

APNEIA DO SONO E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Introdução: A doença renal crônica (DRC) é importante causa de morbidade e mortalidade, podendo ser silenciosa nos estágios iniciais. Apneia do sono é condição que causa fragmentação do sono e conseqüente sonolência diurna excessiva. Ambas compartilham fatores de risco, além de aspectos fisiopatológicos interdependentes. Dessa forma, o entendimento desta relação tem tido importância crescente para a comunidade médica. **Objetivo:** Analisar a relação entre apneia do sono e DRC. **Metodologia:** Realizou-se revisão de literatura com buscas de dados no PubMed e *Brazilian Journal of Nephrology*. **Discussão e Resultado:** Na literatura há evidências de uma relação bidirecional entre DRC e apneia do sono, que se somam à deterioração progressiva da função renal. **Conclusão:** Recomendamos abordagem personalizada para o tratamento da apneia do sono, principalmente no estágio cinco da DRC utilizando CPAP, otimização na ultrafiltração de fluídos na prática clínica e modificações personalizadas e diferenciadas de terapias renais substitutivas.

Palavras-chave: Doença renal crônica; Apneia obstrutiva do sono; Doença renal crônica estágio cinco ou terminal e Prevalência.

Introdução

Doença Renal Crônica:

A doença renal crônica (DRC) é uma das principais causas de morbidade e mortalidade, bem como tem um potente efeito deletério na qualidade de vida além de aumento dramático nos custos financeiros. Nos Estados Unidos, os gastos anuais de DRC terminal giram em torno de \$ 98 bilhões¹. DRC segundo KDIGO², foi classificada conforme taxa de filtração renal (mL/min/1,73 m²) nas categorias G1 (> 89), G2 (60-89), G3a (45-60), G3b (30-44), G4 (15-29) e G5 (< 15). Por ser doença silenciosa nos estágios iniciais, essa patologia renal demanda atenção para que tanto seu diagnóstico quanto seu tratamento sejam realizados o mais precoce possível. Doença renal crônica caracteriza-se pela perda progressiva e irreversível da função renal, laboratorialmente definida pela taxa de filtração glomerular (TFG) <60mL/min/1,73m² durante período maior ou igual a três meses³. Indivíduos portadores de comorbidades tais como hipertensão arterial e diabetes mellitus, histórico de DRC na família, e discrepâncias sociais e econômicas, possuem maior risco em desenvolver essa doença⁴. A prevalência global da DRC no estágio cinco ou terminal, está estimada entre 8% e 16%, entretanto, estes valores ainda são desconhecidos em alguns países, uma vez que muitos estudos são do tipo coorte e envolvem populações heterogêneas, assim seus dados epidemiológicos variam^{3,5}.

Apneia do Sono:

A síndrome da apneia sono se caracteriza por episódios recorrentes de apneia e hipopneia durante do sono, com duração de pelo menos 10 segundos. As apneias e hipopneias são definidas de acordo com manual de pontuação da Academia Americana de Medicina do Sono. A classificação da gravidade de apneia do sono é baseado no índice de apneia-hipopneia (IAH), que é o número médio de apneias e hipopneias por hora de sono, e define como leve (IAH 5-15), moderada (IAH 15-30) ou grave (IAH > 30). No caso da apneia obstrutiva do sono (AOS), ocorre colapso completo das vias aéreas superiores durante o sono com presença de esforço respiratório⁶. Estudos anteriores estimam que a prevalência mundial esteja entre 3% e 7%, porém está estimativa pode ser subestimada visto que o número de casos de obesidade aumentou consideravelmente e a apneia do sono se correlaciona fortemente com esta comorbidade⁵.

Apneia do sono é uma condição que causa fragmentação do sono e conseqüentemente sonolência diurna excessiva, contribuindo assim, para o aumento de acidentes e redução da qualidade de vida. Adicionalmente, está associado ao aumento da incidência de comorbidades como diabetes mellitus tipo 2, hipertensão arterial, disfunções cardíacas e renais. O seu

diagnóstico pode ser obtido por meio de teste do sono multiparamétrico, ou seja, polissonografia¹.

Enquanto que na população geral a prevalência de apneia do sono está em 10% na DRC, a apneia do sono leve, atualmente está entre 25 e 70% ¹, e tende a aumentar se $IAH > 15$ (**Fig.1**). Entretanto, há estimativas que a prevalência ocorra entre 50 e 80% em doentes renais crônicos com distúrbios respiratórios do sono, enquanto na população geral entre 2 e 4%⁷. A presença de apneia do sono nesta população está associada a risco aumentado de eventos cardiovasculares em todos estágios da DRC, principalmente no estágio cinco ou terminal, independente de modalidade dialítica¹.

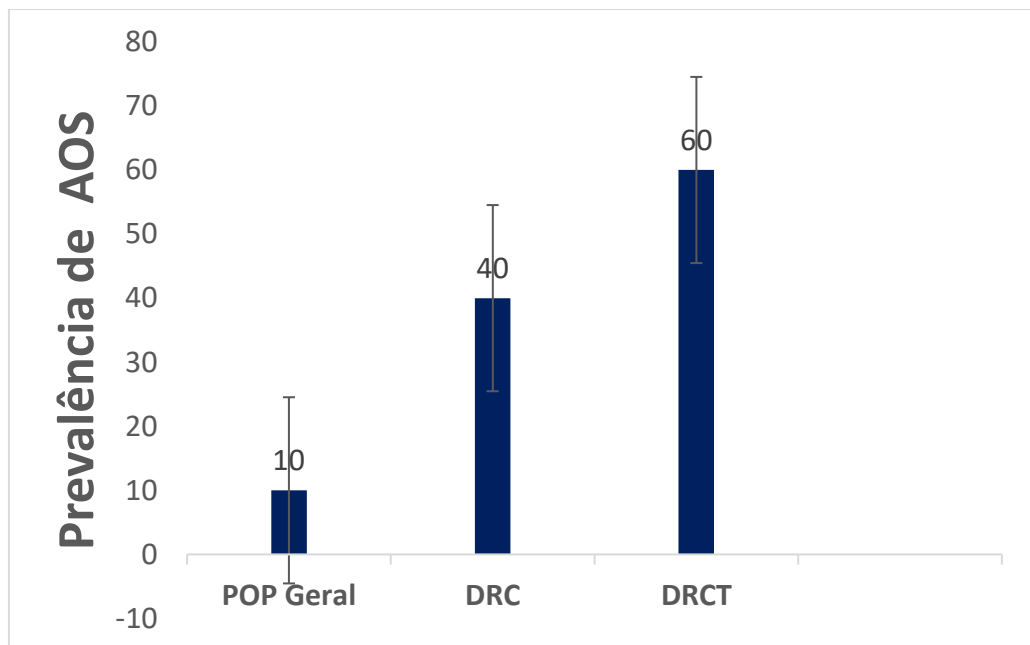


Fig. 1: Prevalência de AOS moderada a grave, $IAH > 15$ nas populações geral, DRC e doença renal crônica terminal (DRCT), ou estágio cinco.

O objetivo da presente revisão foi considerar a relação entre apneia do sono e DRC. Realizamos revisão na literatura nas bases de dados PubMed, utilizando os seguintes termos: *Chronic Kidney Disease, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, End-stage Kidney Disease, Kidney Function, Epidemiology, Prevalence*. Outras fontes de dados foram utilizadas como literatura complementar tais como *Brazilian Journal of Nephrology*.

Acredita-se que dois mecanismos fisiopatológicos principais contribuam para a progressão do dano renal como hipóxia, hiperfiltração/hipertensão glomerular. Está claro que AOS poderia contribuir para ambos mecanismos diretamente, devido à hipóxia intermitente e também por seus efeitos sobre hipertensão, ativação do sistema nervoso simpático e sistema

renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)⁸. Por outro lado, a hipóxia intermitente pode causar formação de espécies reativas de oxigênio (ERO), levando a estresse oxidativo, inflamação e disfunção endotelial sistêmica. Associados, esses processos podem causar danos estruturais e funcionais ao rim, levando a DRC. Adicionalmente, a hipóxia pode induzir ao aumento na produção de fibroblastos e consequente fibrose intersticial¹ (**Fig. 2**). Os mecanismos pelos quais DRC pode predispor à apneia do sono incluem neuropatia e/ou miopatia urêmica, quimiossensibilidade alterada e hipervolemia⁵. Em pacientes com DRC estágio cinco ou terminal, a hipervolemia prediz a gravidade da apneia do sono, e a terapia renal substitutiva com remoção adequada de fluídos por ultrafiltração atenua sua gravidade. A função sensorial das vias aéreas superiores (VAS) comprometida e a deservação dos músculos dilatadores das VAS, associados à inflamação, têm demonstrado desempenhar papel na patogênese de obstrução dessas vias aéreas em pacientes com AOS e função renal normal.

Na DRC estágio cinco, a neuropatia urêmica é comum e pode afetar a função sensorial das VAS, aumentando seu colapso. Além disso, a miopatia urêmica demonstrou aumentar a fadiga dos músculos respiratórios, podendo levar à redução do tônus dos músculos dilatadores dessas vias aéreas, também aumentando seu colapso durante o sono. No sono sem movimento rápido dos olhos, o impulso ventilatório está predominantemente sob controle metabólico ou quimiorreflexo. Aumentos na quimiossensibilidade podem levar à desestabilização do controle respiratório e da respiração periódica.

Apesar das altas taxas de prevalência de apneia do sono na DRC e DRC estágio cinco, a presença de apneia do sono nesses pacientes muitas vezes não é reconhecida. Isso provavelmente se deva a vários fatores. Em primeiro lugar, embora o índice de massa corporal (IMC) elevado continue ser fator de risco para AOS na população com DRC, os pacientes com DRC estágio cinco e AOS tendem ter IMC mais baixo e menor circunferência do pescoço em comparação com pacientes portadores de AOS mas não de DRC. Em segundo lugar, os sintomas que caracterizam a apresentação clínica da AOS na população geral são menos evidentes na DRC em todos os estágios. Há relatos que pacientes com DRC estágio cinco e AOS apresentam menos ocorrências de ronco, apneias testemunhadas e cefaleias matinais do que pacientes com AOS, mas sem doença renal. Também foi demonstrado que, embora a prevalência de sonolência diária é maior em pacientes com DRC e AOS em comparação com pacientes com DRC, mas sem AOS, a sonolência diurna é menos frequente que em pacientes com AOS sem DRC. Além disso, os pacientes com DRC frequentemente apresentam sintomas de fadiga diurna e má qualidade do sono relacionados à própria doença renal, comorbidades ou medicamentos, que podem mascarar a presença de verdadeira sonolência diurna excessiva e,

portanto, AOS. A presença de outros distúrbios do sono, como insônia e síndrome das pernas inquietas podem ofuscar ainda mais a presença de AOS nesta população. Portanto, a presença de apneia do sono pode muitas vezes não ser clinicamente aparente. Escores de predição clínica usados para triagem de apneia do sono como ronco, cansaço, apneia observada, pressão alta, IMC, idade, circunferência do pescoço e sexo masculino não funcionam bem nas populações portadoras de DRC e DRC terminal¹.

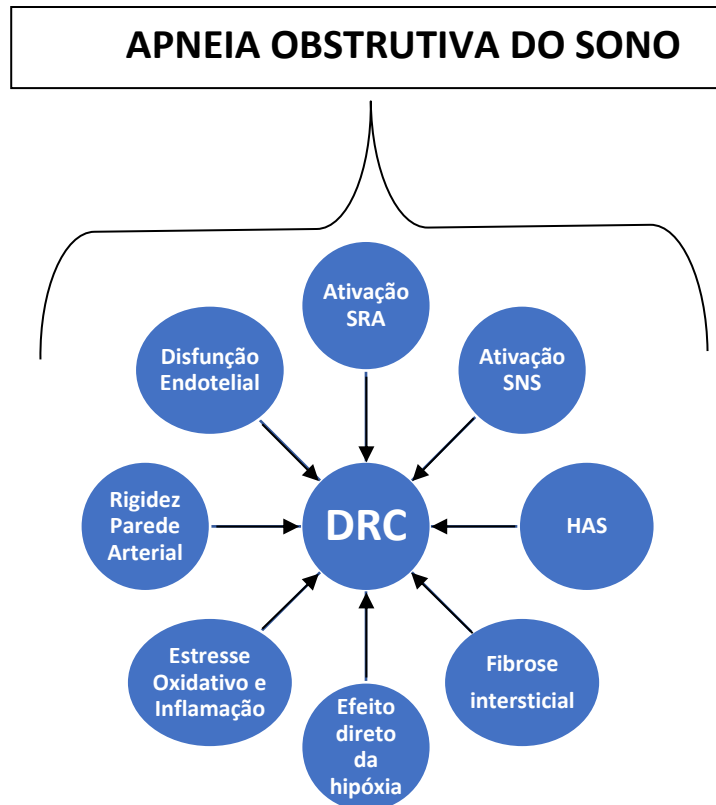


Fig. 2: Efeito da AOS na progressão da doença renal crônica: mecanismos fisiopatológicos. SRAA= sistema renina-angiotensina aldosterona; SNS: sistema nervoso simpático.

Estima-se que a hipóxia seja responsável por gerar quadro inflamatório, lesão na microvasculatura e do glomérulo, e queda na função renal⁹. Esses eventos formam um ciclo vicioso, os quais transformam o rim em um ambiente apoptótico, com constante perda de células endoteliais¹⁰ e acúmulo de matriz, levando à fibrose túbulo-intersticial renal. Entretanto, continua desconhecido o mecanismo pelo qual a hipoxemia intermitente da apneia contribua como fator de risco para DRC. Estima-se que seja através da baixa pressão de oxigênio como forma direta ou através da ação pró-inflamatória e aumento do estresse oxidativo como forma indireta¹¹. Outro mecanismo bem estabelecido entre a apneia do sono e a DRC é a ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) e do sistema nervoso simpático (SNS). O

SNS excessivamente ativado, está envolvido com o estresse oxidativo, inflamação, disfunção endotelial e lipidemia. Adicionalmente, níveis elevados de angiotensina II e aldosterona são encontrados na apneia obstrutiva. A baixa tensão de oxigênio associada à hipercapnia, contribuem para a hiperativação do SRAA e SNS, além de ambos induzirem a vasoconstrição. Os despertares noturnos após as apneias resultam em picos da atividade simpática. O aumento do tônus simpático também é consequência desse mecanismo de hiperativação e é visto tanto durante o sono quanto durante o estado de vigília nos pacientes com apneia¹².

De forma inversa, a DRC também age como fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios do sono. O estado urêmico destes indivíduos pode resultar em neuropatia e/ou miopatia urêmica, responsáveis por afetar a função sensorial e promover fraqueza muscular das vias aéreas superiores, respectivamente¹, o que torna essas vias aéreas susceptíveis ao colapso durante a inspiração. Além disso, devido à retenção hidrossalina, pode haver edema nas vias aéreas, aumentando a resistência ao fluxo respiratório^{13,10}. Alguns autores sugerem que a acidose metabólica associada a uremia possa causar aumento na quimiorresponsividade, promovendo a desestabilização da respiração durante o sono^{1,10}.

Segundo revisão de literatura realizada em 2020, o sintoma mais comum na AOS é a sonolência excessiva¹. Outros sintomas associados incluem fadiga, cansaço, falta de ânimo e dores de cabeça matinal, a qual é duas vezes mais comum nesses pacientes do que na população em geral. Além disso, a respiração ofegante e engasgos noturnos são bem comuns de acontecer e isso pode ser indicativo para diagnóstico de AOS⁶.

Entretanto, na DRC os sinais e sintomas são de forma lenta e progressiva, podem variar desde vômitos até edema pulmonar agudo. Quando atingem os estágios 4 e 5 (TFG < 30 mL/min/1,73m²) são mais comuns aparecer alterações neurológicas (distúrbio do sono, redução da atenção, confusão mental), cardiovasculares (pericardite, tamponamento) e distúrbios hidroeletrólíticos¹⁴. Geralmente os sintomas característicos da AOS como ronco alto, episódios de apneia e sonolência diurna, se intensificam nos pacientes com DRC o que leva a subdiagnóstico nesses pacientes¹⁵. Essas duas doenças compartilham alguns fatores de risco como idade avançada e obesidade, além disso é de se esperar que estejam associados a hipertensão e diabetes¹⁶. O quadro clínico da AOS nos pacientes em hemodiálise é diferente daqueles que não estão em estágio cinco da DRC¹⁷. Dentre as consequências da AOS, a hipoxemia é uma das principais causas de mortalidade entre DRC e DRC terminal¹⁶. Diante disso, a relevância em estudar os sintomas da associação entre essas duas doenças, está na dependência da gravidade da AOS em agravar a DRC¹⁸.

Correlação entre DRC e AOS:

A relação entre DRC e AOS é estudo de importância para a comunidade médica. Ambas as doenças compartilham alguns fatores de risco como idade avançada, obesidade, hipertensão e diabetes, além de aspectos fisiopatológicos interdependentes. Acredita-se que essa relação seja bidirecional, uma vez que compartilham diversos fatores de risco. A AOS está associada a um maior risco em desenvolver proteinúria, que pode alcançar níveis nefróticos, hipertrofia glomerular e glomeruloesclerose segmentar focal, indicando sobrecarga renal nesses pacientes. Provavelmente, isso se deva à hiperatividade simpática associada aos picos hipertensivos e estresse oxidativo durante os episódios de obstrução.

Conforme discutido anteriormente, apneia do sono é muito comum na DRC no estágio cinco, com altas taxas de prevalência, mas esse aumento na prevalência não é explicado por idade, sexo, IMC ou presença de doença cardiovascular. Além disso, vários estudos mostraram que a intensificação do tratamento de diálise atenua a gravidade da apneia do sono em pacientes com DRC terminal¹. Meta-análise de nove estudos que avaliaram o impacto das terapias renais de substituição na qualidade dos distúrbios do sono, favoreceram a terapia renal de substituição intensiva em relação a terapia renal de substituição convencional, reduzindo o IAH (OR, 0,66; IC de 95%, 0,51-0,84; P <0,001)¹⁹. Associados, esses achados sugerem que a doença renal subjacente cause apneia do sono e/ou leve ao agravamento da apneia do sono preexistente.

Existem vários mecanismos fisiopatológicos propostos pelos quais a DRC poderia potencialmente predispor à apneia do sono, incluindo neuropatia e/ou miopatia urêmica, quimiossensibilidade alterada e hipervolemia (**Fig 3**).

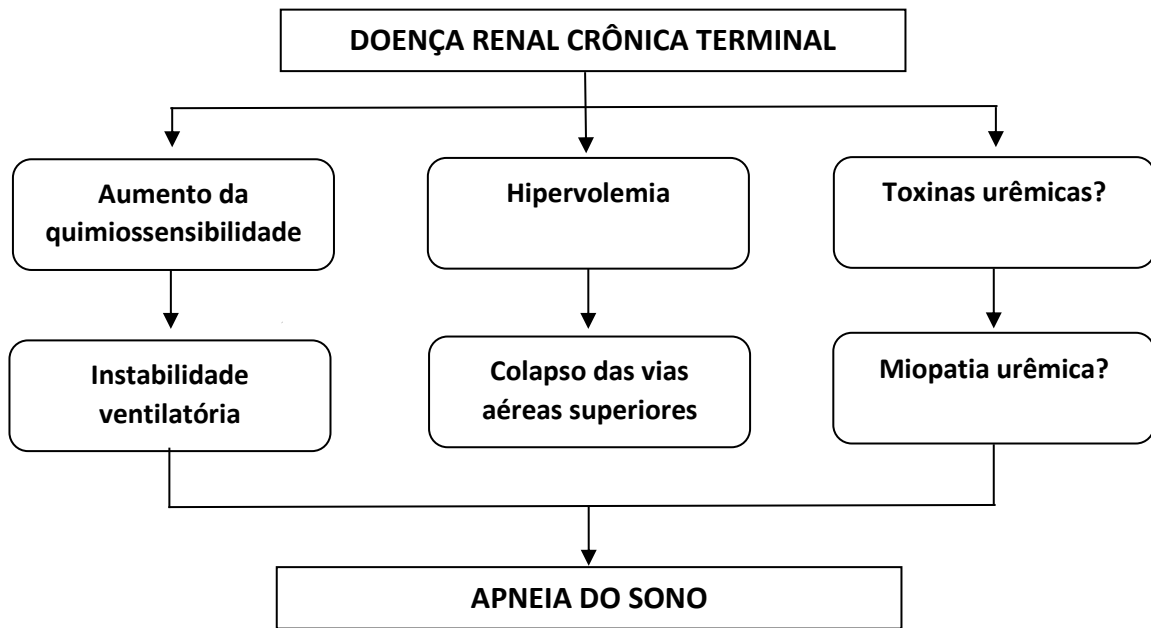


Fig. 3: Papel da doença renal estágio cinco na patogênese da apneia do sono: mecanismo fisiopatológico

Tratamento:

A principal forma de tratamento para AOS é a Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas (CPAP), em que há uma melhora tanto na população em geral como nos pacientes com DRC e AOS²⁰. Na população com função renal normal, CPAP reduziu a atividade do SRAA e hipertensão glomerular, e demonstrou preservar a função renal em pacientes com AOS²¹. Estudo italiano observou redução significativa do nível sérico de creatinina após 3 anos de tratamento com CPAP ($p=0,006$), quando comparado aos valores basais. Os autores confirmaram declínio progressivo e melhora significativa na função renal, a curto prazo, em pacientes com AOS e uso de CPAP. Estima-se que ocorra limitação do dano tecidual mediado pelas espécies reativas de oxigênio (ERO), além de desativação do SRAA e SNS, os quais modulam a filtração glomerular²². Entretanto, identificou-se variação no sucesso deste tratamento, em que o benefício a longo prazo na função renal não foi significativo. Esse resultado provavelmente se correlaciona com variabilidade das características dos pacientes, como o efeito do envelhecimento. Outro estudo demonstrou variação no resultado, o qual dependeu da TFG basal do indivíduo, ou seja, quanto mais alta TFG, mais expressiva foi a melhora na função renal e vice-versa¹⁰. Sugere-se que o CPAP auxilie o doente renal crônico com apneia do sono de diversas maneiras, incluindo retardo no declínio da função renal observado pela mudança na TFG e relação albumina/creatinina (RAC); há melhora na qualidade do sono (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh) e de vida (*Kidney Disease Quality of Life*) nesses pacientes usando CPAP²¹. Ao abolir a AOS, o CPAP pode prevenir seus efeitos

potencialmente deletérios para a função renal. Em indivíduos com função renal normal, o tratamento da AOS com CPAP tem efeito positivo na hemodinâmica renal¹.

Para a apneia do sono especificamente, o aparelho intraoral (AIO) atua como mecanismo de avanço anatômico mandibular e está indicado na apneia leve/moderada do sono, naqueles pacientes que optam por esse dispositivo, ou naqueles que apresentaram efeitos adversos durante uso de CPAP²³. Os distúrbios do sono têm um profundo e bem documentado impacto na saúde e qualidade de vida da população em geral. Em pacientes com DRC, a identificação, diagnóstico e tratamento de distúrbios do sono (apnéia do sono, insônia, síndrome das pernas inquietas e sonolência diurna excessiva), são complicações devido a apresentação sobreposta de DRC e outras comorbidades. Para pacientes com doença renal em estágio cinco, estudos mostram que há melhora na apneia do sono quando converte-se hemodiálise convencional para hemodiálise noturna²⁰. Aumento na saturação de oxigênio também foi observada na diálise noturna²⁴. Outro estudo mostrou que em pacientes com DRC estágio cinco, a melhora na ultrafiltração removendo mais fluídos estabiliza hemodinamicamente e diminui o edema na orofaringe, o qual estaria obstruindo as vias aéreas²⁵. Ainda não se compreende a causa exata dessa melhora, mas estima-se que múltiplos fatores possam estar envolvidos como o aumento na remoção das toxinas urêmicas, estabilidade do componente químico de respiração e aumento na sensibilidade ventilatória à hipercapnia¹.

Discussão e Resultado

Realizamos revisão de literatura e há evidências de uma relação bidirecional entre a apneia do sono e DRC. Na DRC, a AOS está associada à progressão mais rápida da doença renal e aumento na mortalidade cardiovascular. As manifestações clínicas da AOS não são evidentes e frequentes nesta população, e por esse motivo, o teste diagnóstico para apneia do sono em todos os pacientes com DRC deve ser considerado, particularmente naqueles com estágios mais avançados da doença renal. Ensaios clínicos randomizados são necessários para fornecer evidências do uso de CPAP na AOS em retardar o declínio da TFG em populações com risco de DRC, a curto prazo, e principalmente ao longo prazo. Essas evidências poderão fornecer alternativa terapêutica renoprotetora com CPAP, e com isso, atenuar o efeito deletério da hipóxia intermitente no tecido renal.

Finalmente, embora esteja claro que a sobrecarga de fluidos desempenha um papel importante na patogênese da apneia do sono na DRC nos estágios mais avançados, principalmente o estágio cinco, mais estudos clínicos neste sentido também são necessários para compreender melhor o efeito da sobrecarga de fluidos nos principais mecanismos

fisiopatológicos, como colapso das vias aéreas e instabilidade ventilatória, bem como estudos para investigar o papel da uremia.

Conclusão

Concluimos e recomendamos abordagem personalizada para o tratamento da apneia do sono, principalmente na DRC estágio cinco, utilizando CPAP, otimização na ultrafiltração de fluídos na prática clínica e modificações personalizadas e diferenciadas de terapias renais substitutivas. No entanto, mais estudos clínicos são necessários na elucidação da correlação entre AOS e DRC.

Referências

- 1-Lin CH, Lurie RC, Lyons OD. Sleep Apnea and Chronic Kidney Disease: A State-of-the-Art Review. *Chest*. [Internet] 2020 Mar [cited 2021 Jul 16]; 157(3):673-685. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31542452/doi:10.1016/j.chest.2019.09.004>
- 2- Andrassy K.M. - Comments on 'KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease' - *Kidney Int*. 2013 Sep;84(3):622-3.
- 3-Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Masson P. Chronic Kidney Disease. *Lancet*. [Internet] 2017 Mar [cited 2021 Jul 10]; 25;389(10075):1238-1252. Available from: [https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887750/doi:10.1016/S0140-6736\(16\)32064-5](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27887750/doi:10.1016/S0140-6736(16)32064-5)
- 4-Romão Junior JE. Chronic Kidney Disease: Definition, Epidemiology and Classification. *J Bras Nefrol*. [Internet]. 2004 Aug [cited 2021 Jul 10]; 26(3 Supl 1):1s-3s. Available from: <https://www.bjnephrology.org/article/doenca-renal-cronica-definicao-epidemiologia-e-classificacao/>.
- 5- Abuyassin B, Sharma K, Ayas NT, Laher I. Obstructive Sleep Apnea and Kidney Disease: A Potential Bidirectional Relationship?. *J Clin Sleep Med*. [Internet] 2015 Aug [cited 2021 Jul 10]; 11(8):915-24. Available from: <https://doi:10.5664/jcsm.4946>.
- 6- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. [Internet] 2020 Apr [cited 2021 Jul 10]; 14;323(14):1389-1400. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32286648/doi:10.1001/jama.2020.3514>
- 7- Huang Z, Tang XI, Zhang TAO, Qiu SHI, Xia Z, Fu PING. Prevalence of sleep apnea in mon-dialysis chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*. [Internet] 2019 oct [cited 2021 Jul 14]; 24(10):1041-1049. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30525256/>

- 8- Kanbay A, Buyukoglan H, Ozdogan N, Kaya E, Oymak FS, Gulmez I, et al. Obstructive sleep apnea syndrome is related to the progression of chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol*. [Internet] 2012 Apr; 44(2):535-9. doi:10.1007/s11255-011-9927-8
- 9- 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*. [Internet] 2020 Oct [cited 2021 Jul 13]; 53:101337. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32629235/doi:10.1016/j.smr.2020.101337>
- 10- Marrone O, Battaglia S, Steiropoulos P, Basoglu OK, Kyamme JA, Ryan S, et al. Chronic kidney disease in European patients with obstructive sleep apnea: the ESADA cohort study. *J Sleep Res*. [Internet] 2016 Dec [cited 2021 Jul 14]; 25(6):739-745. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27191365/doi:10.1111/jsr.12426>
- 11-Voulgaris A, Marrone O, Bonsignore MR, Steiropoulos P. Chronic kidney disease in patients with obstructive sleep apnea. A narrative review. *Sleep Med Res*. [Internet] 2019 oct [cited 2021 Jul 15]; 47:74-89. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31376590/doi:10.1016/j.smr.2019.07.001>
- 12- Goya TT, Silva RF, Guerra RS, Lima MF, Barbosa ERF, Cunha PJ, et al. Increased Muscle Sympathetic Nerve Activity and Impaired Executive Performance Capacity in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. [Internet] 2016 Jan 1 [cited 2021 Jul 16]; 39(1):25-33. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26237773/doi:10.5665/sleep.5310>
- 13- Huang HC, Walters G, Talaulikar G, Figurski D, Carroll A, Hurwitz M, et al. Sleep apnea prevalence in chronic kidney disease - association with total body water and symptoms. *BMC Nephrol*. [Internet]. 2017 Apr 4 [cited 2021 Jul 16]; 18(1):125 Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28376734/doi:10.1186/s12882-017-0544-3>
- 14- Girndt M. [Diagnosis and treatment of chronic kidney disease]. *Internist (Berl)*. [Internet]. 2017 Mar [cited 2021 Jul 21];58(3):243-256. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28194476/doi:10.1007/s00108-017-0195-2>
- 15- Aziz F, Chaudhary K. The Triad of Sleep Apnea, Hypertension, and Chronic Kidney Disease: A Spectrum of Common Pathology. *Cardiorenal Med*. [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 Jul 21];7(1):74-82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27994605/doi:10.1159/000450796>
- 16- Jhamb M, Ran X, Abdalla H, Roumelioti ME, Hou S, Davis H, et al. Association of Sleep Apnea with Mortality in Patients with Advanced Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. [Internet]. 2020 Feb 7 [cited 2021 Jul 15];15(2):182-190. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31969341/doi:10.2215/CJN.07880719>

- 17- Forni Ognà V, Ognà A, Pruijm M, Bassi I, Zuercher E, Halabi G, et al. Prevalence and Diagnostic Approach to Sleep Apnea in Hemodialysis Patients: A Population Study. *Biomed Res Int*. [Internet] 2015 Jul 1 [cited 2021 Jul 21]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26229952/doi:10.1155/2015/103686>
- 18- Hanly PJ. Consider the Kidney when Managing Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. [Internet] 2015 Aug 15 [cited 2021 Jul 22];11(8):845-6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26094917/doi:10.5664/jcsm.4928>
- 19- Kennedy C, Ryan SA, Kane T, Costello RW, Conlon PJ. The impact of change of renal replacement therapy modality on sleep quality in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *J Nephrol*. [Internet] 2018 Feb [cited 2021 Jul 15];31(1):61-70. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28573387/doi:10.1007/s40620-017-0409-7>
- 20- Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol*. [Internet] 2016 May 6 [cited 2021 Jul 15];5(3):224-32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27152260/doi:10.5527/wjn.v5.i3.224>
- 21- Rimke AN, Ahmed SB, Turin TC, Pendharkar SR, Raneri JK, Lynch EJ, et al. Effect of CPAP Therapy on Kidney Function in Patients With Chronic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Chest*. [Internet] 2021 May [cited 2021 Jul 22];159(5):2008-2019. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33316238/doi:10.1016>
- 22- Pochetti P, Azzolina D, Ragnoli B, Tillio PA, Cantaluppi V, Malerba M. Interrelationship among Obstructive Sleep Apnea, Renal Function and Survival: A Cohort Study. *Int J Environ Res Public Health*. [Internet] 2020 Jul 8 [cited 2021 Jul 7];17(14):4922. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32650497/doi:10.3390>
- 23- Liu F, Wang X. Diagnosis and treatment of epilepsy and sleep apnea comorbidity. *Expert Rev Neurother*. [Internet] 2017 May [cited 2021 Aug 1];17(5):475-485. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27866428/doi:10.1080/14737175.2017.1262259>
- 24- Lavoie MR, Patel JA, Camacho M. Nocturnal dialysis improves sleep apnea more than daytime dialysis: a meta-analysis of crossover studies. *Sleep Med*. [Internet] 2019 Dec [cited 2021 Jul 13];64:37-42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655324/doi:10.1016/j.sleep.2019.06.005>
- 25- Li L, Tang X, Kim S, Zhang Y, Li Y, Fu P. Effect of nocturnal hemodialysis on sleep parameters in patients with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. [Internet] 2018 Sep 11 [cited 2021 Jul 6];13(9):e0203710. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30204790/doi:10.1371/journal.pone.0203710>

