



ESCOLA BAHIANA DE MEDICINA E SAÚDE PÚBLICA
CURSO DE MEDICINA

PEDRO SANTOS LEFUNDES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E PRÉ-ECLÂMPsia EM
MULHERES NÃO OBESAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

SALVADOR - BA

2023

PEDRO SANTOS LEFUNDES

**ASSOCIAÇÃO ENTRE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E PRÉ-ECLÂMPسيا EM
MULHERES NÃO OBESAS: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Graduação em Medicina da Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, para aprovação parcial no 4º ano do curso de Medicina.

Orientador(a): Prof.^a Dr^a Cristina Salles.

SALVADOR

2023

Agradecimentos

Agradeço à Deus em primeiro lugar, por minha saúde e pela oportunidade de estar no curso que sempre almejei. Aos meus pais, Romeu e Tânia, e à minha irmã, Bia, por me proporcionarem o apoio necessário durante toda a minha formação até o presente momento. Vocês têm o meu amor e meu respeito. À minha orientadora e professora de metodologia da pesquisa, Cristina Salles, que me guiou e ensinou muito durante a confecção desse trabalho. Se não fosse ela, este TCC não existiria. À Narciso, que foi uma pessoa extremamente importante para a realização do trabalho e no apoio psicológico.

Agradeço também aos meus amigos, que me apoiaram durante a confecção desse TCC e acreditaram no meu potencial, mesmo diante de todas as dificuldades enfrentadas no processo. Devo um agradecimento especial a Lucas, meu colega de curso e amigo, por sua paciência e disponibilidade para ajudar na produção desse TCC.

A todos vocês, sou eternamente grato!

RESUMO

Introdução: Pré-eclâmpsia é uma doença hipertensiva gestacional que aumenta a morbimortalidade materno-fetal, além de ser a principal responsável por nascimento pré-termo induzido. A apneia obstrutiva do sono é uma das principais causas de hipertensão secundária. **Objetivo:** Avaliar a associação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia. **Metodologia:** Trata-se de uma revisão sistemática, feita com base no protocolo Prisma 2020. Foram feitas buscas sistemáticas na base de dados PubMed a partir de descritores de saúde “*obstructive sleep apnea*” e “*preeclampsia*”. Estudos que não realizaram polissonografia para diagnóstico de apneia obstrutiva do sono foram excluídos. **Resultados:** 1321 artigos foram encontrados na base de dados. Após a análise de título e resumo 4 artigos foram incluídos na revisão sistemática. A análise do risco de viés dos artigos foi baseada na escala Newcastle-Ottawa, em que os artigos pontuaram entre 4 e 9 estrelas. Os estudos são dos países: Estados Unidos da América, Índia e Israel. Nenhum estudo realizado no Brasil atendeu aos critérios de inclusão e exclusão desse trabalho. A idade dos grupos de estudo variou, principalmente de 25 a 35 anos. O índice de massa corporal variou, em média, de 20,9 a 29,85. Todas as pacientes dos estudos caso-controle estavam no 3º trimestre da gestação. As gestantes da coorte entraram no estudo entre a 6ª e 13ª semanas e 6 dias de gestação. No estudo de Suri *et al.* foi encontrado índice de apneia-hipopneia (IAH) no grupo caso $11,3 \pm 3,7$ e no grupo controle $4,6 \pm 1,9$. Foi encontrado também índice de dessaturação nos grupos caso de $13,3 \pm 3,9$, e no grupo controle $7,6 \pm 2,7$. No estudo de Facco *et al.* a prevalência de distúrbio respiratório do sono no início e meio da gravidez foi de 3,6% e 8,3%, respectivamente, e uma prevalência de 6% (n=199) de casos de pré-eclâmpsia, além de uma *odds ratio* de 1,94 (95% CI 1,07–3,51) para pré-eclâmpsia quando distúrbios respiratórios do sono estavam presentes versus ausentes no início da gravidez, e no meio da gravidez foi de 1,95 (95% CI 1,18–3,23). No estudo de Yinon *et al.* o IAH no grupo caso foi $18,4 \pm 8,4$; já no grupo controle, foi $8,3 \pm 1,3$. No estudo de Aggarwal *et al.*, a incidência de pré-eclâmpsia foi de 30,3% nas mulheres que roncavam, em comparação com 9,1% nas que não roncavam, e a incidência de pré-eclâmpsia foi de 15%, 40% e 100% nos Grupos I, II e III respectivamente (p = 0,008). **Conclusão:** A partir da análise dos estudos incluídos na presente revisão sistemática, foi possível concluir que existe uma associação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia.

Palavras-chave: Associação; apneia obstrutiva do sono; pré-eclâmpsia

ABSTRACT

Introduction: Preeclampsia is a gestational hypertensive disorder that increases maternal-fetal morbidity and mortality, in addition to being the main cause of induced preterm birth. Obstructive sleep apnea is one of the main causes of secondary hypertension. **Objective:** To evaluate the association between obstructive sleep apnea and preeclampsia. **Methodology:** This is a systematic review, based on the 2020 Prisma protocol. Systematic searches were conducted in the PubMed database using the health descriptors "obstructive sleep apnea" and "preeclampsia". Studies that did not perform polysomnography for the diagnosis of obstructive sleep apnea were excluded. **Results:** 1321 articles were found in the database. After analyzing the title and abstract, 4 articles were included in the review. The bias risk assessment of the articles was based on the Newcastle-Ottawa scale, where the articles scored between 4 and 9 stars. The studies were conducted in the United States of America, India, and Israel. No studies conducted in Brazil met the inclusion and exclusion criteria for this work. The age range of the study groups varied, mainly from 25 to 35 years old. The body mass index ranged from an average of 20.9 to 29.85. All patients in the case-control studies were in the third trimester of pregnancy. Pregnant women in the cohort entered the study between the 6th and 13th weeks and 6 days of gestation. In the study by Suri *et al.*, the apnea-hypopnea index (AHI) was found to be 11.3 ± 3.7 in the case group and 4.6 ± 1.9 in the control group. Additionally, a desaturation index was found in the case groups of 13.3 ± 3.9 , and in the control group, it was 7.6 ± 2.7 . In the study by Facco *et al.*, the prevalence of sleep-disordered breathing in early and mid-pregnancy was 3.6% and 8.3%, respectively, and a prevalence of 6% (n=199) for cases of preeclampsia, with an odds ratio of 1.94 (95% CI 1.07–3.51) for preeclampsia when sleep-disordered breathing was present versus absent in early pregnancy, and in mid-pregnancy it was 1.95 (95% CI 1.18–3.23). In the study by Yinon *et al.*, the AHI in the case group was 18.4 ± 8.4 , while in the control group, it was 8.3 ± 1.3 . In the study by Aggarwal *et al.*, the incidence of preeclampsia was 30.3% in women who snored, compared to 9.1% in those who did not snore, and the incidence of preeclampsia was 15%, 40%, and 100% in Groups I, II, and III respectively (p = 0.008). **Conclusion:** Based on the analysis of the studies included in this systematic review, it was possible to conclude that there is an association between obstructive sleep apnea and preeclampsia.

Keywords: Association; obstructive sleep apnea; preeclampsia.

Sumário

1	INTRODUÇÃO.....	7
2	OBJETIVO	9
2.1	Geral	9
3	REVISÃO DE LITERATURA.....	10
4	METODOLOGIA	14
5	RESULTADOS	16
6	DISCUSSÃO.....	29
7	CONCLUSÃO	34
	REFERÊNCIAS	35
	ANEXO A – Checklist Prisma.....	37
	ANEXO B – Ferramenta de análise de risco de viés Newcastle-Ottawa Scale para estudos de coorte.....	40
	ANEXO C – Ferramenta de análise de risco de viés Newcastle-Ottawa Scale para estudos de caso-controle	42
	ANEXO D - Declaração STROBE: lista de verificação de itens que devem ser incluídos em relatórios de estudos observacionais	44

1 INTRODUÇÃO

Pré-eclâmpsia é uma doença hipertensiva específica da gestação (DHEG). É definida por medida de pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg em pelo menos 2 episódios distintos, com 4 horas de intervalo entre eles, iniciando a partir da 20ª semana de gestação, hipertensão gestacional (HG), associada a proteinúria ou disfunção de outro sítio orgânico materno ou disfunção uteroplacentária (1,2).

Pré-eclâmpsia dificulta o aporte de sangue com oxigênio e nutrientes na placenta (3). A dificuldade de nutrição da placenta aumenta a probabilidade de repercussões fetais como óbito, restrição do crescimento intrauterino (RCIU), trombocitopenia, entre outros. A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de mortalidade materna no período perinatal no mundo, sendo responsável por cerca de 10% a 15% dos óbitos maternos. Apresenta maior prevalência em países de menor renda. No Brasil, a incidência dessa patologia da gestação varia de 1,5% a 7% (4).

Apesar de todo esforço para controlar a pré-eclâmpsia, o tratamento definitivo dessa doença é a retirada da placenta. Por conta disso, pré-eclâmpsia é a principal causa de prematuridade eletiva no Brasil (4), o que, independentemente de patologia, já aumenta morbidade neonatal.

A apneia obstrutiva do sono é uma das principais causas de hipertensão secundária. Apneia obstrutiva do sono é um dos distúrbios respiratórios do sono (DRS), que são alterações momentâneas do fluxo respiratório, podendo afetar o ritmo ou a amplitude da respiração, causando redução da concentração de oxigênio no sangue, e aumentando a concentração de dióxido de carbono (5). Alguns dos fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono são: obesidade, circunferência do pescoço e relação cintura quadril (6).

Por conta da relação entre apneia obstrutiva do sono e hipertensão secundária na população geral, suspeita-se que apneia obstrutiva do sono possa ter relação com doenças hipertensivas específicas da gestação, como a pré-eclâmpsia (7). É possível encontrar na literatura estudos que investigaram a relação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia em pacientes obesas. Porém, por conta de mudanças fisiológicas da gestação, é possível que apneia obstrutiva do sono se relacione com

pré-eclâmpsia independentemente de fatores como a obesidade presentes na gestante. Com relação à estudos nessa área, que analisem população não obesa, encontramos poucos artigos. Por isso, esse estudo tem como objetivo avaliar se há relação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia em pacientes não obesas, por meio de uma busca sistemática na literatura.

2 OBJETIVO

2.1 Geral

Avaliar a associação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia.

3 REVISÃO DE LITERATURA

Os DRS são transtornos caracterizados por padrões respiratórios anormais, podendo afetar o ritmo, assim sendo chamada de apneia, ou a amplitude da respiração, chamada de hipopneia, causando redução da concentração de oxigênio no sangue, e aumentando a concentração de dióxido de carbono. Esses distúrbios podem ocorrer por conta de obstrução das vias aéreas ou por alteração no centro respiratório do tronco encefálico (5). Quando um paciente cursa com apneia causada por obstrução das vias aéreas, é chamado de apneia obstrutiva do sono; já se a causa da apneia é pela alteração no centro respiratório, é chamada de apneia central.

Young *et al.*, em seu estudo, concluíram que homens tem 2.7 vezes mais chance de cursar com apneia obstrutiva do sono do que mulheres. Além disso, comparando a população branca dos Estados Unidos com a população indígena americana, estes eram mais propensos a desenvolver apneia obstrutiva do sono com índice de apneia hipopneia (IAH) maior ou igual a 15 eventos por hora (8). Alguns dos fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono são: obesidade, circunferência do pescoço e relação cintura quadril (6).

A apneia obstrutiva do sono é uma das principais causas de hipertensão secundária, e uma causa tratável. O medicamento anti-hipertensivo mais comumente prescrito para a tentativa de controle de hipertensão em pacientes com apneia obstrutiva do sono são os betabloqueadores, que têm boa eficiência no controle da pressão arterial desses pacientes durante o dia. Porém, não apresentam efeitos satisfatórios no controle pressórico durante a noite. Além da hipertensão, apneia obstrutiva do sono está fortemente associada a acidente vascular encefálico (AVE), principalmente, quando o paciente apresenta um IAH maior que 11 eventos por hora. Pacientes com AVE prévio também tem a tendência de desenvolver apneia obstrutiva do sono (7).

O diagnóstico de apneia obstrutiva do sono é feito a partir da história clínica, exame físico e estudos do sono. A polissonografia de noite inteira é considerada padrão-ouro para o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. A partir desse estudo, o diagnóstico é feito levando em consideração os parâmetros analisados no teste. Apesar de ser o padrão-ouro, para esse estudo ser feito, o paciente precisa se locomover ao laboratório e dormir durante uma noite, com os aparelhos para avaliação dos parâmetros. Caso a locomoção do paciente seja impossibilitada, é possível ser feita

uma polissonografia completa domiciliar, porém, é indicado que seja feita sob supervisão de uma pessoa capacitada no assunto. Já a monitorização cardiorrespiratória é, geralmente, realizada em domicílio, sem supervisão profissional. Ainda existe a possibilidade de ser feita a polissonografia do tipo *split-night*, que também titula a pressão positiva da via aérea. Porém, é indicado apenas para casos graves de apneia obstrutiva do sono, e eventos respiratórios podem não ser registrados, já que o sono REM predomina na segunda metade da noite e o teste não avalia a noite inteira (9).

O tratamento para apneia obstrutiva do sono tem um leque de possibilidades. Mudanças de estilo de vida, como a retirada de bebidas alcoólicas, adequada posição do corpo e a perda de massa gorda, são indicadas. Além disso, podemos utilizar de terapia de reposição hormonal (TRH) para pacientes que tenham algum tipo alteração hormonal que indique o uso da TRH. Ainda podemos utilizar do CPAP, que é a primeira linha de escolha no tratamento da apneia obstrutiva do sono, pois apresenta como benefício a eliminação das apneias, o aumento da saturação da oxihemoglobina e a diminuição dos despertares relacionados aos eventos respiratórios. É possível também optar por um tratamento cirúrgico, caso seja levado em consideração a alteração anatômica das partes moles e das estruturas ósseas e a gravidade da apneia obstrutiva do sono (9).

Pré-eclâmpsia é uma doença gestacional identificada pela hipertensão arterial sistêmica (HAS) associada a proteinúria ou disfunção de outro sítio orgânico materno, como alteração hepática, renal, pulmonar, alteração em sistema nervoso central ou disfunção uteroplacentária, a partir da 20ª semana de gestação (1). Caso a paciente diagnosticada com pré-eclâmpsia tenha episódio de convulsão, esse quadro é chamado de eclâmpsia.

A *International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy* (ISSHP), define pré-eclâmpsia com valores de pressão como pressão arterial sistólica maior ou igual a 140 mmHg e/ou pressão arterial diastólica maior ou igual a 90 mmHg em pelo menos 2 episódios distintos, com 4 horas de intervalo entre eles, iniciando a partir da 20ª semana de gestação, sendo as pacientes previamente normotensas, além da associação com proteinúria ou alteração de órgão alvo, como comentado anteriormente (2).

Pré-eclâmpsia grave é definida como uma pressão arterial superior a 160 mm Hg (sistólica) ou 110 mm Hg (diastólica) associada a uma proteinúria igual ou superior a 5g/dia. Além disso, considera-se pré-eclâmpsia grave na presença de envolvimento de múltiplos órgãos, incluindo trombocitopenia (contagem de plaquetas inferior a 100.000/uL), edema pulmonar ou oligúria (menos de 500 mL/dia) (10).

Pré-eclâmpsia sobreposta é uma forma de pré-eclâmpsia que deve ser cuidadosamente pesquisada nas consultas pré-natais, pois, por se sobrepor a uma hipertensão arterial sistêmica crônica, pode fazer com que uma paciente que tenha pré-eclâmpsia não tenha o devido manejo para essa doença. O diagnóstico dessa forma de pré-eclâmpsia se dá caso após a 20ª semana de gestação, tenha o aparecimento ou piora da proteinúria previamente detectada na primeira metade da gravidez; quando gestantes portadoras de hipertensão arterial crônica necessitam de associação de anti-hipertensivos ou incremento das doses terapêuticas iniciais; e na ocorrência de disfunção de órgãos-alvo (2).

Em placentas destinadas a desenvolver pré-eclâmpsia, os citotrofoblastos não se transformam no subtipo endotelial invasivo, o que leva à formação de vasos maternos estreitos. A remodelação inadequada das arteríolas dificulta o aporte de sangue com oxigênio e nutrientes na placenta, o que facilita isquemia placentária (3). A dificuldade de nutrição da placenta aumenta a probabilidade de repercussões fetais como óbito fetal, RCIU, trombocitopenia, neutropenia, alterações no desenvolvimento neurocognitivo, e doenças da vida adulta nos indivíduos que foram de gestações complicadas por pré-eclâmpsia, como hipertensão, diabetes, obesidade, distúrbios endócrinos, metabólicos e nutricionais (10).

A pré-eclâmpsia é uma das principais causas de mortalidade materna no período perinatal no mundo, sendo responsável por cerca de 10% a 15% dos óbitos maternos. Apresenta maior prevalência em países de menor renda. No Brasil, a incidência dessa patologia da gestação varia de 1,5% a 7%, 2% em pré-eclâmpsia pré-termo e 0,6% de eclâmpsia. Além disso, pré-eclâmpsia é a principal causa de prematuridade eletiva no Brasil (4).

O manejo pré-parto é baseado na administração de esteroides, como dexametasona, pré-natais em antecipação ao parto prematuro. A administração pré-natal de corticosteroides de 12 a 24 horas antes do parto demonstrou reduzir a morbidade e

melhorar as taxas de sobrevivência de bebês nascidos antes das 34 semanas de gestação. O sulfato de magnésio é um medicamento comumente utilizado para profilaxia de convulsões em mulheres com pré-eclâmpsia. Além disso, demonstrou ter um efeito neuroprotetor no recém-nascido pré-termo, diminuindo a incidência de paralisia cerebral e disfunção motora grave (10).

Ainda no manejo da pré-eclâmpsia, o uso da aspirina é altamente eficaz na prevenção da pré-eclâmpsia pré-termo quando administrado a mulheres de alto risco em doses acima de 100 mg, antes das 16 semanas de idade gestacional, reduzindo sua incidência em mais de 60% (11). E a utilização de drogas seguras na gestação como Metildopa, Clonidina, Nifedipino, Anlodipino, Hidralazina, Metoprolol e Carvedilol, para controle da pressão também é relevante no manejo da pré-eclâmpsia antes do parto (2).

Apesar de todo esforço para controlar a pré-eclâmpsia, o tratamento definitivo dessa doença é a retirada da placenta. Por isso, pacientes com idade gestacional próximo ao que seria parto a termo, com o feto já formado por completo, a indicação é que o parto seja feito o quanto antes. Gestações de idade gestacional abaixo de 33 semanas, deve-se avaliar a possibilidade de realizar conduta expectante, compensando o quadro clínico da paciente da forma mais adequada possível e preparando o feto para um possível parto pré-termo (12).

4 METODOLOGIA

As buscas na fonte de dados eletrônica PubMed PMC, foram realizadas por meio da combinação de descritores, incluindo termos do *Medical Subject Headings* (MeSH), dos Descritores em Ciências da Saúde (DECs) e contrações de descritores. Serão utilizadas publicações em inglês para a revisão sistemática. Foi utilizado o protocolo PRISMA 2020 como guia para a revisão sistemática. Os termos usados para a busca estavam relacionados à: ("*obstructive sleep apnoea*"[All Fields] OR "*sleep apnea, obstructive*"[MeSH Terms] OR ("*sleep*"[All Fields] AND "*apnea*"[All Fields] AND "*obstructive*"[All Fields]) OR "*obstructive sleep apnea*"[All Fields] OR ("*obstructive*"[All Fields] AND "*sleep*"[All Fields] AND "*apnea*"[All Fields])) AND ("*pre-eclampsia*"[MeSH Terms] OR "*pre-eclampsia*"[All Fields] OR "*preeclampsia*"[All Fields]). Referências presentes nos artigos identificados pela estratégia de busca também foram procuradas, manualmente, a fim de se somarem ao trabalho e à revisão sistemática.

A busca iniciou-se no dia 20/06/2023, incluindo artigos que continham pacientes diagnosticados com apneia obstrutiva do sono por polissonografia (IAH \geq 5/hora), pacientes diagnosticados com pré-eclâmpsia (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg, com, pelo menos, mais um dos três critérios seguintes: a) proteinúria; b) disfunção orgânica; c) disfunção uteroplacentária), com idade maior ou igual a 18 anos, com o intuito de identificar se há relação entre as duas patologias. Estudos com pacientes com obesidade prévia à gravidez, relatos de casos, revisões, análises secundárias foram excluídos da revisão sistemática. A busca foi encerrada no dia 15/10/2023.

Os trabalhos foram identificados por 3 autores, de forma independente. Os autores fizeram a leitura dos títulos e resumos de cada trabalho, excluindo os trabalhos que não atendiam aos critérios de inclusão ou apresentavam algum dos critérios de exclusão, a fim de identificar somente os estudos que preenchem corretamente os critérios. Prosseguiu-se com a leitura integral dos artigos, a fim de assegurar os critérios da revisão sistemática. Cada autor avaliou separadamente os textos completos, para inclusão nesta revisão sistemática. A busca manual seguiu o mesmo princípio de seleção.

Os autores coletaram os dados por meio de um formulário de coleta pré-definido. As características dos estudos extraídos incluíram: título, autores, data de publicação, origem geográfica, tipo do estudo. Registraram-se dados sobre os participantes de

cada trabalho, número de participantes, idade, idade gestacional, índice de apneia-hipopneia.

O risco de viés de cada estudo foi avaliado pela Ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale* para Avaliação de Risco de Viés tanto para estudo de coorte quanto para estudos caso-controle, que contém os seguintes critérios: seleção da amostra, comparabilidade, exposição e desfecho. Os estudos foram classificados de acordo com a pontuação que a ferramenta NOS utiliza, somando-se no máximo, 9 estrelas “*”. Os estudos que compuseram essa revisão sistemática tiveram, entre 4 e 9 estrelas.

A análise da qualidade dos artigos baseou-se no *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE) . Os artigos incluídos na revisão sistemática foram analisados em consenso pelos autores, atribuindo-se uma classificação em relação a cada item do STROBE: item integralmente atendido; parcialmente atendido; ou não ficou claro o cumprimento do item. A apresentação dos resultados desta revisão sistemática seguiu as recomendações do *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta -Analyses* (PRISMA).

A aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa é dispensada por se tratar de uma revisão sistemática de literatura, de acordo com a resolução 466/12 do Ministério da Saúde.

5 RESULTADOS

Foram encontradas 1321 referências pela estratégia de busca. Dentre eles, 24 textos foram selecionados para leitura integral. Destes, 9 estudos foram excluídos por conterem como foco, pacientes com índice de massa corporal (IMC) > 30 Kg/m², 5 foram excluídos por serem artigos de revisão, 3 estudos não abordavam pré-eclâmpsia, 2 estudos tinham objetivos que não atendiam ao foco dessa revisão sistemática, 1 estudo incluiu pacientes menores de 18 anos e 1 estudo não fez polissonografia. Assim, 3 estudos atingiram os critérios de inclusão para a revisão sistemática. Após a busca manual pelas referências dos estudos incluídos, 1 artigo atendeu os critérios de inclusão para este estudo, totalizando 4 estudos incluídos nesta revisão sistemática (Figura 1).

A qualidade dos artigos foi avaliada pelo *Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology* (STROBE), a pontuação de cada estudo pode ser encontrada na figura 2. Cada etapa dos artigos foi avaliada com o intuito de verificar se os estudos atenderam e informaram claramente os pontos levados em consideração pelo STROBE (Anexo D).

Suri *et al.* (13) apontaram algumas limitações do estudo: primeiro, a maioria dos casos de pré-eclâmpsia estudados eram casos leves. Em segundo lugar, a idade gestacional das gestantes que participaram do estudo era acima de 30 semanas. Outra limitação foi a não realização da polissonografia após 6 a 12 semanas do parto, quando as mudanças gestacionais regridem e apenas as comorbidades crônicas continuam se apresentando no quadro clínico da paciente. Por fim, as características anatômicas das vias aéreas superiores que contribuem para o desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono não foram registradas.

Dada a natureza observacional e voluntária do estudo de Facco *et al.* (14) e as *odds ratio* ajustadas moderadas, não se pode excluir definitivamente a possibilidade de confundimento residual devido a viés de seleção e a confundidores não medidos ou desconhecidos. Por fim, foi utilizado um teste de apneia do sono domiciliar de Nível 3

para medir o IAH, não a polissonografia que é padrão-ouro para medição de distúrbios respiratórios relacionados ao sono.

Como limitações do estudo de Yinon *et al.* (15), foi listado que a tecnologia padrão-ouro não foi utilizada para avaliar apneia obstrutiva do sono. Em segundo lugar, no que diz respeito à apneia obstrutiva do sono, as mulheres com toxemia pré-eclâmpica foram estudadas no hospital, enquanto as mulheres com gestações não complicadas foram estudadas em suas casas. Por fim, o tamanho da amostra atual foi relativamente pequeno, o que pode enfatizar o papel de fatores de confusão. Embora não estatisticamente significativas, as mulheres com toxemia pré-eclâmpica eram mais pesadas e foram estudadas um pouco mais tarde em suas gestações.

O estudo de Aggarwal *et al.* (16) apresentou algumas limitações como o número pequeno de participantes nos grupos do estudo, a não elaboração de critérios de exclusão para a seleção das participantes.

Figura 1: Fluxograma Prisma para seleção dos estudos

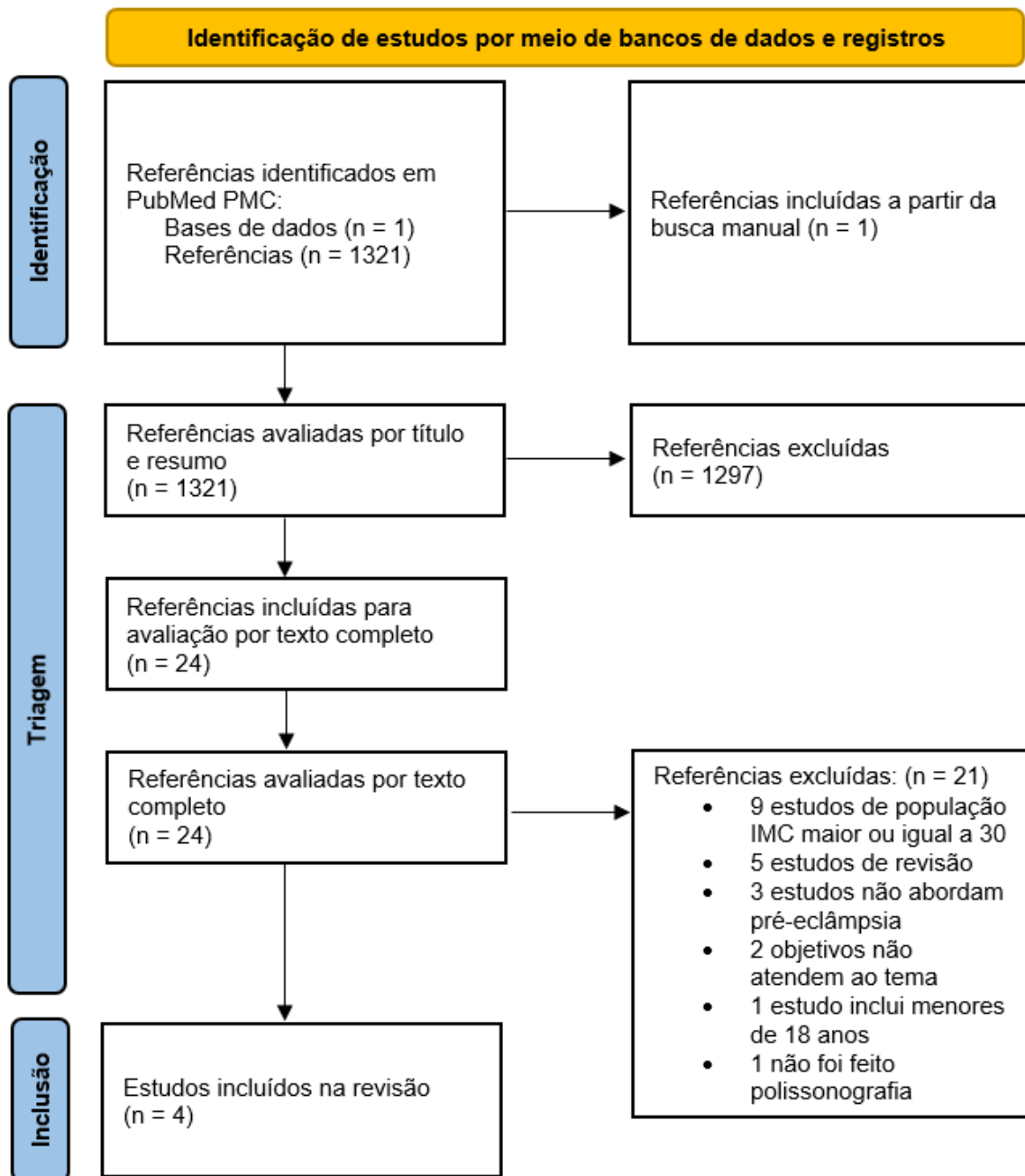


Figura 2: Avaliação da qualidade dos estudos selecionados, com base nos itens essenciais da iniciativa STROBE.

Tópico	Item	Suri <i>et al.</i>	Facco <i>et al.</i>	Yinon <i>et al.</i>	Aggarwal <i>et al.</i>
Título e Resumo	1	b	b	b	b
Introdução					
Contexto/Justificativa	2	a	a	a	b
Objetivos	3	a	a	a	c
Métodos					
Desenho do estudo	4	a	a	a	a
Contexto (setting)	5	b	b	a	a
Participantes	6	a	a	a	b
Variáveis	7	b	a	a	b
Fontes de dados/Mensuração	8	a	a	a	b
Viés	9	b	b	a	b
Tamanho do estudo	10	c	a	c	c
Variáveis quantitativas	11	a	a	a	b
Métodos estatísticos	12	b	a	b	b
Resultados					
Participantes	13	b	b	b	b
Dados descritivos	14	a	b	a	b
Desfecho	15	a	a	a	a
Resultados principais	16	b	a	b	b
Outras análises	17	a	a	a	a
Discussão					
Resultados principais	18	a	a	a	a
Limitações	19	b	b	b	b
Interpretação	20	a	a	a	a
Generalização	21	a	a	a	a
Outras informações					
Financiamento	22	c	c	c	c

Legenda: a: Item integralmente atendido pelo artigo; b: Item parcialmente atendido pelo artigo; c: Não ficou claro o cumprimento do item pelo artigo.

Dos 4 estudos selecionados para esta revisão sistemática, 3 são caso-controle com, no mínimo 41 participantes e, no máximo 100, e 1 é uma coorte prospectiva que teve 3705 participantes. Todos os estudos foram realizados em países distintos, além disso, 8 locais clínicos diferentes compuseram a coorte (Tabela 1).

Tabela 1: Dados da origem dos estudos

Autores	Ano	Origem demográfica	N	Tipo de estudo
<i>Suri et al.</i>	2018	Índia	100	Caso-controle prospectivo pareado
<i>Facco et al.</i>	2015	Ohio, Nova York, Indiana, Pensilvânia, Illinois, Irvine, Filadélfia, Utah	3.705	Coorte prospectiva
<i>Yinon et al.</i>	2012	Israel	42	Caso controle
<i>Aggarwal et al.</i>	2008	Nova Delhi	100	Caso controle

Suri et al. (13), com o objetivo de provar maior prevalência de DRS em mulheres com pré-eclâmpsia e hipertensão gestacional, convidaram pacientes com idade entre 18 e 35 anos, diagnosticadas com pré-eclâmpsia ou hipertensão gestacional, acompanhadas no ambulatório pré-natal, ou que foram admitidas como pacientes internadas no *Vardhman Mahavir Medical College and Safdarjung Hospital*, para participar da pesquisa. Mulheres com doenças respiratórias crônicas ou agudas, diabetes crônica ou gestacional, doença renal, doença hepática, doença cardíaca, hipertensão essencial ou qualquer outra condição médica ou obstétrica conhecida por ter resultados desfavoráveis durante a gravidez foram excluídas do estudo.

Das 75 pacientes que preencheram os critérios de inclusão para o estudo, 40 aceitaram fazer parte do estudo, 20 pacientes recusaram e 15 pacientes precisaram que o parto fosse induzido no mesmo dia. O grupo controle foi composto por mulheres grávidas, sem diagnósticos prévios, que faziam acompanhamento no ambulatório pré-natal. 88 mulheres preencheram os critérios. 60 dessas pacientes aceitaram fazer parte do estudo. Todas as pacientes foram submetidas a um exame físico geral e obstétrico detalhados e foram submetidas a uma polissonografia (PSG) de noite inteira no hospital. O índice de apneia-hipopneia foi definido como o número de apneias obstrutivas e hipopneias por hora de sono. O cálculo da IAH foi feito dividindo o número total de eventos respiratórios pelo tempo total de sono em horas.

Com o objetivo de determinar se os DRS durante a gravidez são um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios hipertensivos da gravidez, *Facco et al.* (14) conduziram um estudo em 8 locais clínicos com pacientes nulíparas (nenhum parto prévio com ≥ 20 semanas de gestação) e uma gravidez única viável no momento da

triagem (entre a 6^a e a 13^a semanas e 6 dias de gestação). Mulheres foram excluídas do estudo se estivessem em tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) para DRS, tivessem asma grave que exigisse terapia contínua com esteroides orais por mais de 14 dias, ou sofressem de uma condição que exigisse suplementação de oxigênio.

As pacientes foram submetidas a testes de sono em casa do Nível 3, primeiro entre a 6^a e 15^a semanas de gestação e depois novamente entre 22^a e 31^a semanas. Participantes, investigadores e profissionais de saúde foram mantidos no anonimato em relação aos resultados dos testes de sono, a menos que critérios de alerta urgente fossem identificados. IAHI maior ou igual a 5 definiu a presença de DRS.

Yinon *et al.* (15) conduziram um estudo com o objetivo de examinar a possível associação entre toxemia pré-eclâmptica e disfunção endotelial (DE) e apneia obstrutiva do sono. Para isso, pacientes diagnosticadas com pré-eclâmpsia acompanhadas no Departamento de Obstetrícia e Ginecologia foram recrutadas para o estudo. Mulheres com hipertensão prévia ou doença do tecido conjuntivo foram excluídas do estudo. As mulheres do grupo controle foram recrutadas por anúncios no hospital, na universidade e entre colegas da equipe de pesquisa.

Foram submetidas a exame clínico (incluindo PA e análise da urina) e estudo de sono ambulatorial noturno naquela noite. O estudo do sono foi feito no hospital durante a noite para as mulheres com pré-eclâmpsia e em casa para as mulheres do grupo controle.

Em seu estudo, Aggarwal *et al.* (16) recrutaram 50 mulheres grávidas com idades entre 20 e 35 anos no terceiro trimestre de gravidez, que relataram roncar durante o sono e estavam frequentando o departamento de pacientes externos de obstetrícia do Hospital Safdarjang, para o estudo, com o objetivo de determinar os resultados maternos e fetais dos DRS na gravidez. Um número igual de mulheres grávidas que não roncavam na mesma faixa etária e que estavam frequentando o mesmo ambulatório foram selecionadas como controles. Não foram informados critérios de exclusão.

Todas as mulheres recrutadas para o estudo foram submetidas a um exame físico geral e sistêmico completo, juntamente com o acompanhamento pré-natal de rotina.

Todas as participantes do grupo de estudo foram submetidas a um estudo do sono (polissonografia) após avaliação de questionário. Para diagnosticar apneia obstrutiva do sono, eram necessários valores de IAH > 5 por hora, juntamente com dois ou mais dos seguintes sintomas: engasgos ou ofegos durante o sono, despertares recorrentes durante o sono, sono não revigorante, fadiga durante o dia e concentração prejudicada.

A idade média dos casos ($25,3 \pm 3,9$ anos) e dos controles ($25 \pm 3,5$ anos) foi comparável ($p = 0,687$) no estudo de Suri *et al.* A idade gestacional média dos casos foi de $34,9 \pm 1,7$ semanas, enquanto a dos controles foi de $35,7 \pm 2,0$ semanas ($p = 0,03$) (Tabela 2) (13). No estudo de YInon *et al.*, a idade, o IMC antes da gravidez, o IMC no momento do estudo e a idade gestacional não apresentaram diferenças significativas entre os grupos, embora houvesse uma tendência para um IMC mais elevado (principalmente no momento do estudo) e uma idade gestacional mais avançada (no momento do estudo) no grupo de pré-eclâmpsia (Tabela2) (15). As características gerais das populações dos estudos podem ser encontradas na tabela 2. Aggarwal *et al.* não informou a média de idade das pacientes no estudo, porém informou a faixa etária incluída no estudo, assim como não informou as semanas de idade gestacional, mas informou o trimestre em que as gestantes estavam no momento do estudo. Facco *et al.* também não informou com precisão a idade gestacional das pacientes em semanas, mas informou a faixa de idade gestacional em que as gestantes se encontravam quando foram recrutadas para o estudo.

Tabela 2: Características gerais das amostras dos estudos

Autores	Suri et al.		Facco et al.				Yinon et al.		Aggarwal et al.		
n total	100		3.132				42		100		
Grupos	Casos	Controles	IAH = 0	0 < IAH < 5	5 ≤ IAH < 15	IAH ≥ 15	Casos	Controles	IAH < 5	5 ≤ IAH < 15	15 ≤ IAH < 25
n dos grupos	40	60	764	2254	105	9	17	25	NI	NI	NI
Idade	25,3±3,9	25±3,5	25,7±5,5	27,1±5,5	29,2±5,8	34,0±5,8	30±7	30±6	20 - 35	20 - 35	20 - 35
IMC	22,4±2,1	20,9±1,0	24,4±5,4	26,8±6,5	36,3±8,6	45,6±11,3	24±5	23±6	26,15±5,24	28±5	29,85±3,58
IG	34,9±1,7	35,7±2,0	6ª sem - 13ª sem e 6 d	6ª sem - 13ª sem e 6 d	6ª sem - 13ª sem e 6 d	6ª sem - 13ª sem e 6 d	32±4	29±6	3º tri	3º tri	3º tri
PAS	143.6 ± 6.0	106.5 ± 6.4	NI	NI	NI	NI	140–160	90–120	NI	NI	NI
PAD	93.8±4.1	69.3±5.4	NI	NI	NI	NI	80–105	50–80	NI	NI	NI

Legenda: IMC: índice de massa corporal, em Kg/m²; IG: idade gestacional, em semanas; PAS: pressão arterial sistólica, em mmHg; PAD: pressão arterial diastólica, em mmHg; NI: não informado; sem: semanas; d: dias; IAH: índice de apneia-hipopneia.

Na tabela 3, é possível encontrar as características polissonográficas dos estudos de Suri *et al.* e Yinon *et al.*, como índice de apneia-hipopneia, índice de dessaturação, índice de despertar e saturação mínima de oxigênio. Nos estudos de Facco *et al.* e Aggarwal *et al.* essas informações não foram divulgadas.

Suri *et al.* tiveram como resultado da polissonografia, que as pacientes do grupo caso apresentaram um IAH significativamente mais alto em comparação com as pacientes do grupo controle. A maioria dos casos tinha doença leve a moderada, enquanto a maioria dos controles tinha doença leve. O índice de despertares (ID) foi significativamente mais alto ($p < 0,001$), e a saturação mínima de oxigênio foi menor nos casos ($p = 0,028$) (Tabela 3) (13).

No estudo de Yinon *et al.*, a média do índice de apneia hipopneia (IAH) foi de $18,4 \pm 8,4$ por hora no grupo caso versus $8,3 \pm 1,3$ por hora no grupo controle ($p < 0,05$). O índice de dessaturação de oxigênio foi de $11,2 \pm 6,5$ e $0,65 \pm 0,3$ por hora nos grupos caso e controle, respectivamente ($p < 0,05$) (Tabela 3) (15).

Tabela 3: Características polissonográficas

Autores	Suri <i>et al.</i>		Yinon <i>et al.</i>	
	Casos (n=40)	Controles (n=60)	Casos (n=17)	Controles (n=25)
IAH	$11,3 \pm 3,7$	$4,6 \pm 1,9$	$18,4 \pm 8,4$	$8,3 \pm 1,3$
Índice de dessaturação	NI	NI	$11,2 \pm 6,5$	$0,65 \pm 0,3$
ID	$13,3 \pm 3,9$	$7,6 \pm 2,7$	NI	NI
Saturação mínima de oxigênio (%)	$94,1 \pm 2,0$	$94,9 \pm 1,0$	NI	NI

Legenda: IAH: índice de apneia-hipopneia; ID: índice de despertar; NI: não informado.

No estudo de Aggarwal *et al.*, foram identificadas mulheres que roncavam e mulheres que não roncavam e elas foram divididas em grupos. As mulheres que roncavam foram categorizadas em três grupos com base no IAH na PSG. O Grupo I tinha IAH < 5 , o Grupo II com IAH entre 5 e 15 e o Grupo III com IAH de 15 a 25. A incidência de

pré-eclâmpsia foi de 30,3% nas mulheres que roncavam, em comparação com 9,1% nas que não roncavam ($p = 0,004$). A incidência de pré-eclâmpsia aumentou com o aumento dos valores de IAH. Nos Grupos I, II e III, a incidência foi de 15%, 40% e 100% respectivamente ($p = 0,008$) (16).

Para Facco *et al.* IAH maior ou igual a 5 definiu a presença de DRS. Para examinar as relações dose-resposta entre aumento do IAH e resultados da gravidez, foram feitas análises agrupando os participantes em quatro grupos de IAH: IAH=0, $0 < \text{IAH} < 5$, $5 \leq \text{IAH} < 15$ e $\text{IAH} \geq 15$ eventos por hora. Os pontos de corte de $5 \leq \text{IAH} < 15$ e $\text{IAH} \geq 15$ representam DRS leves e moderados a graves, respectivamente (14).

A prevalência de DRS ($\text{IAH} \geq 5$) no início e meio da gravidez foi de 3,6% e 8,3%, respectivamente no estudo de Facco *et al.* Tanto no início quanto no meio da gravidez, a maioria dos casos de DRS eram leves ($5 \leq \text{IAH} < 15$). Alertas urgentes para um IAH > 50 ou hipoxemia grave ocorreram em apenas 6 casos (1 no início e 5 no meio da gravidez) (14).

No estudo de Facco *et al.*, pré-eclâmpsia ocorreu em 199 (6,0%), sendo pré-eclâmpsia grave (N=96, 2,9%), pré-eclâmpsia leve (N=86, 2,6%), pré-eclâmpsia sobreposta (N=14, 0,4%) e eclâmpsia (N=3). No estudo de Facco *et al.*, foi feita uma associação estatisticamente significativa entre DRS ($\text{IAH} \geq 5$) durante a gravidez e pré-eclâmpsia. Nas análises do início da gravidez, a *odds ratio* ajustada (aOR) para pré-eclâmpsia quando DRS estavam presentes versus ausentes foi de 1,94 (95% CI 1,07–3,51); e no meio da gravidez foi de 1,95 (95% CI 1,18–3,23). Apenas 4,1% dos diagnósticos de hipertensão foram feitos antes da avaliação de DRS no meio da gravidez, enquanto 91,7% dos diagnósticos de hipertensão foram feitos mais de duas semanas após a avaliação no meio da gravidez (14).

Todos os estudos apontaram, em suas conclusões, a possibilidade de a apneia obstrutiva do sono estar relacionada com pré-eclâmpsia, apesar das limitações em seus estudos. É possível encontrar os resultados que levam a essa conclusão na tabela 4. Alguns autores ainda concluíram que a gravidade da apneia obstrutiva do sono se relaciona diretamente com a incidência de pré-eclâmpsia (14,16). Aggarwal *et al.* afirmaram que nos Grupos I, II e III, a incidência foi de 15%, 40% e 100% respectivamente ($p = 0,008$). Já Suri *et al.* observaram, em seu estudo, que os casos com proteinúria tinham um IAH mais alto ($15,4 \pm 1,8$ vs. $10,1 \pm 3,1$; $p < 0,001$); ID mais

alto ($17,1 \pm 1,4$ vs. $12,1 \pm 3,6$, $p < 0,001$); e saturação mínima de oxigênio mais baixa ($92,2 \pm 2,3$ vs. $94,7 \pm 1,2$, $p = 0,003$) quando comparados a pacientes que não tinham proteinúria (13).

Tabela 4: Associação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia

Autores	Suri et al.		Facco et al.				Yinon et al.		Aggarwal et al.		
n total	100		3132				42		100		
Grupos	Casos	Controles	IAH = 0	0 < IAH < 5	5 ≤ IAH < 15	IAH ≥ 15	Casos	Controles	IAH < 5	5 ≤ IAH < 15	15 ≤ IAH < 25
n dos grupos	40	60	764	2254	105	9	17	25	50	50	
Prevalência de PE (%)	100	0	6				100	0	15	40	100
Média de IAH	11,3 ± 3,7	4,6 ± 1,9	IAH = 0	0 < IAH < 5	5 ≤ IAH < 15	IAH ≥ 15	18,4 ± 8,4	8,3 ± 1,3	IAH < 5	5 ≤ IAH < 15	15 ≤ IAH < 25
Associação entre AOS e PE	+		+				+		+		

Legenda: “+”: Conclusão que há associação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia; “-”: Conclusão que não há associação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia; PE: pré-eclâmpsia; IAH: índice de apneia-hipopneia; AOS: apneia obstrutiva do sono; NI: não informado.

Todos os estudos passaram pela análise de risco de viés da *Newcastle-Ottawa Scale* (NOS), tanto para estudos do tipo coorte, quanto para estudos do tipo caso-controle. Na parte de seleção, a NOS para estudos do tipo caso-controle avalia: 1 – a definição de caso; 2 – a representatividade dos casos selecionados; 3 – a forma de seleção dos controles; 4 – a definição de controle. Na comparabilidade, a NOS leva em consideração se os casos e controles são comparáveis, de acordo com o desenho ou a análise do estudo. Já no desfecho, a NOS avalia: 1 – a forma de determinação da exposição; 2 – método de determinação para casos e controle; 3 – a taxa de não resposta em ambos os grupos.

Já a NOS para coorte avalia na seleção: 1 – a representatividade da coorte exposta; 2 – a seleção da coorte não exposta; 3 – a determinação da exposição; 4 – a demonstração que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo. Na comparabilidade, avalia-se se há comparabilidade da coorte baseado no desfecho ou análise, controlando possíveis fatores de confusão. Já no desfecho, avalia-se: 1 – a determinação do desfecho; 2 – a adequação do tempo de seguimento do estudo para analisar o desfecho; 3 – a adequação do estudo baseado nas perdas de seguimento. A pontuação dos estudos pela NOS está resumida na tabela 5.

Tabela 5: Análise de risco de viés

Autores	Seleção				Compatibilidade	Desfecho			Escore
	1	2	3	4		1	2	3	
Suri et al.	*	*	*	*	**	*	*	*	9/9
Facco et al.	*	*	*	*	**	*	*	-	8/9
Yinon et al.	*	-	-	*	*	*	*	*	6/9
Aggarwal et al.	-	-	-	*	*	*	-	*	4/9

Legenda: “*”: pontua; “-”: não pontua

6 DISCUSSÃO

A pré-eclâmpsia é uma doença gestacional com incidência significativa na população, e causa complicações para a saúde tanto materna quanto fetal. Entender a associação entre outras patologias, como a apneia obstrutiva do sono, com a pré-eclâmpsia, possibilita a tentativa de controle e redução dos fatores de risco para o desenvolvimento dessa doença.

Foi relatado por Aggarwal *et al.*, que a morbidade materna em termos de pré-eclâmpsia foi maior entre as gestantes que roncavam e apresentavam DRS. Além disso, no estudo de Facco *et al.*, a prevalência de apneia obstrutiva do sono foi de 3,6% no início da gravidez e aumentou para 8,3% no meio da gravidez. A maioria dos casos de DRS identificados foi leve. Já no estudo de Suri *et al.*, a prevalência da pré-eclâmpsia foi de 5% a 7% e foram relatadas consequências na morbidade materna e fetal.

Ainda foi relatado que maior prevalência e gravidade da apneia obstrutiva do sono na pré-eclâmpsia pode ser atribuída à alteração na dinâmica dos fluidos e ao edema mais severo no pescoço e laringe nas pacientes com pré-eclâmpsia em comparação com as mulheres grávidas sem pré-eclâmpsia. Em consonância com essa observação, Gottlieb *et al.*, em seu estudo, apontaram a relação anatômica da via aérea dos pacientes com a fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono (17).

A relação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia pode ter como influência a própria gravidade da apneia obstrutiva do sono. No estudo de Aggarwal *et al.*, foi descrito que 100 das pacientes do grupo com IAH entre 15 e 25 eventos por hora desenvolveram pré-eclâmpsia. Além disso, Suri *et al.* observaram que a apneia obstrutiva do sono ocorreu com maior frequência e gravidade em mulheres com hipertensão induzida pela gravidez em comparação com mulheres grávidas normotensas, mesmo após o controle do IMC. Ademais, observou-se que o IAH se correlacionou com maus resultados maternos e fetais nos casos, e com maus resultados fetais mesmo nos controles, sugerindo uma forte contribuição da apneia obstrutiva do sono nos resultados adversos da gravidez. Além do mais, mesmo elevações modestas no índice de apneia-hipopneia durante a gravidez foram associadas a um aumento no risco de desenvolver DHEG. Houve ainda uma correlação significativa entre os parâmetros da apneia obstrutiva do sono e

hipertensão induzida pela gravidez e proteinúria, independentemente do IMC, sugerindo o papel da apneia obstrutiva do sono no aumento da gravidade da pré-eclâmpsia.

Yinon *et al.* concluíram que DRS em mulheres com toxemia pré-eclâmptica em comparação com os controles sugere que, até certo ponto, podem contribuir para a hipertensão nessas mulheres. Observou-se também uma maior chance de RCIU e asfixia intraparto (escore de APGAR <7) em bebês nascidos de mães que roncavam durante a gravidez. Levando em consideração as observações citadas, conclui-se que existem complicações associadas à pré-eclâmpsia e à apneia obstrutiva do sono, no que se refere ao prognóstico materno e fetal.

Observa-se que a idade das pacientes que participaram do estudo está compreendida em uma faixa etária de 20 a 35 anos, o que é considerado idade fértil para as mulheres. Comparando as médias de idade dos estudos de Suri *et al.* e de Yinon *et al.*, é possível perceber que as pacientes que compuseram a amostra do estudo de Yinon *et al.* eram mais velhas. Patel *et al.*, em seu estudo, afirmaram que idade avançada é considerada como fator de risco para desenvolvimento de apneia obstrutiva do sono (18). Esse pode ser um dado que justifique os valores de índice apneia-hipopneia maiores do estudo de Yinon *et al.* Além disso, podemos observar que a média de idade dos grupos da coorte de Facco *et al.* aumenta de acordo com a faixa de IAH, o que também indica essa relação entre idade e índice de apneia-hipopneia.

Porém, idade materna avançada não é o único dado desses estudos que podemos comparar e obter como possibilidade de justificativa para os resultados de IAH serem maiores no estudo de Yinon *et al.* A pré-eclâmpsia tem como um dos fatores de risco mais relevantes, o IMC elevado. Gottlieb *et al.*, em sua revisão, relacionaram a ocorrência de apneia obstrutiva do sono com pacientes que possuem maior IMC (17). Podemos perceber que as pacientes do estudo de Yinon *et al.* têm IMC maior (casos: 24 ± 5 ; controles: 23 ± 6) do que as pacientes do estudo de Suri *et al.* (casos: $22,4 \pm 2,1$; controles: $20,9 \pm 1,0$), apesar de não ultrapassar 30 kg/m^2 , o que também pode ser uma justificativa para os valores de IAH maiores no estudo de Yinon *et al.*

Um sintoma comumente relatado por pacientes com apneia obstrutiva do sono é o despertar noturno frequente (19). Uma das possíveis explicações para tal fato é a

fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono. Os eventos de apneia e hipopneia durante a noite causam uma hipoxemia no paciente, o que pode levá-lo a ter constantes despertares noturnos para recuperar a oxigenação sanguínea e, por consequência, oxigenação sistêmica. Levando essas informações em consideração, podemos entender os resultados encontrados por Suri *et al.* em seu estudo, no que se refere ao índice de despertar ser significativamente maior no grupo caso quando comparado ao grupo controle. Além disso, vemos também que Yinon *et al.* encontraram um índice de dessaturação de oxigênio maior no grupo caso quando comparado ao grupo controle.

Diante de todos os pontos supracitados e levando em consideração as possíveis complicações que a pré-eclâmpsia pode causar tanto para a mãe quanto para o feto, Suri *et al.* sugeriram fortemente que seja realizado triagem em todas as mulheres com pré-eclâmpsia quanto à apneia obstrutiva do sono. Aggarwal *et al.*, afirmaram também que sonolência excessiva durante o dia, juntamente com o ronco, seria útil no diagnóstico de DRS na gravidez. Suri *et al.* ainda afirmaram que é preciso desenvolver métodos mais simples e eficazes para triagem e diagnóstico dessas pacientes, já que a disponibilidade de PSG completo é limitada em países com recursos limitados. Em consonância, Yinon *et al.* propuseram que os DRS sejam avaliados durante a gravidez, e especula-se que os resultados atuais incentivem o tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas no início da gestação em mulheres com DRS.

Apesar de Facco *et al.* terem concluído que os DRS são um fator de risco para DHEG, afirmaram que não há evidências suficientes para concluir que a triagem universal e tratamento de DRS durante a gravidez reduziriam os riscos desses desfechos adversos. Ainda afirmaram que pesquisas adicionais são necessárias para determinar se a triagem e tratamento de DRS durante a gravidez podem mitigar o risco e as consequências dos DHEG. De forma oposta a Facco *et al.*, Tantrakul *et al.*, em seu estudo, concluíram que o tratamento precoce com CPAP reduz significativamente a pressão arterial diastólica, a pressão arterial média e diminui a incidência de pré-eclâmpsia e distúrbios hipertensivos na gravidez. Além disso, e concordando com Suri *et al.*, afirmaram que existe a necessidade de um diagnóstico e tratamento precoces da apneia obstrutiva do sono, principalmente, em gestações de alto risco (20).

Alguns dos fatores de risco para apneia obstrutiva do sono são também fatores de risco para pré-eclâmpsia. É possível perceber que um índice de massa corporal elevado é relatado como fator de risco tanto para apneia obstrutiva do sono quanto para pré-eclâmpsia. Porém, um dos fatores que mais tem ligação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia é a hipertensão. As pacientes dos estudos incluídos na presente revisão sistemática apresentaram IMC abaixo de 30kg/m². Grupos com IMC acima de 30kg/m² foram desconsiderados nas análises dessa revisão sistemática. Salman *et al.* relataram que apneia obstrutiva do sono é uma das principais causas de hipertensão secundária e comumente associada à hipertensão resistente e refratária (21).

Como a fisiopatologia da pré-eclâmpsia é baseada na alteração da formação dos vasos placentários, ocasionando uma dificuldade de oxigenação e nutrição do feto, por um fluxo de alta resistência, a hipertensão, que pode ser causada por conta da apneia obstrutiva do sono, é fator de risco para o desenvolvimento da pré-eclâmpsia. Facco *et al.* afirmaram que apenas 4,1% dos diagnósticos de hipertensão foram feitos antes da avaliação de DRS no meio da gravidez, enquanto 91,7% dos diagnósticos de hipertensão foram feitos mais de duas semanas após a avaliação no meio da gravidez. Essa afirmação pode ser entendida pela evolução da doença. Já que obesidade e hipertensão são descritas na literatura como patologias com forte associação entre si (22), foi necessário excluir pacientes com obesidade para evitar o fator confundidor da obesidade na análise da associação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia.

Esta revisão sistemática apresentou algumas limitações: primeiro, foram encontrados poucos estudos abordando o tema, principalmente no que se refere a pacientes com IMC abaixo de 30 Kg/m². Em segundo lugar, alguns estudos não revelaram em seus artigos informações clínicas das pacientes que compuseram a amostra, como pressão arterial. Por fim, alguns estudos não tiveram boa pontuação com relação ao risco de viés, pela ferramenta *Newcastle-Ottawa Scale*.

A pré-eclâmpsia é uma doença que tem sua relevância justificada tanto pela frequência que se apresenta na população, quanto pelas repercussões clínicas que a patologia causa. Pré-eclâmpsia é a principal causa de nascimento pré-termo provocado e uma das principais patologias para morbimortalidade materno-fetal. A

apneia obstrutiva do sono é uma das principais causadoras de hipertensão secundária, que é fator de risco para pré-eclâmpsia. Entender a relação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia se faz necessária para que se possa buscar o tratamento da apneia obstrutiva do sono, assim reduzindo um fator de risco para pré-eclâmpsia, com o intuito de evitar as possíveis repercussões da doença.

7 CONCLUSÃO

Com base na análise da presente revisão sistemática, observa-se que existem fatores de risco em comum entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia, é possível concluir que existe relação entre essas patologias. Além disso, os resultados dos artigos que compuseram essa revisão sistemática, indicam que a gravidade da apneia obstrutiva do sono pode influenciar na incidência de pré-eclâmpsia.

Tendo ciência da relação entre apneia obstrutiva do sono e pré-eclâmpsia, e tendo em vista as possíveis consequências que essa patologia pode causar, tanto para a mãe quanto para o feto, é indicado que sejam feitos estudos com o objetivo de propor tratamentos para apneia obstrutiva do sono, com o intuito de reduzir os fatores de risco para pré-eclâmpsia.

REFERÊNCIAS

1. Federação Brasileira das Associações de Ginecologia e Obstetrícia (FEBRASGO). Pré-eclâmpsia. 2017.
2. Peraçoli JC, Borges VT, Ramos JG, Cavalli RC, Costa SH, Oliveira LG. PROTOCOLOS FEBRASGO CADERNO CIENTÍFICO [Internet]. 2018. Available from: www.febrasgo.org.br
3. Rana S, Lemoine E, Granger J, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res*. 2019 Mar 29;124(7):1094–112.
4. Peixoto-Filho FM, Costa FS, Kobayashi S, El Beitune P, Garrido AG, Carmo AV. Pontos-chave. 2023.
5. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. 2010; Available from: www.prv.org
6. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults [Internet]. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/>
7. Leung RST, Bradley TD. State of the Art Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001;164:2147–65. Available from: www.atsjournals.org
8. Young T, Shahar E, Nieto ; F Javier, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults The Sleep Heart Health Study [Internet]. Available from: <http://archinte.jamanetwork.com/>
9. Rita L, Bittencourt A, Campos Caixeta E. Critérios diagnósticos e tratamento dos distúrbios respiratórios do sono: SAOS Diagnostic criteria and treatment for sleep-disordered breathing: obstructive sleep apnea syndrome. Vol. 36, *J Bras Pneumol*. 2010.
10. Backes CH, Markham K, Moorehead P, Cordero L, Nankervis CA, Giannone PJ. Maternal preeclampsia and neonatal outcomes. Vol. 2011, *Journal of pregnancy*. 2011. p. 214365.
11. Rolnik DL, Nicolaidis KH, Poon LC. Prevention of preeclampsia with aspirin. Vol. 226, *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier Inc.; 2022. p. S1108–19.
12. Ramos JGL, Sass N, Costa SHM. Pré-eclâmpsia. Vol. 39, *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia*. Federação Brasileira das Sociedades de Ginecologia e Obstetrícia; 2017. p. 496–512.
13. Suri J, Suri JC, Arora R, Gupta M, Adhikari T. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Severity of Pregnancy-Induced Hypertension and Feto-Maternal Outcomes. *Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2019 Oct 1;69:111–21.

14. Facco FL, Parker CB, Reddy UM, Silver RM, Koch MA, Louis JM, et al. Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertensive Disorders of Pregnancy and Gestational Diabetes Mellitus. In: *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 31–41.
15. Yinon D, Lowenstein L, Suraya S, Beloosesky R, Zmora O, Malhotra A, et al. Pre-eclampsia is associated with sleep-disordered breathing and endothelial dysfunction. *European Respiratory Journal*. 2006 Feb;27(2):328–33.
16. Suri S, Suri JC, Sen MK, Phadke S. Maternal and Fetal Outcomes of Sleep Disordered Breathing in Pregnancy. *Indian J Sleep Med*. 2008 Mar;3(1):25–9.
17. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2020 Apr 14;323(14):1380–400.
18. Patel SR. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*. 2019 Dec 3;171(11):ITC81–96.
19. Antonaglia C, Passuti G. Obstructive sleep apnea syndrome in non-obese patients. Vol. 26, *Sleep and Breathing*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 513–8.
20. Tantrakul V, Ingsathit A, Liamsombut S, Rattanasiri S, Kittivoravitkul P, Imsom-Somboon N, et al. Treatment of obstructive sleep apnea in high risk pregnancy: a multicenter randomized controlled trial. *Respir Res*. 2023 Dec 1;24(1).
21. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. Vol. 22, *Current Cardiology Reports*. Springer; 2020.
22. Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. Vol. 122, *Pharmacological Research*. Academic Press; 2017. p. 1–7.

ANEXO A – Checklist Prisma

Seção/tópico	N	Item do checklist
TÍTULO		
Título	1	Identifique o artigo como uma revisão sistemática, meta-análise, ou ambos.
ABSTRACT		
Resumo estruturado	2	Apresente um resumo estruturado incluindo, se aplicável: referencial teórico; objetivos; fonte de dados; critérios de elegibilidade; participantes e intervenções; avaliação do estudo e síntese dos métodos; resultados; limitações; conclusões e implicações dos achados principais; número de registro da revisão sistemática.
INTRODUÇÃO		
Racional	3	Descreva a justificativa da revisão no contexto do que já é conhecido.
Objetivos	4	Apresente uma afirmação explícita sobre as questões abordadas com referência a participantes, intervenções, comparações, resultados e desenho de estudo (PICOS).
MÉTODOS		
Protocolo e registro	5	Indique se existe um protocolo de revisão, se e onde pode ser acessado (ex. endereço eletrônico), e, se disponível, forneça informações sobre o registro da revisão, incluindo o número de registro.
Critérios de elegibilidade	6	Especifique características do estudo (ex. PICOS, extensão do seguimento) e características dos relatos (ex. anos considerados, idioma, se é publicado) usadas como critérios de elegibilidade, apresentando justificativa.
Fontes de informação	7	Descreva todas as fontes de informação na busca (ex. base de dados com datas de cobertura, contato com autores para identificação de estudos adicionais) e data da última busca.
Busca	8	Apresente a estratégia completa de busca eletrônica para pelo menos uma base de dados, incluindo os limites utilizados, de forma que possa ser repetida.
Seleção dos estudos	9	Apresente o processo de seleção dos estudos (isto é, busca, elegibilidade, os incluídos na revisão sistemática, e, se aplicável, os incluídos na meta-análise).
Processo de coleta de dados	10	Descreva o método de extração de dados dos artigos (ex. formas para piloto, independente, em duplicata) e todos os processos para obtenção e confirmação de dados dos pesquisadores.
Lista dos dados	11	Liste e defina todas as variáveis obtidas dos dados (ex. PICOS, fontes de financiamento) e quaisquer suposições ou simplificações realizadas.

Risco de viés em cada estudo	12	Descreva os métodos usados para avaliar o risco de viés em cada estudo (incluindo a especificação se foi feito durante o estudo ou no nível de resultados), e como esta informação foi usada na análise de dados.
Medidas de sumarização	13	Defina as principais medidas de sumarização dos resultados (ex. risco relativo, diferença média).
Síntese dos resultados	14	Descreva os métodos de análise dos dados e combinação de resultados dos estudos, se realizados, incluindo medidas de consistência (por exemplo, I ²) para cada meta-análise.
Risco de viés entre estudos	15	Especifique qualquer avaliação do risco de viés que possa influenciar a evidência cumulativa (ex. viés de publicação, relato seletivo nos estudos).
Análises adicionais	16	Descreva métodos de análise adicional (ex. análise de sensibilidade ou análise de subgrupos, metarregressão), se realizados, indicando quais foram pré-especificados.
RESULTADOS		
Seleção de estudos	17	Apresente números dos estudos rastreados, avaliados para elegibilidade e incluídos na revisão, razões para exclusão em cada estágio, preferencialmente por meio de gráfico de fluxo.
Características dos estudos	18	Para cada estudo, apresente características para extração dos dados (ex. tamanho do estudo, PICOS, período de acompanhamento) e apresente as citações.
Risco de viés entre os estudos	19	Apresente dados sobre o risco de viés em cada estudo e, se disponível, alguma avaliação em resultados (ver item 12).
Resultados de estudos individuais	20	Para todos os desfechos considerados (benefícios ou riscos), apresente para cada estudo: (a) sumário simples de dados para cada grupo de intervenção e (b) efeitos estimados e intervalos de confiança, preferencialmente por meio de gráficos de floresta.
Síntese dos resultados	21	Apresente resultados para cada meta-análise feita, incluindo intervalos de confiança e medidas de consistência.
Risco de viés entre estudos	22	Apresente resultados da avaliação de risco de viés entre os estudos (ver item 15).
Análises adicionais	23	Apresente resultados de análises adicionais, se realizadas (ex. análise de sensibilidade ou subgrupos, metarregressão [ver item 16]).
DISCUSSÃO		
Sumário da evidência	24	Sumarize os resultados principais, incluindo a força de evidência para cada resultado; considere sua relevância para grupos-chave (ex. profissionais da saúde, usuários e formuladores de políticas).
Limitações	25	Discuta limitações no nível dos estudos e dos desfechos (ex. risco de viés) e no nível da revisão (ex. obtenção incompleta de pesquisas identificadas, relato de viés).

Conclusões	26	Apresente a interpretação geral dos resultados no contexto de outras evidências e implicações para futuras pesquisas.
FINANCIAMENTO		
Financiamento	27	Descreva fontes de financiamento para a revisão sistemática e outros suportes (ex. suprimento de dados), papel dos financiadores na revisão sistemática.

ANEXO B – Ferramenta de análise de risco de viés Newcastle-Ottawa Scale para estudos de coorte

Seleção (máximo 4 estrelas)	Escore
1) Representatividade da coorte exposta	
a) Verdadeiramente, representativa da (descrever) _____, média na comunidade	☆
b) Um pouco representativa da _____, média na comunidade	☆
c) Grupo selecionado de usuários, por exemplo, enfermeiros, voluntários, crianças das escolas X e Y	
d) Não há descrição de derivação da coorte	
2) Seleção da coorte não exposta	
a) Selecionada da mesma comunidade que a coorte exposta	☆
b) Selecionada a partir de uma fonte diferente	
c) Não há descrição de derivação da coorte não exposta	
3) Determinação da exposição	
a) Registro seguro, por exemplo, registros cirúrgicos	☆
b) Entrevistas estruturadas	☆
c) Autorrelato escrito	
d) Sem descrição	
4) Demonstração de que o desfecho de interesse não estava presente no início do estudo	
a) Sim	☆
b) Não	

Comparabilidade (máximo 2 estrelas)	Escore
1) Comparabilidade da coorte baseada no desfecho ou análise	
a) Controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante)	☆
b) Controle do estudo para qualquer fator adicional (este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)	☆
Desfecho (máximo 3 estrelas)	Escore
1) Determinação do desfecho	
a) Avaliação cega independente	☆
b) Vinculação de registros*	☆
c) Autorrelato	
d) Sem descrição	
2) O seguimento foi longo o suficiente para a ocorrência dos desfechos?	
a) Sim (escolha um período de seguimento adequado para o desfecho de interesse)	☆
b) Não	
3) Adequação do seguimento das coortes	
a) Seguimento completo – todos os indivíduos considerados	☆
b) Perdas de seguimento com improvável introdução de viés – pequeno número perdido – > ____% (selecione um % adequado) de seguimento, ou de descrição fornecida daqueles perdidos	☆
c) Taxa de seguimento < ____% (selecione um % adequado) e sem descrição das perdas	
d) Nenhuma declaração	

ANEXO C – Ferramenta de análise de risco de viés Newcastle-Ottawa Scale para estudos de caso-controle

Seleção (máximo 4 estrelas)	Escore
1) A definição de caso é adequada?	
a) Sim, com validação independente	☆
b) Sim, por exemplo, vinculação de registros* ou baseada em autorrelato	
c) Sem descrição	
2) Representatividade dos casos	
a) Série de casos consecutiva ou obviamente representativa	☆
b) Potencial para vieses de seleção ou não declarado	
3) Seleção dos controles	
a) Controles provenientes da comunidade	☆
b) Controles provenientes do hospital	
c) Sem descrição	
4) Definição dos controles	
a) Sem história de doenças (desfecho)	☆
b) Sem descrição da fonte	

Comparabilidade (máximo 2 estrelas)	Escore
1) Comparabilidade de casos e controles baseados no desenho ou na análise	
a) Controles do estudo para _____ (selecione o fator mais importante)	☆
b) Controles do estudo para qualquer fator adicional (selecione o fator mais importante) este critério pode ser modificado para indicar controle específico para um segundo fator importante)	☆
Exposição (máximo 3 estrelas)	Escore
1) Determinação da exposição	
a) Registro seguro (por exemplo, registros cirúrgicos)	☆
b) Entrevista estruturada, onde o status caso/controle é cego/mascarado	☆
c) Entrevista aberta para o status caso/controle	
d) Autorrelato escrito ou registro médico apenas	
e) Sem descrição	
2) Mesmo método de determinação para casos e controles	
a) Sim	☆
b) Não	
3) Taxa de não resposta	
a) Mesma taxa para ambos os grupos	☆
b) Não respondedores descritos	
c) Taxa diferente e sem designação	

ANEXO D - Declaração STROBE: lista de verificação de itens que devem ser incluídos em relatórios de estudos observacionais

	Artigo n.º	Recomendação
Título e resumo	1	(a) Indicar o desenho do estudo com um termo comumente usado no título ou no resumo (b) Fornecer no resumo um resumo informativo e equilibrado do que foi feito e do que foi encontrado
Introdução		
Antecedentes/justificativa	2	Explicar os antecedentes científicos e a fundamentação da investigação que está sendo relatada
Objetivos	3	Objetivos específicos do Estudo, incluindo quaisquer hipóteses pré-especificadas
Métodos		
Desenho do estudo	4	Apresentar elementos-chave do desenho do estudo no início do artigo
Ambiente	5	Descrever o ambiente, os locais e as datas relevantes, incluindo períodos de recrutamento, exposição, acompanhamento e coleta de dados
Participantes	6	(a) <i>Estudo de coorte</i> — Forneça os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes. Descrever métodos de acompanhamento <i>Estudo de caso-controle</i> — Forneça os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de verificação de casos e seleção de controle. Fundamentar a escolha dos casos e dos controles <i>Estudo transversal</i> — Forneça os critérios de elegibilidade, as fontes e os métodos de seleção dos participantes (b) <i>Estudo de coorte</i> — Para estudos pareados, forneça critérios de correspondência e número de expostos e não expostos <i>Estudo de caso-controle</i> — Para estudos pareados, forneça critérios de correspondência e o número de controles por caso
Variáveis	7	Defina claramente todos os desfechos, exposições, preditores, potenciais confundidores e modificadores de efeito. Forneça critérios diagnósticos, se aplicável
Fontes de dados/ medição	8*	Para cada variável de interesse, forneça fontes de dados e detalhes dos métodos de avaliação (mensuração). Descrever a comparabilidade dos métodos de avaliação se houver mais de um grupo
Viés	9	Descrever quaisquer esforços para abordar potenciais fontes de viés
Tamanho do estudo	10	Explique como se chegou ao tamanho do estudo

Variáveis quantitativas	11	Explicar como as variáveis quantitativas foram tratadas nas análises. Se aplicável, descrever quais agrupamentos foram escolhidos e por que
Métodos estatísticos	12	<p>a) Descrever todos os métodos estatísticos, incluindo os utilizados para controlar a existência de fatores de confusão</p> <p>b) Descrever quaisquer métodos utilizados para examinar subgrupos e interações</p> <p>c) Explicar a forma como os dados em falta foram tratados</p> <p>(d) <i>Estudo de coorte</i> — Se aplicável, explique como a perda de seguimento foi abordada</p> <p><i>Estudo de caso-controle</i> — Se aplicável, explique como a correspondência de casos e controles foi abordada</p> <p><i>Estudo transversal</i> — Se aplicável, descrever métodos analíticos tendo em conta a estratégia de amostragem</p> <p>e) Descrever quaisquer análises de sensibilidade</p>
Resultados		
Participantes	13*	<p>(a) Relate o número de indivíduos em cada fase do estudo — por exemplo, números potencialmente elegíveis, examinados quanto à elegibilidade, confirmados elegíveis, incluídos no estudo, completando o acompanhamento e analisados</p> <p>b) Justificar a não participação em cada fase</p> <p>c) Considerar a utilização de um fluxograma</p>
Dados descritivos	14*	<p>(a) Fornecer características dos participantes do estudo (por exemplo, demográficas, clínicas, sociais) e informações sobre exposições e potenciais fatores de confusão</p> <p>(b) Indicar o número de participantes com dados faltantes para cada variável de interesse</p> <p>(c) <i>Estudo de coorte</i> — Resumir o tempo de acompanhamento (por exemplo, quantidade média e total)</p>
Dados de desfecho	15*	<p><i>Estudo de coorte</i> — relate números de eventos de desfecho ou medidas resumidas ao longo do tempo</p> <p><i>Estudo de caso-controle</i> — Relate números em cada categoria de exposição ou medidas resumidas de exposição</p> <p><i>Estudo transversal</i> — relate números de eventos de desfecho ou medidas resumidas</p>
Principais resultados	16	<p>(a) Fornecer estimativas não ajustadas e, se aplicável, estimativas ajustadas por fatores de confusão e sua precisão (por exemplo, intervalo de confiança de 95%). Deixe claro para quais fatores de confusão foram ajustados e por que foram incluídos</p> <p>(b) Limites das categorias de relato quando as variáveis contínuas foram categorizadas</p> <p>c) Se for caso disso, considerar a possibilidade de traduzir as estimativas de risco relativo em risco absoluto durante um período significativo</p>
Outras análises	17	Relate outras análises feitas — por exemplo, análises de subgrupos e interações, e análises de sensibilidade
Discussão		
Principais resultados	18	Resumir os principais resultados com referência aos objetivos do estudo
Limitações	19	Discutir as limitações do estudo, levando em conta fontes de potencial viés ou imprecisão. Discuta a direção e a magnitude de qualquer viés potencial
Interpretação	20	Dar uma interpretação global cautelosa dos resultados, considerando objetivos, limitações, multiplicidade de análises, resultados de estudos semelhantes e outras evidências relevantes
Generalização	21	Discutir a generalização (validade externa) dos resultados do estudo
Outras informações		
Financiamento	22	Indicar a fonte de financiamento e o papel dos financiadores para o presente estudo e, se for o caso, para o estudo original no qual o presente artigo se baseia