, o índice de apneia-hipopneia também pode aumentar (72).

## Conclusões Finais

Em suma, a evidência atual sugere uma relação bidirecional entre a DRC e a SAOS sustentada por diversos mecanismos patológicos, na qual ambas as doenças são possíveis fatores de risco de uma para a outra.

A SAOS é mais comum em populações com DRC do que em indivíduos saudáveis, chegando a atingir taxas de prevalência superiores a 40%. Além disso, os doentes com SAOS têm uma elevada prevalência de DRC.

Por um lado, está a ser cada vez mais reconhecido que a SAOS pode acelerar a perda da função renal tanto diretamente, ao provocar hipóxia intermitente, como indiretamente, através da ativação do SNS e do SRAA, disfunção endotelial, inflamação e stress oxidativo. Além disso, os fatores de risco cardiovascular associados à SAOS, como a hipertensão, DM e obesidade, também contribuem para a DRC.

Por outro lado, a DRC contribui para o desenvolvimento da SAOS ou complica a sua evolução clínica, principalmente através da alteração da sensibilidade quimiorreflexa e dos mecanismos de sobrecarga de fluidos, que levam à redução do tamanho da faringe.

Estes achados mostram a necessidade de uma abordagem colaborativa entre a medicina do sono e a nefrologia, com a medicina interna e a cardiologia a desempenharem papéis integrais no tratamento dos doentes. O conceito emergente de que a SAOS pode servir como um fator que contribui para a progressão da DRC realça a importância da deteção e intervenção precoces. Assim, é fundamental implementar o rastreio e o tratamento concomitante de ambas as doenças para melhorar os cuidados prestados aos doentes e a sobrevivência a longo prazo.

**Folha em branco**

## Bibliografia

1. Platon AL, Stelea CG, Boișteanu O, Patrascanu E, Zetu IN, Roșu SN, et al. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome—A Literature Review. *Medicina (Lithuania)*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023;59(8). DOI: 10.3390/medicina59081459
2. Umbro I, Fabiani V, Fabiani M, Angelico F, Del Ben M. A systematic review on the association between obstructive sleep apnea and chronic kidney disease. *Sleep Med Rev*. W.B. Saunders Ltd; 2020;53. DOI: 10.1016/j.smrv.2020.101337
3. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Chapter 291, Sleep Apnea: p.2013
4. Lin CH, Lurie RC, Lyons OD. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease: A State-of-the-Art Review. *Chest*. Elsevier Inc; 2020;157(3):673–85. DOI: 10.1016/j.chest.2019.09.004
5. Lv R, Liu X, Zhang Y, Dong N, Wang X, He Y, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther*. Springer Nature; 2023;8(1). DOI: 10.1038/s41392-023-01496-3
6. Destors M, Tamisier R, Galerneau LM, Lévy P, Pepin JL. Physiopathologie du syndrome d'apnées-hypopnées obstructives du sommeil et de ses conséquences cardio-métaboliques. *Presse Medicale*. Elsevier Masson SAS; 2017;46(4):395–403. DOI: 10.1016/j.lpm.2016.09.008
7. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. Nature Publishing Group; 2015;1. DOI: 10.1038/nrdp.2015.15
8. Ammirati AL. Chronic Kidney Disease. *Rev Assoc Med Bras*. Associação Médica Brasileira; 2020;66:3–9. DOI: 10.1590/1806-9282.66.S1.3
9. Jameson JL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 20th ed. New York: McGraw-Hill Education; 2018. Chapter 305, Chronic Kidney Disease: p.2111-12

10. Cheung AK, Chang TI, Cushman WC, Furth SL, Hou FF, Ix JH, et al. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* Elsevier B.V.; 2021;99(3):S1–87. DOI: 10.1016/j.kint.2020.11.003
11. Rimke AN, Ahmed SB, Turin TC, Pendharkar SR, Raneri JK, Lynch EJ, et al. Recruitment of patients with chronic kidney disease and obstructive sleep apnoea for a clinical trial. *J Sleep Res.* John Wiley and Sons Inc; 2021;30(6). DOI: 10.1111/jsr.13384
12. Lin CH, Perger E, Lyons OD. Obstructive sleep apnea and chronic kidney disease. *Curr Opin Pulm Med.* Lippincott Williams and Wilkins; 2018;24(6):549–54. DOI: 10.1097/MCP.0000000000000525
13. Huang Z, Tang X, Zhang T, Qiu S, Xia Z, Fu P. Prevalence of sleep apnoea in non-dialysis chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology.* 2019;24(10):1041–9. DOI: <https://doi.org/10.1111/nep.13546>
14. Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship? *Journal of Clinical Sleep Medicine.* American Academy of Sleep Medicine; 2015;11(8):915–24. DOI: 10.5664/jcsm.4946
15. Roumelioti ME, Brown LK, Unruh ML. The Relationship Between Volume Overload in End-Stage Renal Disease and Obstructive Sleep Apnea. *Semin Dial.* 2015;28(5):508–13. DOI: 10.1111/sdi.12389
16. Marrone O, Bonsignore MR. Sleep Apnea and the Kidney. *Curr Sleep Med Rep.* Springer; 2020;6(3):85–93. DOI: 10.1007/s40675-020-00176-w
17. Hansrivijit P, Puthenpura MM, Ghahramani N, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W. Bidirectional association between chronic kidney disease and sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int Urol Nephrol.* Springer Science and Business Media B.V.; 2021;53(6):1209–22. DOI: 10.1007/s11255-020-02699-1
18. Voulgaris A, Marrone O, Bonsignore MR, Steiropoulos P. Chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. A narrative review. *Sleep Med Rev.* W.B. Saunders Ltd; 2019;47:74–89. DOI: 10.1016/j.smr.2019.07.001

19. Liu T, Zhan Y, Wang Y, Li Q, Mao H. Obstructive sleep apnea syndrome and risk of renal impairment: a systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Sleep and Breathing*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2021;25(1):17–27. DOI: 10.1007/s11325-020-02090-5
20. Ku E, Johansen KL, McCulloch CE. Time-centered approach to understanding risk factors for the progression of CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. American Society of Nephrology; 2018;13(5):693–701. DOI: 10.2215/CJN.10360917
21. Ow CPC, Ngo JP, Ullah MM, Hilliard LM, Evans RG. Renal hypoxia in kidney disease: Cause or consequence? *Acta Physiologica*. Blackwell Publishing Ltd; 2018;222(4). DOI: 10.1111/apha.12999
22. Voulgaris A, Bonsignore MR, Schiza S, Marrone O, Steiropoulos P. Is kidney a new organ target in patients with obstructive sleep apnea? Research priorities in a rapidly evolving field. *Sleep Med*. Elsevier B.V.; 2021;86:56–67. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.08.009
23. Hui L, Benca R. The Bidirectional Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. W.B. Saunders; 2021;30(9). DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105652
24. Bulcun E, Ekici M, Ekici A, Cimen DA, Kisa U. Microalbuminuria in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*. Springer Verlag; 2015;19(4):1191–7. DOI: 10.1007/s11325-015-1136-8
25. Marrone O, Battaglia S, Steiropoulos P, Basoglu OK, Kvamme JA, Ryan S, et al. Chronic kidney disease in European patients with obstructive sleep apnea: the ESADA cohort study. *J Sleep Res*. Blackwell Publishing Ltd; 2016;25(6):739–45. DOI: 10.1111/jsr.12426
26. Sakaguchi Y, Hatta T, Hayashi T, Shoji T, Suzuki A, Tomida K, et al. Association of nocturnal hypoxemia with progression of CKD. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013;8(9):1502–7. DOI: 10.2215/CJN.11931112
27. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, Sleep Apnea, and Hypertension. *Hypertension*. 2003;42(6):1067–74. DOI: 10.1161/01.HYP.0000101686.98973.A3

28. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. Vol. 19, *Journal of Hypertension* Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
29. Aul P, Eppard EP, Erry T, Oung Y, Alta AP, Ames J, et al. PROSPECTIVE STUDY OF THE ASSOCIATION BETWEEN SLEEP-DISORDERED BREATHING AND HYPERTENSION. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378–84.
30. Ozkok A, Kanbay A, Odabas AR, Covic A, Kanbay M. Obstructive sleep apnea syndrome and chronic kidney disease: A new cardiorenal risk factor. *Clin Exp Hypertens. Informa Healthcare;* 2014;36(4):211–6. DOI: 10.3109/10641963.2013.804546
31. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep.* Springer; 2020;22(2):6. DOI: 10.1007/s11886-020-1257-y
32. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *Journal of Geriatric Cardiology.* Science Press; 2016;13(4):333–43. DOI: 10.11909/j.issn.1671-5411.2016.03.020
33. Peracaula M, Torres D, Poyatos P, Luque N, Rojas E, Obrador A, et al. Endothelial Dysfunction and Cardiovascular Risk in Obstructive Sleep Apnea: A Review Article. *Life.* MDPI; 2022;12(4). DOI: 10.3390/life12040537
34. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endothelial dysfunction? A critical review of the literature. *Sleep Med Rev.* W.B. Saunders Ltd; 2015;20:15–26. DOI: 10.1016/j.smrv.2014.06.003
35. Bruno RM, Rossi L, Fabbrini M, Duranti E, Di Coscio E, Maestri M, et al. Renal vasodilating capacity and endothelial function are impaired in patients with obstructive sleep apnea syndrome and no traditional cardiovascular risk factors. *J Hypertens.* Lippincott Williams and Wilkins; 2013;31(7):1456–64. DOI: 10.1097/HJH.0b013e328360f773
36. Sardo L, Palange P, Di Mario F, Barbano B, Gigante A, Mordenti M, et al. Intrarenal hemodynamic and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing.* Springer Verlag; 2015;19(4):1205–12. DOI: 10.1007/s11325-015-1140-z

37. Aziz F, Chaudhary K. The Triad of Sleep Apnea, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: A Spectrum of Common Pathology. *Cardiorenal Med.* S. Karger AG; 2016;7(1):74–82. DOI: 10.1159/000450796
38. Meliante PG, Zoccali F, Cascone F, Di Stefano V, Greco A, de Vincentiis M, et al. Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Mol Sci.* Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2023;24(6). DOI: 10.3390/ijms24065478
39. Voicehovska JG, Bormane E, Grigane A, Moisejevs G, Moreino E, Trumpika D, et al. Association of Arterial Stiffness With Chronic Kidney Disease Progression and Mortality. *Heart Lung Circ.* Elsevier Ltd; 2021;30(11):1694–701. DOI: 10.1016/j.hlc.2021.08.011
40. Inserra F, Forcada P, Castellaro A, Castellaro C. Chronic Kidney Disease and Arterial Stiffness: A Two-Way Path. *Front Med (Lausanne).* Frontiers Media S.A.; 2021;8. DOI: 10.3389/fmed.2021.765924
41. Laurent S, Boutouyrie P. The Structural Factor of Hypertension: Large and Small Artery Alterations. *Circ Res.* Lippincott Williams and Wilkins; 2015;116(6):1007–21. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.303596
42. Peralta CA, Jacobs DR, Katz R, Ix JH, Madero M, Duprez DA, et al. Association of pulse pressure, arterial elasticity, and endothelial function with kidney function decline among adults with estimated GFR >60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>: The multi-ethnic study of atherosclerosis (MESA). *American Journal of Kidney Diseases.* 2012;59(1):41–9. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.08.015
43. Doonan RJ, Scheffler P, Lalli M, Kimoff RJ, Petridou ETH, Daskalopoulos ME, et al. Increased arterial stiffness in obstructive sleep apnea: A systematic review. *Hypertension Research.* 2011;34(1):23–32. DOI: 10.1038/hr.2010.200
44. Badran M, Bender SB, Gozal D. Cardiovascular Disease in Obstructive Sleep Apnea: Putative Contributions of Mineralocorticoid Receptors. *Int J Mol Sci.* MDPI; 2023;24(3). DOI: 10.3390/ijms24032245
45. Wang J, Yu W, Gao M, Zhang F, Gu C, Yu Y, et al. Impact of obstructive sleep apnea syndrome on endothelial function, arterial stiffening, and serum inflammatory markers: An updated meta-analysis and metaregression of 18

- studies. *J Am Heart Assoc.* John Wiley and Sons Inc.; 2015;4(11). DOI: 10.1161/JAHA.115.002454
46. Sedaghat S, Mattace-Raso FUS, Hoorn EJ, Uitterlinden AG, Hofman A, Ikram MA, et al. Arterial stiffness and decline in kidney function. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology.* American Society of Nephrology; 2015;10(12):2190–7. DOI: 10.2215/CJN.03000315
  47. Faulx MD, Storfer-Isser A, Kirchner ; H Lester, Jenny NS, Tracy RP, Redline S. Obstructive Sleep Apnea Is Associated With Increased Urinary Albumin Excretion. *Sleep.* 2007;30(7):923–9.
  48. Tsioufis C, Thomopoulos C, Dimitriadis K, Amfilochiou A, Tsiachris D, Selima M, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea With Urinary Albumin Excretion in Essential Hypertension: A Cross-sectional Study. *American Journal of Kidney Diseases.* 2008;52(2):285–93. DOI: 10.1053/j.ajkd.2008.05.001
  49. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest.* Elsevier Inc; 2017;152(5):1070–86. DOI: 10.1016/j.chest.2017.05.009
  50. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig.* Blackwell Publishing; 2018;9(5):991–7. DOI: 10.1111/jdi.12823
  51. Reutrakul S, Van Cauter E. Interactions between sleep, circadian function, and glucose metabolism: Implications for risk and severity of diabetes. *Ann N Y Acad Sci.* Blackwell Publishing Inc.; 2014;1311(1):151–73. DOI: 10.1111/nyas.12355
  52. Cedernaes J, Lampola L, Axelsson EK, Liethof L, Hassanzadeh S, Yeganeh A, et al. A single night of partial sleep loss impairs fasting insulin sensitivity but does not affect cephalic phase insulin release in young men. *J Sleep Res.* Blackwell Publishing Ltd; 2016;25(1):5–10. DOI: 10.1111/jsr.12340
  53. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Biló H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: Meta-analysis of individual participant data in a global consortium. *BMJ (Online).* BMJ Publishing Group; 2019;364. DOI: 10.1136/bmj.k5301
  54. Hojs R, Ekart R, Bevc S, Hojs NV. Chronic Kidney Disease and Obesity. *Nephron.* S. Karger AG; 2023;147(11):660–4. DOI: 10.1159/000531379

55. Scurt FG, Ganz MJ, Herzog C, Bose K, Mertens PR, Chatzikyrkou C. Association of metabolic syndrome and chronic kidney disease. *Obesity Reviews*. John Wiley and Sons Inc; 2024;25(1). DOI: 10.1111/obr.13649
56. Villarroya F, Cereijo R, Gavaldà-Navarro A, Villarroya J, Giralt M. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med*. Blackwell Publishing Ltd; 2018;284(5):492–504. DOI: 10.1111/joim.12803
57. Declèves AE, Sharma K. Obesity and kidney disease: Differential effects of obesity on adipose tissue and kidney inflammation and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. Lippincott Williams and Wilkins; 2015;24(1):28–36. DOI: 10.1097/MNH.000000000000087
58. Jiang Z, Wang Y, Zhao X, Cui H, Han M, Ren X, et al. Obesity and chronic kidney disease. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. NLM (Medline); 2023;324(1):E24–41. DOI: 10.1152/ajpendo.00179.2022
59. Ogilvie RP, Patel SR. The Epidemiology of Sleep and Diabetes. *Curr Diab Rep*. Current Medicine Group LLC 1; 2018;18(10). DOI: 10.1007/s11892-018-1055-8
60. Mukherjee S, Patel SR, Kales SN, Ayas NT, Strohl KP, Gozal D, et al. An official American Thoracic Society statement: The importance of healthy sleep: Recommendations and future priorities. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society; 2015;191(12):1450–8. DOI: 10.1164/rccm.201504-0767ST
61. Knutson KL, Wu D, Patel SR, Loredó JS, Redline S, Cai J, et al. Association between sleep timing, obesity, diabetes: The hispanic community health study/study of latinos (hchs/sol) cohort study. *Sleep*. Associated Professional Sleep Societies,LLC; 2017;40(4). DOI: 10.1093/sleep/zsx014
62. Dashti HS, Scheer FAJL, Jacques PF, Lamon-Fava S, Ordovás JM. Short sleep duration and dietary intake: Epidemiologic evidence, mechanisms, and health implications. *Advances in Nutrition*. American Society for Nutrition; 2015;6(6):648–59. DOI: 10.3945/an.115.008623
63. Markwald RR, Melanson EL, Smith MR, Higgins J, Perreault L, Eckel RH, et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. National Academy of Sciences; 2013;110(14):5695–700. DOI: 10.1073/pnas.1216951110

64. Spaeth AM, Dinges DF, Goel N. Effects of experimental sleep restriction on weight gain, caloric intake, and meal timing in healthy adults. *Sleep*. 2013;36(7):981–90. DOI: 10.5665/sleep.2792
65. Lin J, Jiang Y, Wang G, Meng M, Zhu Q, Mei H, et al. Associations of short sleep duration with appetite-regulating hormones and adipokines: A systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*. Blackwell Publishing Ltd; 2020;21(11). DOI: 10.1111/obr.13051
66. Noh J. The Effect of Circadian and Sleep Disruptions on Obesity Risk. *J Obes Metab Syndr*. Korean Society for the Study of Obesity; 2020;27(2):78–83. DOI: 10.7570/JOMES.2018.27.2.78
67. Kurnool S, McCowen KC, Bernstein NA, Malhotra A. Sleep Apnea, Obesity, and Diabetes — an Intertwined Trio. *Curr Diab Rep*. Springer; 2023;23(7):165–71. DOI: 10.1007/s11892-023-01510-6
68. Lee JH, Cho J. Sleep and Obesity. *Sleep Med Clin*. W.B. Saunders; 2022;17(1):111–6. DOI: 10.1016/j.jsmc.2021.10.009
69. Beecroft JM, Hoffstein V, Pierratos A, Chan CT, McFarlane PA, Hanly PJ. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: Implications for obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal*. 2007;30(5):965–71. DOI: 10.1183/09031936.00161906
70. Lyons OD, Chan CT, Yadollahi A, Bradley TD. Effect of ultrafiltration on sleep apnea and sleep structure in patients with end-stage renal disease. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society; 2015;191(11):1287–94. DOI: 10.1164/rccm.201412-2288OC
71. Elias RM, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, et al. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2013;28(4):937–44. DOI: 10.1093/ndt/gfs473
72. Nigam G, Camacho M, Chang ET, Riaz M. Exploring sleep disorders in patients with chronic kidney disease. *Nat Sci Sleep*. Dove Medical Press Ltd; 2018;10:35–43. DOI: 10.2147/NSS.S125839