



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

SÔNIA MARIA HOLANDA ALMEIDA ARAÚJO

ALTERAÇÕES DO SONO, SINTOMAS DEPRESSIVOS E
MORTALIDADE - ESTUDO LONGITUDINAL
DE 400 PACIENTES EM HEMODIÁLISE

FORTALEZA

2010

SÔNIA MARIA HOLANDA ALMEIDA ARAÚJO

**ALTERAÇÕES DO SONO, SINTOMAS DEPRESSIVOS E
MORTALIDADE - ESTUDO LONGITUDINAL
DE 400 PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin

FORTALEZA

2010

FICHA CATALOGRÁFICA

Preparada pela Biblioteca de Ciências da Saúde
da Universidade Federal do Ceará
©reprodução autorizada pelo autor

A692a Araújo, Sônia Maria Holanda Almeida

Alterações do sono, sintomas depressivos e mortalidade: estudo longitudinal de 400 pacientes em hemodiálise / Sônia Maria Holanda Almeida Araújo. – Fortaleza, 2010.
119 fl.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin

Tese (Doutorado) – Universidade Federal do Ceará. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas. Fortaleza, Ceará.

1. Síndrome das Pernas Inquietas 2. Depressão I. Bruin, Veralice Meireles Sales de (orient.) II. Título.

CDD: 616.8498

SÔNIA MARIA HOLANDA ALMEIDA ARAUJO

**ALTERAÇÕES DO SONO, SINTOMAS DEPRESSIVOS E
MORTALIDADE - ESTUDO LONGITUDINAL
DE 400 PACIENTES EM HEMODIÁLISE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará, como requisito parcial para a obtenção do título de Doutor.

Aprovada em: ____/____/____

BANCA EXAMINADORA

Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin (Orientadora)
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher
Universidade Federal do Ceará – UFC

Prof.^a Dr.^a Sônia Leite da Silva
Universidade de Fortaleza – UNIFOR

Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Universidade Federal de Juiz de Fora – UFJF

Prof.^a Dr.^a Sônia Maria Guimarães Pereira Togeiro Moura
Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP

DEDICATÓRIA

A DEUS, por sua misericórdia e amor infinito.

*Ao meu pai Joaquim (**in memoriam**), à minha mãe Mariinha pelo amor e dedicação.
Ao Muniz, meu marido e às minhas filhas Constance e Nicole, presenças constantes em
minha vida.*

AGRADECIMENTOS

À Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin, a minha admiração e agradecimento pela sua cuidadosa orientação e amizade, que muito me ensinou e contribuiu para a conclusão e êxito desse trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Elizabeth De Francesco Daher, a minha admiração e agradecimento pelo seu apoio permanente, e por ter alimentado meu entusiasmo para a pesquisa e o ensino, o que tem sido muito gratificante e enriquecedor.

Ao Prof. Dr. Pedro Felipe Carvalhede de Bruin, pela cooperação e orientação ao longo deste estudo.

Ao Prof. Dr. Gilson Holanda Almeida pela sua importante participação neste trabalho.

À Prof.^a Dr.^a Sônia Leite da Silva, por sua presença, mais uma vez, nos momentos da minha vida acadêmica, em forma de colaboração, ensinamentos e amizade.

À Coordenadora, Prof.^a Dr.^a Geanne Matos de Andrade, e demais professores da pós-graduação, pela contribuição para a minha formação acadêmica e profissional.

Aos então estudantes Marcos Lélío Máximo, Lucas Nepomuceno e Débora Férrer pela colaboração nessa pesquisa.

Ao Professor João Batista Evangelista Júnior diretor médico do Grupo Pronefron representante das clínicas onde encontrei riqueza de material humano que propiciou o desenvolvimento desse estudo.

Aos pacientes sem os quais nada deste estudo teria sido possível.

Às secretárias Ivone Mary Fontenele de Sousa e Rita de Cássia de Almeida Antunes, pelo zelo e atenção permanentes aos assuntos pertinentes aos pós-graduandos.

A senhora Verônica Maria Barbosa de Sousa e ao senhor Ribamar Melo pela colaboração no suporte de secretaria.

RESUMO

ARAÚJO, SMHA. TRANSTORNOS DO SONO, SINTOMAS DEPRESSIVOS E MORTALIDADE - ESTUDO LONGITUDINAL DE 400 PACIENTES EM HEMODIÁLISE. Fortaleza, 2010. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

SPI e Hemodiálise. O estudo compreendeu duas fases, transversal em uma primeira fase e prospectivamente durante os dois anos seguintes (2007-2009) para avaliar as alterações do sono, sintomas depressivos e a mortalidade em pacientes em hemodiálise (HD). Dos 400 pacientes estudados 59% eram homens, idade=51,6±15,5, em HD há 5,9±5,5 anos. Síndrome de pernas inquietas (SPI) presente em 21,5% predominou em mulheres ($p < 0,005$); 55,8% apresentavam SPI moderada/grave (*International Restless Legs Syndrome (IRLS)*>15), e 44,2% sintomas leves. Pacientes com SPI apresentavam redução da hemoglobina ($p < 0,005$) e tendência a hipoalbuminemia ($p=0,06$). Má qualidade do sono (Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh, IQSP>5) foi mais comum nos indivíduos com SPI tinham quando comparados aos que não tinham SPI (69,8% vs 56,8%, $p=0,002$). O risco de SAOS foi maior nos casos com SPI (todos os casos $p = 0,01$ e casos com SPI moderada/grave, $p=0,007$, respectivamente). Os casos com SPI moderada/grave associaram-se com hipertensão arterial ($p=0,01$) que permaneceu após o controle para o risco de SAOS ($p=0,02$). Os turnos de diálise não se relacionaram com transtornos do sono nem com sintomas depressivos e outras variáveis clínicas e laboratoriais. **Alterações do sono e sintomas depressivos na HD.** Foram utilizados os questionários IQSP, a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), o questionário de Berlin, o IDB-II e o Índice de Comorbidades de Charlson (ICC). Os fatores de risco independentes associados com a má qualidade do sono (56,8%) foram insuficiência cardíaca (OR=1,99, $p=0,006$), envelhecimento (OR=1,01, $p=0,009$). Os fatores de risco independentes para depressão (BDI-II>16, 19,3%) foram diabetes (OR=2,96, $p=0,001$], gênero feminino (OR=1,96, $p=0,007$), e hipoalbuminemia (OR=1,86, $p=0,024$). **Mortalidade.** O teste múltiplo de regressão mostrou que, em ambos os gêneros, o aumento das comorbidades ($p<0,005$) e idade avançada ($p<0,005$) associaram-se com a mortalidade. Nas mulheres, o índice de comorbidades determinou a mortalidade ($p<0,005$). Em homens, hipoalbuminemia ($p=0,007$), idade mais avançada ($p<0,005$), paratormônio reduzido ($p=0,001$) e sonolência excessiva ($p=0,03$) diurna constituem fatores de risco para mortalidade. **Conclusões.** A prevalência de depressão nos pacientes em HD é maior que na população geral. Gênero feminino, diabetes, insuficiência cardíaca, hipoalbuminemia e idade são condições importantes associadas com depressão nos pacientes de HD e constituem características úteis para identificar com prioridade os pacientes que podem se beneficiar com o tratamento da depressão após o seu rastreamento. As mulheres e indivíduos com anemia têm risco maior de SPI e SPI revelou-se importante nesse estudo pela sua associação nas formas moderada/grave com hipertensão arterial, além de depressão e má qualidade do sono. Benefícios do tratamento adequado com possível impacto nesses parâmetros devem ser avaliados. Sonolência excessiva diurna associada com doença cerebrovascular e anemia instiga a possibilidade de que a correção da anemia pode melhorar a sonolência um conhecido fator de risco para DCV e mortalidade. A influência de fatores distintos na mortalidade de homens e mulheres nesses pacientes merece ser explorada.

Palavras-chave: Síndrome das Pernas Inquietas, Má Qualidade do Sono, Depressão.

ABSTRACT

ARAÚJO, SMHA. SLEEP DISORDERS, DEPRESSIVE SYMPTOMS AND MORTALITY - A LONGITUDINAL STUDY OF 400 PATIENTS ON HEMODIALYSIS. Fortaleza, 2010. Thesis (Ph.D) - School of Medicine, Federal University of Ceará.

SPI and Hemodialysis. The study comprised two phases, first phase in a cross-sectional and prospectively over the next two years (2007-2009) to evaluate sleep disturbances, depressive symptoms and mortality in patients on hemodialysis (HD). Of the 400 patients studied 59% were men, mean age = 51.6 ± 15.5 in HD for 5.9 ± 5.5 years. Restless Leg Syndrome (RLS) present in 21.5% predominated in women ($p < 0.005$), 55.8% had RLS impairment (International Restless Legs Syndrome (IRLS) > 15) and 44.2% mild symptoms. RLS patients had a reduction in hemoglobin ($p < 0.005$) and tendency to hypoalbuminemia ($p = 0.06$). Poor quality of sleep (Sleep Quality Index in Pittsburgh, PSQI > 5) was more common in individuals with RLS were compared to those without RLS (69.8% vs 56.8%, $p = 0.002$). The risk of OSA was higher in patients with RLS (all cases $p = 0.01$ and RLS cases with moderate / severe, $p = 0.007$, respectively). Cases with SPI moderate / severe were associated with hypertension ($p = 0.01$) that remained after controlling for risk of OSA ($p = 0.02$). The shifts of dialysis were not related to sleep disorders or depression symptoms and other clinical and laboratory findings. **Sleep disturbances and depressive symptoms in HD.** We used the PSQI questionnaire, the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Berlin questionnaire, the BDI-II and Charlson Comorbidity Index (CCI). The independent risk factors associated with poor sleep quality (56.8%) were heart failure (OR = 1.99, $p = 0.006$), age (OR = 1.01, $p = 0.009$). The independent risk factors for depression (BDI-II > 16 , 19.3%) were diabetes (OR = 2.96, $p = 0.001$), female gender (OR = 1.96, $p = 0.007$), and hypoalbuminemia (OR = 1.86, $p = 0.024$). **Mortality.** The multiple regression test showed that in both genders, increasing age and comorbidities were associated with mortality. In women, the comorbidity rates determined mortality ($p < 0.005$). In men, hypoalbuminemia ($p = 0.007$), older age ($p < 0.005$), parathyroid hormone ($p = 0.001$) and reduced excessive daytime sleepiness ($p = 0.03$) were associated with mortality. **Conclusion.** The prevalence of depression in HD patients is higher than the general population. Female gender, diabetes, heart failure, hypoalbuminemia and age are important conditions associated with depression in HD patients and are useful features to identify priority patients who may benefit from the treatment of depression after his screening. Women and individuals with anemia are at greater risk of SPI and SPI has proved important in this study by its association forms moderate / severe arterial hypertension, and depression and poor sleep quality. Benefits of treatment and a possible impact on these parameters must be evaluated. Somnolence excessive daytime sleepiness associated with cerebrovascular disease and anemia instigates the possibility that correction of anemia may improve sleepiness a known risk factor for CVD and mortality. The influence of different factors on mortality in men and women in these patients deserves to be explored.

Key-Words: Restless legs syndrome, poor quality sleep, depression.

LISTA DE FIGURAS

1	Mortalidade em pacientes em hemodiálise crônica durante dois anos de evolução segundo o gênero.....	48
----------	---	----

LISTA DE TABELAS

1	Etiologia da doença renal em pacientes em hemodiálise crônica com e sem SPI.....	36
2	Características clínicas e demográficas de pacientes em hemodiálise com e sem SPI.....	37
3	Comparação entre pacientes em hemodiálise crônica agrupados de acordo com a presença de SPI leve/moderada/grave, SPI moderada/grave, e ausência de SPI.....	39
4	Resultados da avaliação da Qualidade do Sono, Sonolência Diurna, Depressão e Comorbidades em pacientes em hemodiálise crônica com e sem SPI.....	40
5	Características clínicas de pacientes em hemodiálise com SPI de acordo com o gênero.....	41
6	Características de pacientes em hemodiálise crônica com e sem sintomas depressivos.....	42
7	Características de pacientes em hemodiálise crônica, de acordo com a presença de Má Qualidade do Sono.....	44
8	Resultados da avaliação comparando dados clínicos e demográficos em pacientes em hemodiálise com e sem Má Qualidade do Sono.....	45
9	Fatores de risco associados com sintomas depressivos ($IBD-II \geq 16$), má qualidade do sono ($IQSP > 5$), sonolência excessiva diurna ($ESE > 10$) e risco de SAOS em 400 pacientes em hemodiálise crônica.....	46
10	Dados clínicos e demográficos de pacientes em hemodiálise crônica, alocados em um dos três turnos de diálise: manhã, tarde e noite.....	47
11	Características clínico-laboratoriais de 400 pacientes em hemodiálise em geral e agrupados por gênero, de acordo com a sobrevivência e não-sobrevivência em um período de 24 meses.....	49
12	Avaliação tempo-dependente pela análise regressiva de Cox, considerando cada variável relacionada à mortalidade em 400 pacientes em hemodiálise durante 24 meses, com distribuição geral e por gênero.....	51
13	Avaliação tempo-dependente pela análise regressiva de Cox, considerando todos os pacientes em hemodiálise do estudo e agrupados por gênero.....	52

LISTA DE ABREVIATURAS

AEE	Agentes Estimulantes da Eritropoese
APA	American Psychiatric Association
AVC	Acidente Vascular Cerebral
Ca	Cálcio
DCV	Doença Cardiovascular
DP	Desvio-Padrão
DRC	Doença Renal Crônica
DRT	Doença Renal Terminal
DSM-IV	Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - quarta versão
eKt/V	Kt/V equilibrado – adequação de diálise (k=constante; t= tempo; V=volume)
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
GPI	Ganho de Peso Interdialítico
Hb	Hemoglobina
HD	Hemodiálise
HR	Hazard ratio
IAH	Índice de Apneia–Hipopneia
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Índice de Comorbidades de Charlson
IDB-II	Inventário de Depressão de Beck segunda versão
IMC	Índice de Massa Corpórea
Insuf. Cardíaca	Insuficiência Cardíaca
IQSP	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh
IRLSSG	Grupo de Estudo Internacional em Síndrome das Pernas Inquietas
IST	Índice de Saturação de Transferrina

K/DOQI	The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
M/F	Masculino/Feminino
MPE	Movimentos Periódicos de Extremidades
OR	Odds Ratio
P	Fósforo
PA	Pressão Arterial
P/A	Presente/Ausente
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PS	Peso seco
PTH	Paratormônio
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SD-HEMOFOR	Transtorno do Sono e Sintomas D epressivos em Pacientes em H emodiálise em F ortaleza
SPI	Síndrome de Pernas Inquietas
SpO ₂	Saturação de oxigênio

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Considerações Gerais.....	14
1.2	Principais Alterações do Sono na Uremia.....	17
1.3	Avaliação da Qualidade do Sono.....	21
1.4	Depressão e Interface com Alterações do Sono e Mortalidade.....	22
1.5	Papel das Comorbidades nas Alterações do Sono e Mortalidade.....	24
1.6	Pergunta de Partida e Hipóteses.....	26
2	OBJETIVOS.....	27
2.1	Objetivo Principal.....	27
2.2	Objetivos Secundários.....	27
3	CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	28
3.1	Desenho do Estudo.....	28
3.2	Definição da Amostra.....	28
3.3	Crítérios de Elegibilidade.....	28
3.4	Procedimento.....	29
3.5	Instrumentos.....	29
3.5.1	Dados Sociodemográficos e Hábitos.....	29
3.5.2	Escala de Comorbidades.....	31
3.5.3	Observação da Mortalidade.....	31
3.5.4	Escala de Qualidade do Sono.....	32
3.5.5	Escala de Síndrome das Pernas Inquietas.....	32
3.5.6	Escala de Sonolência Diurna.....	32
3.5.7	Risco de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono.....	33
3.5.8	Escala de Sintomas Depressivos.....	33

3.5.9	Análise Estatística.....	33
3.6	Aspectos Éticos.....	34
4	RESULTADOS.....	35
4.1	Resultados – Primeira Fase.....	35
4.1.1	Síndrome das Pernas Inquietas na DRT: Características Clínicas e Comorbidades Associadas.....	35
4.1.2	Alterações do Sono e Sintomas Depressivos em Pacientes em Hemodiálise.....	41
4.2	Resultados – Segunda Fase.....	48
4.2.1	Mortalidade em Pacientes em Hemodiálise Crônica.....	48
5	DISCUSSÃO.....	53
6	CONCLUSÕES.....	64
7	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	65
	REFERÊNCIAS.....	67
	APÊNDICES.....	89
	ANEXOS.....	95

1 INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

As alterações do sono são comuns em pacientes em HD e possivelmente estão implicadas na má qualidade de vida e elevada mortalidade cardiovascular observadas nesses pacientes (ILIESCU *et al.*, 2003; UNRUH *et al.*, 2004; SHAYAMSUNDER *et al.*, 2005). Os transtornos do sono nos pacientes com doença renal terminal (DRT) são complexos, observando-se, com frequência, insônia, Síndrome das Pernas Inquietas (SPI), sonolência excessiva diurna e Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) (MUCSI *et al.*, 2004). Particularmente a SPI acomete entre 5% e 10% da população e com frequência associa-se a neuropatia periférica (NINEB *et al.* 2007), deficiência de ferro (ZUCCONI e FERINISTRAMBI, 2004), diabetes tipo 2 (LOPES *et al.*, 2005), esclerose múltipla (MOREIRA *et al.*, 2008), e uremia (BASTOS *et al.*, 2007). A SPI também se associa a má qualidade do sono e piora da qualidade de vida em pacientes em HD (UNRUH *et al.*, 2003; KAWAUCH *et al.*, 2006; MARKOU *et al.*, 2006). A melhora dos sintomas é descrita pós transplante renal (MOLNAR *et al.*, 2005). A Síndrome das Pernas Inquietas, apesar de já ter sido frequentemente descrita em pacientes com DRT, as suas características clínicas, em particular as comorbidades associadas e as diferenças quanto ao gênero, ainda não foram suficientemente estudadas e podem constituir ferramentas de utilidade para o diagnóstico e o tratamento. Questões como se os sintomas de SPI estão presentes antes da HD e a frequência com que a história familiar de SPI coexiste com os casos observados em diálise ainda não foram respondidas.

Possivelmente, a depressão se sobressai como um frequente e importante fator associado aos transtornos do sono na DRT. Estudos indicam que a depressão é um fator preditivo de piora do sono nos pacientes em HD (CARDENAS e KUTNER, 1982; ILIESCU *et al.*, 2003).

Fatores relacionados ao estado de uremia além, de alterações psicológicas, sociodemográficas, biológicas e relacionadas ao tratamento podem participar da patogênese dos transtornos de sono nos pacientes com DRT. Na população em HD, frequentemente, as alterações do humor são atribuídas ao estado urêmico e deve ser ressaltado que a etiologia das alterações do sono e da depressão nesse grupo de pacientes não são completamente

conhecidas. Diversas condições intrínsecas à própria doença renal crônica e ao seu tratamento são capazes de ensejar conflitos psicológicos deste a percepção da gravidade da doença e das restrições impostas pelo tratamento. Em um estudo envolvendo 39 pacientes em HD, Mccann e Boore mostraram que a fadiga interfere com a capacidade funcional normal e com o condicionamento físico do indivíduo afetando também o seu humor, o que pode agravar a depressão (MCCANN e BOORE, 2000).

Dessa forma, os sintomas depressivos quando observados ao longo da evolução da DRT, podem manifestar-se de forma e intensidade variáveis por ocasião das diferentes etapas da doença e do seu tratamento (KIMMEL *et al.*, 2000). Iliescu *et al.*, examinando 63 pacientes em HD, mostraram que pacientes com má qualidade de sono avaliada pelo Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (IQSP>5) apresentavam uma prevalência de depressão mais elevada quando comparados àqueles que tinham sono normal (ILIESCU *et al.*, 2003). Algumas questões permanecem por esclarecer, como, por exemplo, ainda não foi estabelecido se os sintomas depressivos são causa ou efeito da HD. Autores comentam que esse desconhecimento não justifica uma preocupação menor com o diagnóstico e tratamento da depressão nesses pacientes (KIMMEL *et al.*, 1993; DUARTE *et al.*, 2009). Existe ainda relativa escassez de publicações relacionadas ao tratamento adequado das alterações do sono e dos problemas psiquiátricos nos indivíduos em diálise. Pode-se asseverar que tanto as queixas relacionadas ao sono quanto aquelas relacionadas aos problemas psicológicos não são regularmente rastreadas na prática da clínica por intermédio de ferramentas próprias. Na HD a avaliação dos parâmetros de qualidade de rotina deve levar em consideração os sintomas psicológicos e as alterações do sono.

Vários autores recomendam o diagnóstico das diversas alterações do sono presentes na DRT, possibilitando um tratamento apropriado (PARKER, 2003; MERLINO *et al.*, 2006; NOVAK *et al.*, 2006; KOSMADAKIS e MEDCALF, 2008). O uso de questionários específicos sobre as alterações do sono e os sintomas depressivos, embora sujeito a limitações próprias das avaliações subjetivas, constitui ferramenta validada e potencialmente útil para o rastreamento e/ou diagnóstico desses transtornos em uma população de risco (ERYILMAZ *et al.*, 2005).

O prognóstico em longo prazo de pacientes submetidos à HD crônica continua precário (ISEKI *et al.*, 2004; STENVINKEL e ALVESTRAND 2002), apesar dos avanços no

tratamento da terapia renal substitutiva. De fato, a elevada mortalidade observada nos pacientes com insuficiência renal crônica é fortemente influenciada pela presença de comorbidades associadas, principalmente as doenças cardiovasculares (DCV), responsáveis por cerca de 50% dos óbitos nessa população (USRDS 2009, 2010). DE SANTO *et al.* avaliaram 88 pacientes em HD e de forma pioneira mostraram uma associação entre comorbidades e transtorno do sono (DE SANTO *et al.*, 2005). O envelhecimento da população contribui para o aumento da idade das populações em diálise, e a associação com múltiplas comorbidades é inevitável, ocasionando tanto uma piora da qualidade de vida quanto um aumento da mortalidade nesses pacientes. A melhora da sobrevida em diálise dissociada de uma razoável qualidade de vida não mais parece ser a principal meta do nefrologista. Sabe-se há algum tempo que a má qualidade de vida é fortemente associada com o aumento da morbimortalidade (KALANTAR-ZADEH *et al.*, 2001; KNIGHT *et al.*, 2003; COHEN e GERMAIN, 2005). Os estudos indicam uma série de fatores clínicos e laboratoriais como tendo um papel importante no aumento da mortalidade nestes indivíduos. A desnutrição constitui um dos achados mais frequentemente relatados em associação com o aumento da mortalidade na DRT (KOVESDY *et al.*, 2009; KOVESDY e KALANTAR-ZADEH, 2009a; STOLIC *et al.*, 2010). Foi sugerido que desnutrição ocorre como parte de uma síndrome mais generalizada que envolve hipoalbuminemia, depressão e outras alterações metabólicas e inflamatórias (AGUILERA *et al.*, 2003; AKDAG *et al.*, 2008). De fato essa síndrome de malnutrição-inflamação pode estar associada com outras comorbidades, tais como transtornos do sono e depressão (BILGIC *et al.*, 2007). Parece razoável propor que múltiplas comorbidades influenciam a mortalidade nesses pacientes, e esse conceito é reforçado pelo relato de que a hipoalbuminemia isoladamente não explica o aumento da mortalidade na DRT (DE MUTSERT *et al.*, 2009). Além disso, as tentativas de tratar pacientes com suplementos nutricionais, até agora não conseguiram melhorar a sobrevida nesses pacientes (BOSSOLA *et al.*, 2010). Outros fatores anteriores relatados em associação com o aumento da mortalidade na DRT são níveis baixos de hemoglobina (FORT *et al.*, 2010), sintomas depressivos (RIEZEBOS *et al.*, 2010) e níveis elevados de paratormônio (PTH) (DUKKIPATI *et al.*, 2010). Em relação a estes fatores clínicos, evidências conflitantes foram encontradas. Por exemplo, estudo de mortalidade em cinco anos avaliando o papel do PTH sugeriu que o PTH baixo compõe o complexo, desnutrição-inflamação, enquanto o PTH moderadamente baixo na faixa de 100-150 pg/mL associou-se a maior sobrevida (DUKKIPATI *et al.*, 2010). Estudos adicionais sobre esse assunto são necessários.

A associação entre níveis baixos de hemoglobina e mortalidade é bem estabelecida em pacientes em HD e os níveis mais elevados de hemoglobina, independentemente das doses dos agentes estimuladores da eritropoiese associarem-se a uma menor mortalidade (FORT *et al.*, 2010).

Múltiplos fatores provavelmente influenciam e a mortalidade de pacientes em HD com DRT. Previamente, vários estudos sobre alterações do sono na doença renal crônica foram realizados, porém raros são os que envolveram uma população numerosa e poucos avaliaram a relação entre as alterações do sono, os sintomas depressivos, as comorbidades e a mortalidade.

1.2 Principais Alterações do Sono na Uremia

A) Insônia

A insônia é definida como dificuldade para iniciar ou manter o sono, ou quando este não propicia um efeito restaurador. De acordo com os critérios adaptados do Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, quarta edição (DSM-IV) (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION-APA, 1994), sobre as doenças psiquiátricas, a insônia é definida como sendo uma sensação subjetiva de frustração decorrente do pouco tempo em que o indivíduo permaneceu dormindo.

A insônia é caracterizada pela incapacidade de dormir e/ou por despertares noturnos frequentes, em média 3-4 vezes por noite, por várias semanas consecutivas (LEGER *et al.*, 2000). Tem sido relatado que a prevalência de dificuldade de dormir em pacientes sob diálise é em torno de 70% (ILIESCU *et al.*, 2004). Um estudo envolvendo vinte clínicas de diálise na Itália totalizando 883 pacientes que responderam a um questionário de insônia, mostrou uma prevalência de insônia de 69,3% (MERLINO *et al.*, 2006), taxa esta claramente bem mais elevada do que aquela descrita na população geral que está em torno de 28% (OHAYON *et al.*, 2004). Além da insônia, pacientes renais sofrem de sonolência diurna, dificuldade de despertar, Síndrome das Pernas Inquietas e distúrbios respiratórios associados. A insônia associa-se a sonolência diurna, fadiga e piora do desempenho das atividades

cotidianas (SABBATINI *et al.*, 2002). Portanto, trata-se de sintomatologia frequente que pode agravar a morbimortalidade.

B) Sonolência diurna

Acredita-se que sonolência diurna esteja associada a várias condições que levam à fragmentação do sono, tais como SAOS, a Síndrome das Pernas Inquietas, os movimentos periódicos de extremidades, e por último, o uso de medicamentos com efeitos sobre o sistema nervoso central, de prescrição relativamente comum nesses pacientes (NOVAK *et al.*, 2006). Os relatos de prevalência de sonolência diurna em pacientes com DRT revelam grande variabilidade (11,8% a 77,1%). Na população geral, observa-se uma taxa acima de 2,5% (TATOMIR *et al.*, 2007).

Possivelmente, condições observadas no estado urêmico, como encefalopatia subclínica, elevações do PTH, anemia, acúmulo de metabólitos da creatinina, níveis baixos de tirosina (precursor da norepinefrina) e agonistas dopaminérgicos podem desempenhar um papel na sonolência diurna (LÜDEMANN *et al.*, 2001). Durante a HD, ocorrem rápidas mudanças nos níveis séricos de eletrólitos, equilíbrio ácido-básico e osmolaridade, que, juntamente à eventual remoção de substâncias promotoras do sono, constituiriam mecanismos para fragmentação do sono, fadiga e sonolência diurna (KARASEK *et al.*, 2005; PISONI *et al.*, 2006). Vários outros fatores relacionados com padrões metabólicos, regularidade da atividade social, níveis de neurotransmissores e o prurido quando presente podem alterar o ritmo sono-vigília e causar má qualidade do sono nesses pacientes (RIJSMAN *et al.*, 2004b).

C) Síndrome das Pernas Inquietas

A SPI é uma condição sensitivomotora caracterizada pela necessidade irresistível de mover os membros inferiores, acompanhada de sensação desagradável. Este transtorno, que geralmente se torna mais aparente durante o repouso, pode interferir significativamente no sono. Sabe-se que SPI pode manifestar-se sem qualquer causa identificável. SPI primária é familiar em até dois terços dos pacientes. RLS também pode ser secundária a uma série de condições incluindo a deficiência de ferro, a gravidez, a DRT e, talvez, a neuropatia (DOI *et al.*, 2003; RIJSMAN *et al.*, 2004a). A prevalência de SPI em pacientes em diálise é altamente variável. Segundo uma revisão que considerou estudos recentes, a prevalência oscilou entre

6,6% e 80% (AL-JAHDALI *et al.*, 2009). Portadores de SPI apresentam dificuldade para iniciar o sono em virtude da inquietação, que é aliviada pelo movimento das extremidades. Previamente, a SPI tem sido associada à interrupção das sessões de diálise, polineuropatia diabética ou urêmica, baixa concentração de PTH, fatores genéticos, hábitos, piora da qualidade de vida e significativo aumento da mortalidade (PARKER *et al.*, 2005). Resultados de estudos epidemiológicos sugerem uma possível relação entre SPI e hipertensão, e apontam para uma relação entre SPI e DCV (WALTERS e RYE, 2009). Uma explicação plausível para um estado de hiperatividade simpática em SPI/MPE (movimento periódico de extremidades) que poderia acarretar hipertensão e DCV foi proposto. O mecanismo hipotético em que um desequilíbrio entre a atividade simpática preganglionar mediadora de resposta medular à dopamina levou em consideração que a diminuição de dopamina inibe a atividade simpática pré-ganglionar, assim, na sua ausência, o tônus simpático basal pode aumentar (CLEMENS *et al.*, 2006; WALTERS e RYE, 2009). A patogênese da síndrome das pernas inquietas, provavelmente envolve a interação da deficiência de ferro sistêmica ou cerebral e uma prejudicada neurotransmissão dopaminérgica no subcórtex do cérebro. O tratamento com levodopa tem sido associado com efeito rebote ou amplificação dos sintomas de SPI, conseqüentemente, os agonistas da dopamina se tornaram tratamento de primeira linha. Medicamentos anti-convulsivantes e opióides são úteis em alguns pacientes. Correção do problema subjacente, sempre que possível é importante nas formas secundárias de SPI (COTTER e O'KEEFFE, 2006).

D) Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

A SAOS é definida pela obstrução recorrente da via aérea superior durante o sono e subsequente ausência ou diminuição do fluxo aéreo, associada à manutenção dos esforços inspiratórios (ZOCCALI *et al.*, 2001a), acarretando uma hipoxia intermitente e crônica. A dessaturação repetitiva da oxi-hemoglobina pode ser confirmada por medidas periféricas (SpO₂), e essas anormalidades causam interrupção ou fragmentação do sono. Existem três tipos de apneia do sono: apneia obstrutiva do sono, apneia central, e o tipo misto, que inclui características de apneia obstrutiva e central. A apneia obstrutiva caracteriza-se por obstrução do fluxo de ar determinada pela oclusão do trato orofaríngeo. A apneia central é determinada pela supressão transitória da condução nervosa para os músculos respiratórios. Ao contrário da apneia obstrutiva, a apneia central caracteriza-se por uma redução ou supressão do esforço ventilatório.

A SAOS foi identificada como um importante fator de risco para as DCV na população geral (KIELY e McNICHOLAS, 2000). Episódios de apneia tornam-se clinicamente significativos quando persistem por mais de dez segundos, embora possam durar até dois minutos, e repetir-se pelo menos dez vezes/hora durante o sono. Zoccali *et al.*, analisando 50 pacientes em diálise, sem doença pulmonar, apneia primária e sem outras doenças que pudessem causar secundariamente a apneia do sono, mostraram que uma redução de 1% na saturação de oxigênio associou-se a um aumento de 33% no risco de eventos cardiovasculares fatais e não fatais (ZOCCALI *et al.*, 2002). Nesse mesmo estudo, o risco de desenvolver grandes eventos cardiovasculares foi cinco vezes maior nos pacientes com uma SpO₂ média inferior a 95%. Foi demonstrado que, durante os episódios de apneia, a pressão intra-arterial tem aumento súbito e significativo, em razão de um crescimento na atividade nervosa simpática (ZOCCALI *et al.*, 2002). Além do aumento transitório da pressão arterial (PA), há também uma relação direta entre SAOS e a prevalência de hipertensão mantida. Em um estudo prospectivo com duração de oito anos, que incluiu 709 pacientes (PEPPARD *et al.*, 2000), os autores compararam a razão de chance para a presença de hipertensão arterial de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH) ou número de eventos/hora. Em relação aos pacientes com nenhum evento, a razão de chance foi 1,42 (95% IC: 1,13-1,78) para um IAH de 0,1-4,9; razão de chance foi 2,03 (95% IC: 1,29-3,17) quando o IAH atingiu 5,0-14,9; e finalmente razão de chance > 2,89 (95% IC: 1,46 5.64), com IAH ≥ 15,0. Esses achados evidenciam que, quanto maior a gravidade da SAOS, maior o risco de hipertensão arterial ao longo do seguimento. É importante notar que esse risco é independente da obesidade ou de consumo de álcool, tabaco ou fatores previamente relacionados à SAOS (PEPPARD *et al.*, 2000). Estes dados foram posteriormente confirmados na população geral em um grande estudo baseado na comunidade, que incluiu 6.132 pessoas (NIETO *et al.*, 2000).

A prevalência da SAOS em paciente com doença renal terminal é também elevada – tendo sido relatada entre 50-70%, sendo mais comum em populações de alto risco (ZOCCALI *et al.*, 2001b). Foi demonstrado que, em pacientes de diálise, não selecionados, a prevalência do SAOS é de 15% (ZOCCALI *et al.*, 2001b). Em outro estudo mais recente, um IAH > 5 foi encontrado em 31% dos jovens não diabéticos em hemodiálise. Em contraste, na população em geral de meia idade, a prevalência do SAOS é de 2 – 4% (RODRIGUES *et al.*, 2005). No Brasil, estudo epidemiológico recente evidenciou prevalência de 32,8% na população geral (TUFIK *et al.*, 2010). A ocorrência frequente de SAOS em pacientes renais pode ser explicada, pelo menos em parte, pela presença de comorbidades significativas

claramente associadas à SAOS, tais como, *Diabetes mellitus*, doença cardíaca isquêmica, hipertensão e insuficiência cardíaca (JUNG *et al.*, 2005). Suspeita-se que a azotemia também possa contribuir para a patogênese e manifestação dessa alteração. Na população em geral, a SAOS é a maneira mais frequente de apneia do sono, enquanto nos pacientes em diálise crônica a apneia central e a apneia obstrutiva são quase igualmente representadas. Isso, provavelmente, ocorre em razão da alta prevalência de insuficiência cardíaca associada com apneia central, em pacientes sob diálise (CORMICAN e WILLIAMS, 2005). A prevalência de SAOS (particularmente o tipo central) na insuficiência cardíaca é elevada em torno de 40%. Existem evidências de que a SAOS está envolvida na fisiopatologia das DCV, principal causa de morte em pacientes com insuficiência renal crônica.

Foi descrito que indivíduos portadores da SAOS apresentam maior gravidade de sonolência diurna, fadiga e disfunção cognitiva. É possível que outras variáveis como idade, fatores clínicos e comorbidades, dentre outros, influenciem estes sintomas (GREENFIELD *et al.*, 1993).

1.3 Avaliação da Qualidade do Sono

Medidas de avaliação do sono incluem o uso de questionários específicos, avaliação do ritmo sono-vigília por meio de actigrafia e registro do sono mediante polissonografia noturna. A avaliação objetiva da arquitetura do sono por meio de polissonografia inclui eletroencefalografia, eletrooculografia, eletromiografia, a quantificação do esforço respiratório (por pletismografia), oximetria de pulso e avaliação da frequência cardíaca. O uso de questionários constitui ferramenta útil e validada para o rastreamento e/ou diagnóstico do padrão de qualidade do sono em população de risco (ERYILMAZ *et al.*, 2005). Vale comentar que os resultados provenientes desses questionários apresentam limitações próprias das avaliações dependentes de percepção subjetiva e sinceridade dos pacientes. Portanto, uma avaliação subjetiva nem sempre se relaciona com os métodos objetivos de pesquisa sobre o sono. Existem evidências de que a ausência de relação entre as medidas subjetivas e objetivas do sono, na verdade, significa que essas medidas avaliam aspectos diferentes (BUYSSE, 2008). O questionário do sono (IQSP) (BUYSSE *et al.*, 1989) é uma escala que avalia a qualidade de sono teve recentemente sua tradução validada para o

português do Brasil (BERTOLAZI *et al.*, 2011). A Escala de Sonolência de Epworth (ESE), para avaliar a sonolência diurna (JOHNS, 1991), também foi traduzido e validado para o português do Brasil (BERTOLAZI *et al.*, 2009). O Questionário de Berlim utiliza-se para avaliar risco de SAOS foi validado na população geral e adaptado para o português do Brasil (NETZER *et al.*, 1999; GUS *et al.*, 2008)). O diagnóstico de SPI é realizado nos indivíduos que preenchem os quatro critérios do questionário do Grupo Internacional de Estudo em Síndrome das Pernas Inquietas (IRLSSG) (ALLEN *et al.*, 2003). Nos casos com SPI, uma escala adicional para avaliar a gravidade dos sintomas pode ser aplicada (WALTERS *et al.*, 2003). O questionário para diagnóstico para SPI foi traduzido e validado para o português no Brasil (MASUKO *et al.*, 2008).

1.4 Depressão e Interface com Alterações do Sono e Mortalidade

A depressão é um distúrbio psicológico frequentemente relatado em pacientes em diálise crônica e associa-se a um aumento da mortalidade e hospitalizações (LOPES *et al.*, 2002; 2004; BOULWARE *et al.*, 2006; HEDAYATI *et al.*, 2008). Relata-se que a taxa de prevalência de depressão é de 2% a 4% na comunidade em geral e de 5% a 10% nos serviços de saúde na atenção primária (KESSLER *et al.*, 2003). Os resultados acerca da prevalência de depressão entre os pacientes de diálise têm sido discrepantes. Possivelmente, tal variação decorre de questões metodológicas. A prevalência de depressão nos pacientes com DRC tem variado de 20% a 30% (ALMEIDA e MELEIRO, 2000; FINKELSTEIN e FINKELSTEIN, 2000; FUKUNISHI *et al.*, 2002) e, provavelmente, com a utilização de critérios mais rigorosos, esta fica entre 10% e 20%. Essa prevalência é ainda maior do que a relatada para pacientes com outras doenças crônicas, tais como 14% para a insuficiência cardíaca congestiva e 16% para a doença arterial coronariana aguda após infarto do miocárdio (FRASURE-SMITH *et al.*, 1993). A depressão pode ser tanto causa como consequência de insônia, mas é considerado um fator capaz de prever a má qualidade do sono não só em hemodiálise crônica (SABBATINI *et al.*, 2002; PARKER *et al.*, 2003; PARRIGOPOULOS *et al.*, 2009), como também em outras condições clínicas (WHOOLEY, 1999; SCHRODER e O'HARA, 2005).

As alterações do sono, como a má qualidade do sono, sonolência excessiva e SAOS, as quais são frequentemente relatadas em HD crônica, estão intimamente relacionadas aos sintomas de humor (MUCSI *et al.*, 2005; NOVAK *et al.*, 2006). Outros autores também descreveram uma associação importante entre depressão, qualidade do sono, fadiga e baixa vitalidade (HAN e KIM, 2005; JHAMB *et al.*, 2009).

Ainda são poucos os relatos explorando a interface de fatores de risco associados à má qualidade do sono, depressão e sonolência diurna em HD. Um estudo envolvendo mais de 100 casos demonstrou que gênero, depressão, duração da diálise e níveis de hemoglobina constituíram fatores preditivos independentes para má qualidade do sono (IQSP > 5) (PAI *et al.*, 2007). Permanece controversa a relação entre depressão e mortalidade em pacientes com insuficiência renal terminal. Kimmel *et al.* mostraram que depressão é capaz de prever a mortalidade em pacientes em tratamento dialítico quando foi utilizado diagnóstico mediante avaliações múltiplas longitudinais (KIMMEL *et al.*, 2000).

Atualmente inexistente consenso sobre quando avaliar, e qual o melhor método de rastreamento da depressão em pacientes em hemodiálise. É importante se fazer distinção entre sintomas depressivos avaliados por meio de um escore de questionário autoadministrado, como o Inventário de Depressão de Beck (IDB), e um diagnóstico clínico de transtorno depressivo maior definido a partir dos critérios do DSM-IV (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION-APA, 1994). Estes critérios do DSM-IV definem uma síndrome clínica presente quando os sintomas têm duração de pelo menos duas semanas, período no qual o paciente experimenta humor deprimido ou anedonia, e exibe minimamente cinco dos nove domínios de sintomas do DSM-IV (APA, 1994; SNOW *et al.*, 2000; HEDAYATI *et al.*, 2006). Nos pacientes com uremia, são comuns as queixas de sintomas de falta de ânimo, anorexia e transtornos do sono, os quais não podem ser atribuídos de forma inequívoca a um episódio de depressão maior. Vale ressaltar que, para esse diagnóstico de depressão, o padrão ouro é a entrevista com base estruturada no DSM-IV (KIMMEL *et al.*, 1993). Uma dificuldade adicional é que os sintomas somáticos relatados por um paciente cronicamente doente podem ser confundidos com sintomas depressivos (HEDAYATI *et al.*, 2004). Até o momento, há uma vasta literatura sobre a identificação de sintomas depressivos em pacientes em diálise utilizando questionários autoaplicáveis como o IDB (CRAVEN *et al.*, 1988; KIMMEL *et al.*, 1993; KIMMEL *et al.*, 2000; WALTERS *et al.*, 2002; WATNICK *et al.*, 2003; HEDAYATI *et al.*, 2006; FINKELSTEIN *et al.*, 2008). Constata-se, também, que são

poucos os estudos que utilizaram critérios-padrão ouro para o diagnóstico psiquiátrico de depressão clínica em pacientes com DRC (HEDAYATI e FINKELSTEIN, 2009). Embora tenha sido demonstrado que questionários autoaplicáveis para depressão como IDB não podem ser usados para o diagnóstico de um transtorno depressivo em pacientes de HD, estas escalas, por serem de fácil administração, aliada à rapidez para sua execução, servem para identificar pacientes com alto risco de depressão (LOPES *et al.*, 2002; WATNICK *et al.*, 2005; HEDAYATI *et al.*, 2006). Isto se torna bastante pertinente ante a elevada demanda na prática nefrológica para se diagnosticar e tratar comorbidades em pacientes com DRC avançada.

O IDB, originalmente foi editado em 1961, depois reeditado em 1988, passou por outra atualização em 1996 (IDB-II) (BECK *et al.*, 1961; 1988; 1996), Trata-se de um questionário previamente validado para rastrear sintomas depressivos e largamente utilizado em pacientes com DRT por apresentar alta correlação com os critérios de diagnóstico psiquiátrico (BECK *et al.*, 1988). O IDB-II foi avaliado em uma grande amostra de estudantes universitários de São Paulo e mostrou-se eficaz para discriminar sintomas depressivos (GORENSTEIN *et al.*, 1999). Alguns autores defendem que um ponto de corte entre 14 e 16 para o IDB confere sensibilidade e especificidade de fazer o diagnóstico psiquiátrico de depressão em pacientes com DRT (HEDAYATI *et al.*, 2006; CHILCOT *et al.*, 2008b). A identificação dos fatores relacionados às alterações do sono e do humor nos pacientes submetidos à hemodiálise pode contribuir para modificar a terapêutica e possivelmente exercer influência sobre a morbimortalidade.

1.5 Papel das Comorbidades nas Alterações do Sono e Mortalidade

O tratamento dialítico previne morte por uremia, entretanto a mortalidade do paciente em diálise por todas as causas varia de 6,6% a 21,7% / ano dependendo da região geográfica (GOODKIN *et al.*, 2003). No Brasil, o censo da SBN apurado em 2008 estimou uma taxa de mortalidade anual de 15,2% (CENSO, SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA, 2008).

A despeito desses relatos, existem evidências que sugerem redução na taxa de mortalidade entre pacientes incidentes em diálise nos últimos anos, possivelmente em decorrência da melhora do tratamento (U.S. RENAL DATA SYSTEM, USRDS, 2010). O prognóstico do paciente com uremia crônica é influenciado pela presença de comorbidades, principalmente as DCV, responsáveis por cerca de 50% das mortes nesse grupo de pacientes.

O uso de escores de gravidade da doença é de grande valor, e uma ferramenta útil é o Índice de Comorbidades de Charlson (ICC), inicialmente desenvolvido para a população em geral (CHARLSON *et al.*, 1987). Este índice foi adaptado para prognosticar sobrevida em uma população com uremia crônica tratada por hemodiálise, assim como por diálise peritoneal ambulatorial contínua (HEMMELGARN *et al.*, 2003). Fried *et al.* (2001) conduziram um estudo longitudinal com pacientes iniciando tratamento dialítico, e esses autores observaram que, quando o escore de ICC era 4, a taxa de mortalidade ao ano era 10% e quando o escore de ICC aumentava para 8, a taxa de mortalidade aumentava para 60% ao ano. Portanto, o ICC parece ser um bom índice para avaliar risco de mortalidade nos pacientes em diálise. Um estudo envolvendo 1205 pacientes com DRT permitiu comparar o ICC com outros dois índices de comorbidades, avaliando a consistência com risco de mortalidade em pacientes com DRT. Nesse estudo, foi demonstrado que o ICC foi o que apresentou maior consistência com o risco de mortalidade nesses pacientes (VAN MANEN *et al.*, 2002). Um dos primeiros estudos publicados avaliando a relação entre o escore do ICC e transtorno do sono em pacientes em diálise mostrou que o ICC médio observado em pacientes com transtornos do sono foi 4,1, tendo sido encontrado no mesmo estudo escores de 6,1 e 6,8 nos pacientes com transtornos do sono subclínico e clinicamente evidente, respectivamente (DE SANTO *et al.*, 2005). Esta associação significativa manteve-se independentemente da idade. Outro estudo examinando a relação entre os distúrbios do sono e comorbidades na DRT foi publicado por Mucsi *et al.* (2004), dessa vez utilizando o índice de gravidade de doenças renais (ESRD-SI), considerado uma ferramenta confiável para avaliar comorbidades em pacientes com DRT (CRAVEN *et al.*, 1991). Esses autores demonstraram que a gravidade das comorbidades é capaz de prever de forma independente os transtornos do sono. Portanto, a avaliação sistemática de comorbidades é necessária tanto em pacientes incidentes quanto prevalentes em diálise (COVIC *et al.*, 2003).

1.6 Pergunta de Partida e Hipóteses

Quais as alterações do sono e as relações entre os sintomas depressivos, fatores clínicos e a mortalidade em pacientes com doença renal terminal em hemodiálise?

Nos pacientes em hemodiálise crônica:

- a) a Síndrome das Pernas Inquietas é comum e associa-se a hipertensão arterial;
- b) o turno de diálise relaciona-se com a qualidade do sono e com a presença de SPI;
- c) pacientes em hemodiálise crônica têm mais alterações do sono e sintomas depressivos do que a população geral;
- d) a má qualidade do sono relaciona-se com sintomas depressivos;
- e) os fatores que influenciam a mortalidade são específicos para o gênero masculino e feminino.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar as alterações do sono, os sintomas depressivos e a morbimortalidade em pacientes com DRT em hemodiálise crônica.

2.2 Objetivos Secundários

Em pacientes submetidos à hemodiálise crônica, avaliar qualidade do sono, o risco elevado de SAOS, a presença de SPI, os níveis de sonolência, as características clínicas e metabólicas dos pacientes, as comorbidades associadas e a mortalidade.

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de estudo observacional longitudinal realizado em duas fases, sendo do tipo transversal na primeira fase e prospectivo na segunda fase quando se observou a mortalidade em um período de dois anos.

3.2 Definição da Amostra

O estudo SD-HEMOFOR (Transtorno do Sono e Sintomas Depressivos em Pacientes em Hemodiálise em Fortaleza) avaliou uma constituída por 400 pacientes adultos submetidos a hemodiálise, selecionados de três clínicas de hemodiálise situadas em Fortaleza, no período de 2007 a 2009. Os indivíduos dialisavam nos moldes de diálise intermitente três vezes por semana, com duração de quatro horas, distribuídos nos três turnos de diálise, a saber: 6:30h às 10:30h, 11:30h às 15:30h e 16:30h às 20:30h. Todos os pacientes incluídos no estudo já estavam em diálise há pelo menos três meses e se mantiveram dialisando nos mesmos turnos por todo o tempo necessário para a aplicação dos questionários. Utilizou-se máquinas de proporção, membranas de polissulfona e soluções de diálise tamponadas com bicarbonato de sódio nos procedimentos dialíticos.

3.3 Critérios de Elegibilidade

Foram incluídos indivíduos entre 18 e 80 anos, inclusive em tratamento hemodialítico e dialisando no mesmo turno há pelo menos três meses, que concordaram em participar do estudo assinando termo de consentimento livre e esclarecido. Os pacientes que estavam em regime de quarta diálise por prescrição médica não foram excluídos do estudo. Não foram incluídos os pacientes em hemodiálise que apresentavam sintomas e sinais sugestivos de demência ou psicose. Não se incluiu também indivíduos com neoplasia grave, hospitalização nos últimos trinta dias, doença pulmonar obstrutiva crônica, hepatopatias

graves e/ou insuficiência cardíaca sintomática grave; não foram incluídos também aqueles pacientes que não concordaram em participar do estudo.

3.4 Procedimento

Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE I), os pacientes foram entrevistados durante a diálise. Os dados clínicos e laboratoriais foram confirmados em ficha clínica e informações médicas complementares.

3.5 Instrumentos

Foram utilizados questionários padronizados, aplicados por três examinadores previamente treinados. Os dados para a avaliação dos parâmetros laboratoriais foram coletados dos prontuários e confirmados com o médico assistente, quando necessário.

3.5.1 Dados Sociodemográficos e Hábitos

Dados sociodemográficos, clínicos, exames laboratoriais, informações sobre hábitos e estilo de vida, tais como ingestão de alcoólicos, tabagismo, emprego, trabalho ou outros afazeres foram coletados do prontuário médico, planilhas de exames, informações adicionais dadas pelo próprio paciente por ocasião da entrevista (APÊNDICE II). História ocupacional e social abordando atividades de trabalho foi caracterizada como horas empregadas/dia. Ter emprego no presente foi definido quando o paciente era formal ou informalmente empregado ou quando desempenhava atividade com os afazeres domésticos. Etilismo foi considerado presente quando a ingestão diária de drinques ultrapassava quatro unidades em homens e três unidades em mulheres, ou em uma base semanal, mais de 14 drinques eram ingeridos pelos homens e mais de sete pelas mulheres (DAWSON, 2005). A definição de tabagismo utilizada nessa pesquisa foi "ter fumado durante um ou mais dias nos últimos 30 dias" que antecederam a aplicação dos questionários, sem levar em consideração o grau de dependência de nicotina (REICHERT *et al.*, 2008). A idade foi descrita em anos;

escolaridade classificada em anos de estudo, peso em quilos, altura em metro e índice de massa corpórea (IMC) pela fórmula matemática (peso, kg/altura, m²). Os diagnósticos da doença renal primária foram determinados pela informação existente nos prontuários, tendo sido alocados em grupos como hipertensão arterial, diabetes, glomerulonefrite, doença renal policística do adulto, pielonefrite crônica, lúpus eritematoso sistêmico, nefrite familiar, uropatia obstrutiva, outras e causas desconhecidas. Os medicamentos em uso nos últimos 30 dias da coleta dos exames e aplicação dos questionários foram registrados. Aqueles pacientes que apresentavam disfunção cardíaca compatível com classe I ou II pela Classificação Funcional da Sociedade Americana do Coração (BOSTON, 1994) foram considerados portadores de insuficiência cardíaca não grave. As dosagens bioquímicas de todos os pacientes foram processadas em único laboratório, e as amostras de sangue foram coletadas na segunda diálise da semana. Os exames analisados foram: hemograma, ferro sérico, ferritina, índice de saturação de transferrina, ureia, creatinina, potássio, cálcio, fósforo, PTH intacto, fosfatase alcalina, albumina sérica, TGO, TGP, sorologia para hepatite B, hepatite C e HIV. A anemia foi definida quando os níveis de hemoglobina se situavam abaixo de 11g/dL (PARFREY, 2006). Hipoalbuminemia foi definida por concentrações séricas de albumina abaixo de 3,5g/dL valor utilizado como um indicador do estado nutricional sobre a mortalidade em pacientes tratados com hemodiálise (K/DOQI, 2001). O alvo terapêutico do PTH foi considerado na faixa entre 2-9 vezes do seu limite superior, e valores menores do que 150 pg/mL foram considerados baixos (KDIGO-CKD-MBD *Work Group*, 2009).

Casos com SPI foram clinicamente testados para a presença de polineuropatia. Um investigador treinado avaliou a função motora, comparando a força muscular proximal e distal: extensão dos dedos e dorsiflexão do pé. A sensibilidade foi testada para o tato, temperatura, dor e sensibilidade vibratória. Pacientes que tinham dor, queixas sensitivas e alterações neurológicas ao exame, sugestivas de comprometimento periférico, simétrico e distal foram considerados portadores de uma polineuropatia.

Neste estudo, hipertensão arterial foi definida como presente com base em diagnósticos médicos e confirmada por análise de prontuários, de acordo com o sétimo relatório do Comitê Nacional de Prevenção, Detecção, Avaliação, e Tratamento da Hipertensão Arterial dos Estados Unidos (VII *Joint National Committee*) (ARAM *et al.*, 2003) e diretrizes da Sociedade de Cardiologia Europeia e Sociedade de Hipertensão Europeia em que a hipertensão é definida como nível de PA igual ou superior a 140/90 mm Hg

(ESH-ESC, 2003). Foi definida PA controlada quando em acordo com a diretriz da Fundação Nacional do Rim (*National Kidney Foundation - K/DOQI*) (K/DOQI, 2005), que sugere que a PA pré-diálise e pós-diálise deve ser $< 140 \times 90$ mm Hg e $< 130 \times 80$ mm Hg, respectivamente. Para quantificar os valores da PA de cada paciente considerou-se a média aritmética simples de todas as medidas pré e pós-diálise nos últimos 30 dias em relação ao início da coleta dos dados.

Para estimar a adequação da hemodiálise, utilizou-se o Kt/V equilibrado (eKt/V), ou seja o Kt/V ajustado a partir do *single pool* Kt/V (spKt/V), um modelo unicompartmental, que leva em conta a concentração sérica de ureia imediatamente após a sessão de diálise, o clearance de ureia do dialisador em litros por hora (K), com dialisato em equilíbrio com o corpo, o volume de água total corporal do paciente em que se distribui a ureia em litros (V) e o tempo de duração da sessão de diálise em horas (T) (DAUGIRDAS *et al.*, 2007). A dose preconizada por várias diretrizes determinam eKt/V mínimo de 1,2/sessão de diálise/ três vezes por semana (K/DOQI, 2006). Ganho de peso interdialítico acima de 5% do peso seco foi considerado excessivo (KAVEH e KIMMEL, 2001). O peso seco atribuído foi estimado por critérios clínicos, ou seja, determinado empiricamente por tentativa e erro, definido como o peso abaixo do qual sintomas inaceitáveis como câimbras, náuseas, vômitos e hipotensão podem ocorrer.

3.5.2 Escala de Comorbidades

Todos os pacientes foram submetidos a uma análise das comorbidades por meio do ICC (CHARLSON *et al.*, 1987; GREENFIELD *et al.*, 1993; HEMMELGARN *et al.*, 2003). O índice consiste da soma dos pesos atribuídos a cada patologia presente no indivíduo com peso que varia em 1, 2, 3 e 6 (ANEXO I). O ICC é o índice de comorbidades mais extensivamente estudado (DE GROOT *et al.*, 2003).

3.5.3 Observação da Mortalidade

A mortalidade e suas causas foram registradas ao longo do estudo. Todos os pacientes foram identificados durante dois anos, sobre o óbito, causa e data em que ocorreu o evento. Os casos perdidos quanto ao seguimento, ou que tiveram óbito por uma causa não relacionada com a diálise, foram censurados.

3.5.4 Escala de Qualidade do Sono

A qualidade do sono foi avaliada pelo IQSP (BUYASSE *et al.*, 1989) (ANEXO II). Cada um deles avalia um aspecto importante do sono: 1) qualidade subjetiva do sono, 2) latência de início do sono, 3) duração do sono, 4) eficiência do sono, 5) presença de transtornos do sono, 6) uso de medicação hipnótica e sedativa, 7) presença de transtornos de sonolência diurna, como indicador de vigília. Indivíduos com o escore global IQSP maior do que cinco foram considerados como tendo má qualidade de sono.

3.5.5 Escala de Síndrome das Pernas Inquietas

Síndrome das Pernas Inquietas foi diagnosticada usando um critério mínimo definido pelo grupo internacional de estudo denominado em inglês por *International Restless Legs Syndrome Study Group* (ALLEN *et al.*, 2003): 1) urgência em mover as pernas, geralmente acompanhada ou causada por uma sensação desconfortável ou desagradável nas pernas, algumas vezes envolvendo adicionalmente os braços e outras partes do corpo; 2) urgência de mover ou sensações desagradáveis que começam ou pioram durante períodos de sono ou inatividade, como sentar ou deitar; 3) urgência em mover as pernas ou sensação desagradável que são parcial ou totalmente aliviadas pelo movimento, como caminhar ou espreguiçar, pelo menos durante a realização da atividade; 4) urgência em mover as pernas ou sensação desagradável, que é pior ao anoitecer ou durante a noite ou que somente ocorre durante o anoitecer ou noite. Aqueles que responderem sim para todos os quatro critérios diagnósticos apresentavam SPI. O escore de gravidade da SPI - *Restless leg syndrome rating scale (RLSRS)* (WALTERS *et al.*, 2003) (ANEXO III) foi obtido por meio de perguntas sobre a intensidade de cada um dos quatro sintomas cardinais, graduados como (0) assintomático ou sem sintomas, (1) leve, (2) moderado ou (3) grave. Portanto, o escore total de gravidade da SPI variou de zero a doze.

3.5.6 Escala de Sonolência Diurna

Sonolência excessiva diurna foi avaliada pela *Escala de Sonolência de Epworth* (ESE) (JOHNS *et al.*, 1991) (ANEXO IV). A ESE é um questionário validado que contém oito itens para avaliar a chance de cochilar em situações hipotéticas. A probabilidade de

cochilar varia de zero (sem probabilidade) a três (alta probabilidade), em cada situação. Um escore ESE > 10 indica presença de sonolência excessiva diurna.

3.5.7 Risco de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

A identificação dos sintomas indicadores de SAOS será inferida com a identificação de fatores de risco para distúrbios respiratórios, utilizando-se o questionário de Berlim (NETZER *et al.*, 1999) (ANEXO V). Trata-se de uma ferramenta largamente usada para detecção de SAOS. O instrumento consiste de três partes e nove itens que avaliam aspectos importantes relacionados ao ronco, pausas respiratórias durante o sono, sonolência diurna, cochilos enquanto dirige veículo automotor, hipertensão arterial sistêmica, acrescidos do cálculo do IMC.

3.5.8 Escala de Sintomas Depressivos

Os sintomas depressivos foram avaliados por meio do questionário IDB-II (BECK *et al.*, 1961; 1988; 1996) (ANEXO VI), constituído de 21 questões, com respostas graduadas de 0 a 3. Assuntos abordados são: tristeza, sentimento de culpa, cansaço, preocupação com a aparência, capacidade para o trabalho, interesse sexual e outros. O IDB provavelmente é a medida de autoavaliação de depressão mais amplamente usada tanto em pesquisa como na prática clínica diária. Este índice não tem pretensão diagnóstica e foi desenvolvido para ser utilizado em populações de pacientes diagnosticados por meio de entrevistas clínicas, complementando a avaliação pela óptica do próprio paciente. Recomendam-se escores ≥ 15 para detectar disforia e o diagnóstico clínico concomitante deve ser idealmente realizado (GORENSTEIN *et al.*, 2000). No estudo atual, foi adotado 16 como ponto de corte, de acordo com sugestões de vários autores (HEDAYATI *et al.*, 2006; CHILCOT *et al.*, 2008a).

3.5.9 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS do Windows, versão 16.0. Os dados são apresentados como números absolutos, distribuição de frequência (valores percentuais), média e desvio-padrão. Foram utilizados o Teste de Levene para a homogeneidade de variâncias, e o Teste de Kolmogorov – Smirnov, para a avaliação da normalidade. Para as variáveis contínuas, foram utilizados a ANOVA e ou o teste *t* de

Student. Para as variáveis que não cumpriram a exigência de homogeneidade de variâncias, foi empregado o teste não paramétrico de Mann-Whitney U. A análise comparativa entre os dados categóricos foi feita com o teste Exato de Fischer. A análise múltipla de regressão com cálculo de razão de chance e intervalo de confiança foi controlada para os fatores com $p < 0,1$ observados na análise univariada anterior (teste exato de Fischer e teste de Mann-Whitney). A avaliação da mortalidade foi feita pela Análise de Regressão, de Cox. Primeiramente, os dados foram avaliados individualmente na população total e posteriormente separados quanto ao gênero (*crude analysis*). Em seguida, um modelo aplicado com as variáveis com $p < 0,1$, obtidas na *crude analysis*, foi formulado para observar a influência de múltiplos fatores sobre a mortalidade em cada gênero.

3.6 Aspectos Éticos

O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa (COMPEPE N° 045.0607, protocolo 209/07) (ANEXO VII).

Os pacientes foram incluídos no estudo após terem sido informados sobre os objetivos da pesquisa e assinado o termo de consentimento livre e esclarecido. Possíveis dúvidas puderam ser esclarecidas.

4 RESULTADOS

4.1 Resultados - Primeira Fase

Foram avaliados 400 pacientes em HD crônica: 236 homens (59%) e mulheres 164 (41%), idade média $51,6 \pm 15,5$ (variando de 19 a 87 anos) e tempo médio em diálise $5,9 \pm 5,5$ (variando de 0,3 a 34 anos).

4.1.1 Síndrome das Pernas Inquietas na DRT: Características Clínicas e Comorbidades Associadas

A SPI foi diagnosticada em 86 pacientes (21,5%) e foi preponderante em pacientes do gênero feminino ($p < 0,005$). Após o interrogatório, 14 pacientes com SPI (16,2%) relataram sintomas antes da hemodiálise, 13 (15,1%) confirmaram uma história familiar de SPI e oito (9,3%) referiram sintomas de SPI que incomodavam durante a hemodiálise. As causas mais comuns de DRT foram etiologia desconhecida, hipertensão, diabetes e glomerulonefrite, seguidos por outras, e essa distribuição não foi diferente entre os casos com e sem SPI (Tabela 1).

Tabela 1- Etiologia da doença renal em pacientes em hemodiálise crônica com e sem SPI

Etiologia da Doença Renal	Pacientes sem SPI (N=314)		Pacientes com SPI (N=86)		Todos (N=400)	
	N	%	N	%	N	%
Desconhecida	89	28,3	30	34,9	119	28,5
Hipertensão	70	22,3	16	18,6	86	20,5
Diabetes	45	14,0	12	14,0	57	14,5
Glomerulonefrite	29	9,1	9	10,4	38	10,5
Rins policísticos	28	9,2	5	5,8	33	8,0
Pielonefrite crônica	16	5,0	5	5,8	21	6,0
Nefrite lúpica	15	4,7	3	3,5	18	5,0
Nefrite hereditária	8	2,6	3	3,5	11	3,0
Outras causas	14	4,6	3	3,5	17	4,0

Abreviações: SPI= Síndrome das Pernas Inquietas.

A Tabela 2 mostra os valores clínicos e laboratoriais dos pacientes de acordo com a presença de SPI. Pacientes com SPI mostraram valores mais baixos de hemoglobina ($p < 0,005$), uma tendência para valores mais baixos de albumina ($p = 0,06$) e para valores reduzidos de fosfatase alcalina ($p = 0,09$).

Considerando todos os casos, tabagismo foi observado em 44 pessoas (11%) e alcoolismo em 38 (9,5%). Tabagismo não foi diferente entre os pacientes com ($n = 8$; 9,3%) e sem SPI ($N = 36$; 11,5%, $p = 0,69$); etilismo também não foi diferente entre os pacientes com ($N = 9$; 10,5%) e sem SPI ($N = 29$; 9,2%, $p = 0,68$). Entre os casos de SPI, 23 casos (26,4%), tiveram diagnóstico clínico de neuropatia periférica. Em geral, os medicamentos mais comumente usados foram ácido fólico, anti-hipertensivos, epoetina alfa, suplementos de ferro e vitamínicos, quelantes de fósforo e inibidores da bomba de prótons. Antidepressivos (inibidores seletivos de serotonina) e sedativos foram usados somente por cinco indivíduos em todos os casos estudados e em três daqueles com SPI. Má qualidade do sono (IQSP > 5) foi encontrada em 53 pacientes com SPI (69,8%), valor bem acima do observado na população.

Tabela 2- Características clínicas e demográficas de pacientes em hemodiálise com e sem SPI

Variáveis	Com SPI	Sem SPI	P
Masculino/Feminino)	36/50	200/114	p<0,005 ^a
Idade (anos) *	48,84(13,81)	52,25(16,08)	0,07 ^b
Tempo em HD (anos)*	5,70(4,78)	5,97(5,70)	0,69 ^b
IMC (kg/m ²)*	23,19(3,97)	23,44(4,53)	0,64 ^b
eKt/V<1.2 (P/A)	14/72	76/238	0,14 ^b
Hb (g/dL)*	11,28(1,87)	12,14(1,64)	<0,0001 ^b
Ferritina (ng/mL) *	435,70(342,07)	407,36(332,85)	0,48 ^b
Albumina(g/dL) *	4,03(0,32)	4,12(0,36)	0,06 ^b
PTH (pg/mL) *	418,58(507,72)	381,39(473,97)	0,09 ^b
F alcalina (U/L) *	183,94(231,03)	148,58(155,38)	0,09 ^b
Ca mg/dL) *	8,68(0,75)	8,66(0,73)	0,86 ^b
P (mg/dL) *	5,15(1,67)	4,95(1,61)	0,31 ^b
Ca x P (mg ² /dL ²) *	44,79(15,16)	42,88(14,16)	0,27 ^b
PAS pré-diálise (mmHg)*	138,4(14,3)	135,2(16,4)	0,09 ^b
PAD pré-diálise (mmHg)*	86,9(8,6)	79,8(7,4)	0,07 ^b
PAS pós-diálise (mmHg)*	130,2(17,5)	132,7(18,6)	0,27 ^b
PAD pós-diálise (mmHg)*	76,7(6,1)	79,6(7,8)	0,002 ^b

Abreviações: *(asterisco)= média(±Desvio Padrão); SPI= Síndrome das Pernas Inquietas; HD= hemodiálise; IMC= Índice de Massa Corporal; eKt/V= Kt/V equilibrado - adequação de diálise; Hb= hemoglobina; P/A= Presente/Ausente; PTH= Paratormônio; Ca= Cálcio; P= Fósforo; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão Arterial Diastólica. ^aTeste Exato de Fisher ^bTeste de Mann-Whitney.

Os pacientes com SPI tiveram menor ganho de peso interdialítico quando comparados com aqueles sem SPI ($3,8 \pm 1,4$ vs $4,2 \pm 1,5$, $p = 0,01$). Nos pacientes com SPI, o risco elevado de SAOS (40,7%) não se associou ao ganho de peso interdialítico (OR 1,0195% IC:0,83-1,24). Os pacientes com SPI apresentaram uma tendência a uma PA sistólica e diastólica pré-diálise mais elevada, enquanto a pressão diastólica pós-diálise foi significativamente menor ($p = 0,002$) (Tabela 2). A hipertensão arterial foi mais frequente no grupo de SPI moderada / grave ($p = 0,01$) e permaneceram após o ajuste para o risco de SAOS ($p = 0,02$). Entre os casos de SPI, 48 pacientes (55,8%) apresentavam SPI moderada/grave, ou seja, com escores > 15 (IRLS) e 38 (44,2%) exibiam sintomas leves. O risco de SAOS foi maior nos casos com SPI (todos os casos, $p = 0,01$ e casos moderado/grave, $p = 0,007$, respectivamente) (Tabela 3). Agentes anti-hipertensivos estavam sendo utilizados em 39% dos pacientes e isso não foi diferente quando se comparou o grupo geral com aqueles com e sem SPI e sem SPI ($40,7\%$ vs $39,3\%$, $p = 0,93$) e o grupo com SPI moderada / grave SPI com aqueles sem SPI ($p = 0,45$). Pressão arterial sistólica não controlada (≥ 140 mm Hg) não foi diferente entre os pacientes com ($N = 64$) e sem SPI ($N = 210$, $p = 0,23$); e PA diastólica não controlada (≥ 90 mm Hg) também não foi diferente entre os casos com ($N = 57$) e sem SPI ($N = 199$, $p = 0,61$). Ganho de peso interdialítico correlacionou-se com PA sistólica pré-diálise, $p = 0,003$) mas não se associou a PA diastólica pré-diálise ($p=0,052$). Considerando todos os pacientes, observou-se uma tendência de associação entre maior ganho de peso interdialítico e aumento da PA diastólica pré-diálise ($p = 0,05$). Uma associação entre hepatite e SPI foi registrada ($p = 0,005$) (Tabela 3). Outras comorbidades não diferiram entre os grupos, de acordo com a presença/ausência e do grau de gravidade da SPI.

Tabela 3- Comparação entre pacientes em hemodiálise crônica agrupados de acordo com a presença de SPI leve/moderada/grave, SPI moderada/grave e ausência de SPI

	SPI Leve/Moderada/Grave (N=86)	SPI Moderada/Grave (N=48)	Sem SPI (N=314)	P
Hipertensão (P/A)	63/23	40/8	206/108	0,19 ^a 0,01 ^b
Diabetes (P/A)	13/73	11/37	55/259	0,74 ^a 0,3 ^b
Insuficiência Cardíaca (P/A)	12/74	8/40	49/265	0,86 ^a 0,83 ^b
Prurido urêmico (P/A)	8/78	6/42	31/283	0,87 ^a 0,44 ^b
Hepatite (P/A)	26/60	9/39	41/273	0,005 ^a 0,68 ^b
Turno de Diálise (Manhã/Tarde/Noite)	33/28/25	14/21/13	108/99/107	0,69 ^a 0,26 ^b
Tabagismo	8/78	6/42	36/278	0,69 ^a 0,8 ^b
Etilismo (P/A)	9/77	3/45	29/285	0,68 ^a 0,6 ^b
Risco de SAOS (Berlim) (P/A)	35/51	23/25	85/229	0,01 ^a 0,007 ^b

Abreviações: SPI= Síndrome das Pernas Inquietas; P/A= Presente/Ausente; SAOS= Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; ^a SPI Leve/Moderada/Grave vs Não SPI; ^b SPI Moderada/grave vs Não SPI.

A associação de SPI foi observada com risco de SAOS e maiores escores de IQSP, ESE, IDB-II e de ICC (Tabela 4).

Tabela 4- Resultados da avaliação da Qualidade do Sono, Sonolência Diurna, Depressão e Comorbidades em pacientes em hemodiálise crônica com e sem SPI

	Com SPI	Sem SPI	P
IQSP (escore)*	10,07(6,90)	7,49(6,16)	0,002 ^b
ESE (escore)*	8,37(4,67)	6,1(4,18)	0,001 ^b
IDB-II (escore)*	13,01(7,26)	9,60(6,25)	<0,0001 ^b
Berlim (Sim/Não)	35/51	85/229	0,01 ^a
ICC (escore)*	3,49(1,2)	3,10(1,32)	0,01 ^b

Abreviações: *(asterisco)= média(±Desvio Padrão); HD= hemodiálise; SPI= Síndrome das Pernas Inquietas; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ICC- Índice de Comorbidades de Charlson; IDB-II = Inventário de Depressão de Beck segunda versão.

^aTeste exato de Fisher. ^bTeste de Mann-Whitney.

Avaliando possíveis diferenças entre os gêneros, as mulheres apresentavam valores de hemoglobina mais baixos do que os homens ($10,9 \pm 1,8$ vs $11,8 \pm 1,7$ g / dL, $p < 0,005$) e maior eKt/V ($1,58 \pm 0,25$ vs $1,33 \pm 0,29$; $p < 0,005$), respectivamente (Tabela 5). Nos casos com SPI, as mulheres apresentavam pior qualidade de sono do que os homens ($11,5 \pm 6,7$ vs $8,0 \pm 6,7$, $p = 0,009$, respectivamente) enquanto os homens tinham mais sonolência excessiva diurna ($9,8 \pm 4,6$ vs $7,3 \pm 4,5$, $p = 0,01$, respectivamente) (Tabela 5). Os sintomas depressivos (escores IDB-II) foram mais graves nas mulheres do que nos homens, no grupo com SPI ($14 \pm 6,9$ vs $11,6 \pm 7,5$, $p = 0,03$) (Tabela 5). Essa diferença entre os gêneros em relação aos sintomas depressivos foi observada em todos os casos de DRT ($11,6 \pm 7,1$ vs $9,4 \pm 6,1$, $p = 0,002$) para mulheres e homens respectivamente. Entre os pacientes com SPI não ficou demonstrado associações com o gênero e risco de SAOS e comorbidades. Considerando-se todos os casos com DRT não se observou associações entre gênero e o risco elevado de SAOS, comorbidades associadas, e nem com sonolência diurna.

Tabela 5- Características clínicas de pacientes em hemodiálise com SPI de acordo com o gênero

Casos com SPI	Mulheres (N=50)	Homens (N=36)	P
IQSP *	11,5(6,7)	8,0(6,7)	0,009 ^b
IDB-II (escore)*	14,6(6,9)	11,6(7,5)	0,03 ^b
ESE (escore)*	7,3(4,5)	9,8(4,6)	0,01 ^b
Hb (g/dL)*	10,9(1,8)	11,8(1,7)	p<0,005 ^b
eKt/V *	1,58(0,25)	1,33(0,29)	p<0,005 ^b

SAOS (escore), ICC, ns

Abreviações: *(asterisco) = média (\pm Desvio Padrão); SPI= Síndrome das Pernas Inquietas; Hb= hemoglobina; SAOS= Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; eKt/V= KtV equilibrado- adequação de diálise; IDB-II= Inventário de Depressão de Beck; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ICC= Índice de Comorbidades de Charlson; ns= não significativo. ^bTeste de Mann-Whitney.

4.1.2 Alterações do Sono e Sintomas Depressivos em Pacientes em Hemodiálise

Os sintomas depressivos foram observados em 19,3% (n=77) dos pacientes e estes apresentavam idade mais avançada (55,7 vs 50,6 anos, p=0,009). A tabela 6 mostra a comparação entre as características clínicas dos indivíduos em HD com e sem sintomas depressivos. Os pacientes com sintomas depressivos (IDB- II \geq 16) eram predominantemente do gênero feminino, tinham mais diabetes (p<0,005), hipoalbuminemia (p=0,01), e insuficiência cardíaca (p=0,01). Apresentavam ainda maior graduação dos escores do IQSP (12,4 \pm 6,3 vs 7 \pm 5,9, p<0,005), níveis mais baixos de albumina (4,01 \pm 0,39 vs 4,12 \pm 0,34, p=0,01), níveis mais baixos de hemoglobina (11,6 \pm 1,7 vs.12,0 \pm 1,7, p=0,01), IMC mais baixo (22,4 \pm 4,5 vs 23,6 \pm 4,3, p=0,02), menor escolaridade (4,0 \pm 3,8 anos vs 6,4 \pm 4,8 anos, p< 0.005), e ausência de atividade laboral (6,5% vs 93.5%, p= 0,005). Não houve correlação entre o ganho de peso interdialítico com os sintomas depressivos - IDB-II (r= 0,023, p=0,64). Os fatores de risco independentes para depressão IDB-II> 16) foram diabetes [OR= 2,96, 95% IC:1,56-5,62, p=0,001], gênero feminino [OR= 1,96, 95% IC:1,12-3,43, p=0,007], e hipoalbuminemia [OR=1,86, 95% IC:1,08-3,20, p=0,024] (Tabela 9).

Tabela 6- Características de pacientes em hemodiálise crônica com e sem sintomas depressivos

	Com sintomas depressivos (IDB-II \geq 16)		Sem sintomas depressivos (IDB-II < 16)		Todos os pacientes		P
	N	%	N	%	N	%	
Total	77	19,3	323	80,7	400	100	
Gênero (M/F)	34/43	44,2/55,8	202/121	62,5/37,5	236/164	59/41	0,004**
Emprego	5	5,2	56	18,4	61	15,3	0,005**
Diabetes	28	29,2	40	13,2	68	17,0	0,005**
Alb < 3,5g/dL	8	10,4	10	3,1	122	30,7	0,01*
Insuf. Cardíaca	23	24,0	38	12,5	61	15,3	0,01*
Anemia	26	27,1	58	19,1	84	21,0	0,14
IST<20 (%)	20	26,0	54	16,7	74	18,5	0,07
Prurido	14	14,6	25	8,2	29	9,8	0,03*
AVC	6	6,3	10	3,3	16	4,0	0,20
Hipertensão	71	74,0	198	65,1	269	67,3	0,17
GPI (>5% PS)	33	42,9	124	38,4	157	39,2	0,51
Etilismo	6	6,3	32	10,5	38	9,5	0,39
Tabagismo	11	11,5	33	10,9	44	11,0	0,68
eKt/V<1,2	21	21,9	69	22,7	90	22,5	0,7

Abreviações: IDB-II= Inventário de Depressão de Beck segunda versão; M/F= Masculino/Feminino; AVC= Acidente Vascular Cerebral; Insuf. Cardíaca= Insuficiência Cardíaca; IST= Índice de Saturação de Transferrina; Hb=Hemoglobina; GPI= Ganho de Peso Interdialítico; PS= peso seco; eKt/V= Kt/V equilibrado – adequação de diálise. Teste Exato de Fisher *p<0,05 **p<0,01

Os pacientes com má qualidade do sono (N=227, 56,8%) apresentavam mais diabetes e insuficiência cardíaca e níveis mais baixos de IST (Tabela 7). Os pacientes com má qualidade do sono quando analisada para variáveis contínuas mostravam faixa etária mais avançada ($53,8 \pm 15,1$ vs $48,7 \pm 15,6$, $p=0,001$), tinham mais sintomas depressivos (IDB-II= $12,6 \pm 6,8$ vs $7,2 \pm 4,7$, $p < 0,005$), menores níveis de IST ($29,3 \pm 14,0$ vs $33,6 \pm 16,0$, $p=0,003$), além de albumina sérica levemente mais baixa ($4,0 \pm 0,33$ vs $4,1 \pm 0,39$, $p=0,01$) e uma tendência para maior índice de comorbidades (ICC= $4,2 \pm 1,8$ vs $3,9 \pm 1,9$, $p=0,09$) (Tabela 8). A análise de regressão logística mostrou que os fatores de risco que se associaram de forma independente com a má qualidade do sono foram insuficiência cardíaca (OR=1,99, 95% IC: 1,04-3,83, $p=0,006$), e faixa etária mais avançada (OR=1,01 95% IC: 1,00-1,03), $p=0,009$) (Tabela 9).

Tabela 7- Características de pacientes em hemodiálise crônica, de acordo com a presença de má qualidade do sono

	Com má qualidade do sono (IQSP >5)		Sem má qualidade do sono (IQSP ≤5)		Todos os pacientes		P
	N	%	N	%	N	%	
Total	227	56,7	173	43,3	400	100	
Gênero (M/F)	98/129	43,2/56,8	6/10	38,2/61,8	164/236	41/59	0,35
Emprego	36	15,9	25	14,5	61	15,3	0,77
Diabetes	47	20,7	21	12,1	68	17,0	0,03*
Albuminemia <3,5g/dL	12	5,3	7	3,5	122	30,7	0,47
Insuf. Cardíaca	45	19,8	16	9,2	61	15,3	0,005**
Anemia	52	22,9	32	18,5	84	21,0	0,26
IST <20 (%)	52	22,9	22	12,7	74	18,5	0,009**
Prurido	25	11,0	14	8,1	39	9,8	0,39
AVC	11	4,8	5	2,9	16	4,0	0,44
Hipertensão	153	7,4	116	67,1	269	67,3	0,94
GPI (>5% PS)	90	39,6	67	38,7	157	39,2	0,91
Etilismo	18	7,9	20	11,6	38	9,5	0,23
Tabagismo	28	12,3	16	9,2	44	11,0	0,42
eKt/V <1,2	46	20,3	44	25,4	90	22,5	0,23

Abreviações: M/F= Masculino/Feminino; IST=Índice de Saturação de Transferrina; AVC= Acidente Vascular Cerebral; Hb= Hemoglobina; GPI= Ganho de Peso Interdialítico; Insuf. cardíaca= Insuficiência Cardíaca; PS= Peso Seco; eKt/V= Kt/V equilibrado – adequação de diálise.

Teste Exato de Fisher *p<0,05 **p<0,01.

Tabela 8- Resultados da avaliação comparando dados clínicos e demográficos em pacientes em hemodiálise com e sem Má Qualidade do Sono

	(IQSP >5)	(IQSP ≤5)	P
Idade (anos)*	53,8 (15,1)	48,7(16)	0,001 ^b
Albumina (g/dL)*	4,0(0,33)	4,1(0,39)	0,03 ^b
IDB-II (escore)*	12,6(6,8)	7,2(4,7)	0,005 ^b
ICC (escore) *	4,2(1,8)	3,9(1,9)	0,09 ^b

Abreviações: *(asterisco)= média(±Desvio Padrão); IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ICC- Índice de Comorbidades de Charlson; IDB-II = Inventário de Depressão de Beck segunda versão.

^bTeste de Mann-Whitney

Trinta por cento dos pacientes (N=120) preencheram os critérios para elevado risco de SAOS estimado pelo questionário de Berlim. Os pacientes em risco de SAOS apresentaram mais sintomas depressivos (11,9±7,5 vs 9,6±6,0, p=0,005), escores mais altos na ESE (8,1±4,3 vs 6,6±4,2, p=0,03), sobrepeso/obesidade (IMC 24,6±5,2 vs 22,8±3,8, p=0,001) e hipertensão (82,5% vs 60,7%, p< 0,005). Os fatores de risco independentes para SAOS foram hipertensão (OR=3,35 95% IC: 1,92-5,86, p<0,05), IMC mais reduzido (OR=1,11, 95% IC: 1,05-71.16, p<0,005) (Tabela 9). No grupo geral, o ganho de peso interdialítico não foi diferente entre os pacientes com e sem risco de SAOS (4,33±2,0 vs 4,64±1,9, respectivamente, p=0,09).

Tabela 9- Fatores de risco associados com sintomas depressivos (IDB-II \geq 16), má qualidade do sono (IQSP $>$ 5), sonolência excessiva diurna (ESE $>$ 10) e risco de SAOS em 400 pacientes em hemodiálise crônica

SINTOMAS DEPRESSIVOS (IDB-II\geq16, N=77)			
	OR	95% IC	P
Diabetes	2,96	1,56-5,62	0,001
Gênero feminino	1,96	1,12-3,43	0,007
Albuminemia <3,5g/dL	1,86	1,08-3,20	0,024
Escolaridade	0,90	0,85-0,96	0,001

Controlado para idade, emprego, prurido, insuficiência cardíaca, anemia e má qualidade do sono

MÁ QUALIDADE DO SONO (IQSP$>$5, N=227)			
	OR	95% IC	P
Insuf. Cardíaca	1,99	1,04-3,83	0,006
Idade	1,01	1,00-1,03	0,009

Controlado para IST, diabetes, níveis mais baixos de albumina e escores IDB

SONOLÊNCIA EXCESSIVA DIURNA (ESE$>$10, N=108)			
	OR	95% IC	P
AVC	3,04	1,10-8,42	0,032
Anemia	2,87	1,05-7,87	0,025

Controlado para ganho de peso interdialítico e risco elevado de SAOS

RISCO ELEVADO DE SAOS (QUESTIONARIO DE BERLIM) (N=120)			
	OR	95% IC	P
Hipertensão	3,35	1,92-5,86	<0,0001
IMC	1,11	1,05-1,16	<0,0001

Controlado para sintomas depressivos e escores ESE

Abreviações: OR= *odds ratio*; IC= Intervalo de Confiança; GPI= Ganho de Peso Interdialítico; IDB-II= Inventário de Depressão de Beck segunda versão; IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; Insuf. Cardíaca= Insuficiência Cardíaca; IST= Índice de Saturação de Transferrina; SAOS= Apneia Obstrutiva do Sono; AVC= Acidente Vascular Cerebral; IMC= Índice de Massa Corporal.

O turno da HD não se relacionou com a frequência de SPI, má qualidade do sono, sonolência diurna, sintomas depressivos, risco elevado de SAOS, comorbidades e com os dados clínicos e laboratoriais (Tabela 10).

Tabela 10- Dados clínicos e demográficos de pacientes em hemodiálise crônica, alocados em um dos três turnos de diálise: manhã, tarde e noite

Variáveis	Turno Manhã (N=141)	Turno Tarde (N=127)	Turno Noite (N=132)	P
Gênero (M/F)	84/56	72/55	80/52	0,79 ^a
Idade (anos) *	52,0(15,2)	50,1(16,3)	52,5(15,4)	0,43 ^b
Tempo HD(anos)*	6,38(5,3)	6,95(6,5)	4,41(4,1)	< 0,005 ^b
IMC (kg/m ²) *	23,9(4,2)	22,4(4,05)	23,7(4,83)	0,01 ^b
eKt/V<1.2 (Sim/Não)	107/34	102/25	93/39	0,18 ^b
Hb(g/dL) *	12,2(1,6)	11,98(1,76)	11,72(1,72)	0,06 ^b
Ferritina (ng/mL)*	425,41(29,7)	335,18(21,96)	473,34(32,78)	0,003 ^b
Albumina (g/dL) *	4,16(0,34)	4,05(0,41)	4,08(0,31)	0,03 ^b
PTH (pg/mL)*	401,57(40,5)	460,66(48,41)	310,83(35,01)	0,04 ^b
F A (U/L) *	178,49(212,9)	151,6(164,3)	122,64(128,0)	0,10 ^b
Ca (mg/dL)*	8,86(0,73)	8,61(0,66)	8,52(0,76)	< 0,005 ^b
P (mg/dL) *	5,03(1,69)	4,89(1,50)	5,07(1,68)	0,64 ^b
Ca x P (mg ² /dL ²)*	44,60(15,42)	42,23(13,57)	42,97(14,04)	0,38 ^b
SPI (Sim/Não)	32/109	28/99	25/107	0,69 ^a
IQSP (score)*	7,84(6,0)	7,90(6,3)	8,36(6,8)	0,77 ^b
ESE (score)*	7,21(3,97)	6,69(4,73)	7,27(4,34)	0,50 ^b
IDB-II (score)*	9,93(5,6)	10,91(7,3)	10,20(6,8)	0,47 ^b
Berlim (Sim/Não)	44/97	35/92	40/92	0,78 ^a
ICC (score) (média)	3,21	3,23	3,11	0,76 ^b

Abreviações: *(asterisco)= média(±Desvio Padrão); M/F= Masculino/Feminino; IMC= Índice de Massa Corporal; eKt/V= Kt/V equilibrado - adequação de diálise; Hb= hemoglobina; P/A= Presente/Ausente; PTH= paratormônio; FA= Fosfatase Alcalina; Ca= Cálcio; P= Fósforo; IQSP= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; IDB-II= Inventário de Depressão de Beck segunda versão; ICC= Índice de Comorbidades de Charlson; HD= hemodiálise. ^aTeste Exato de Fisher ^bANOVA

4.2 Resultados – Segunda Fase

4.2.1 Mortalidade em Pacientes em Hemodiálise Crônica

A mortalidade de dois anos foi avaliada nos 400 pacientes em HD incluídos no estudo. As características clínicas e laboratoriais, no início do estudo, considerando todos os pacientes e nos casos agrupados por gênero, de acordo com a sobrevivência em 24 meses, podem ser observadas na Tabela 11. Durante o seguimento 13,5% dos pacientes foram a óbito. A mortalidade entre homens (14%, idade inicial $63,2 \pm 12$ anos) e mulheres (13%, idade inicial $60 \pm 14,0$) não foi diferente (Kaplan-Meier, $p= 0.71$, Figura 1). As causas de óbito, cuja distribuição foi indistinta entre homens e mulheres, foram predominantemente DCV 51,8% (N=28) e infecção 37% (N=20), seguindo-se choque hipovolêmico por sangramento (N=4) e outras causas em dois outros pacientes. Dez por cento (N=40) dos casos foram censurados: 35 por transplante renal, um interrompeu a diálise por falta de acesso, um abandonou o tratamento, um teve morte acidental e dois recuperaram a função renal residual.

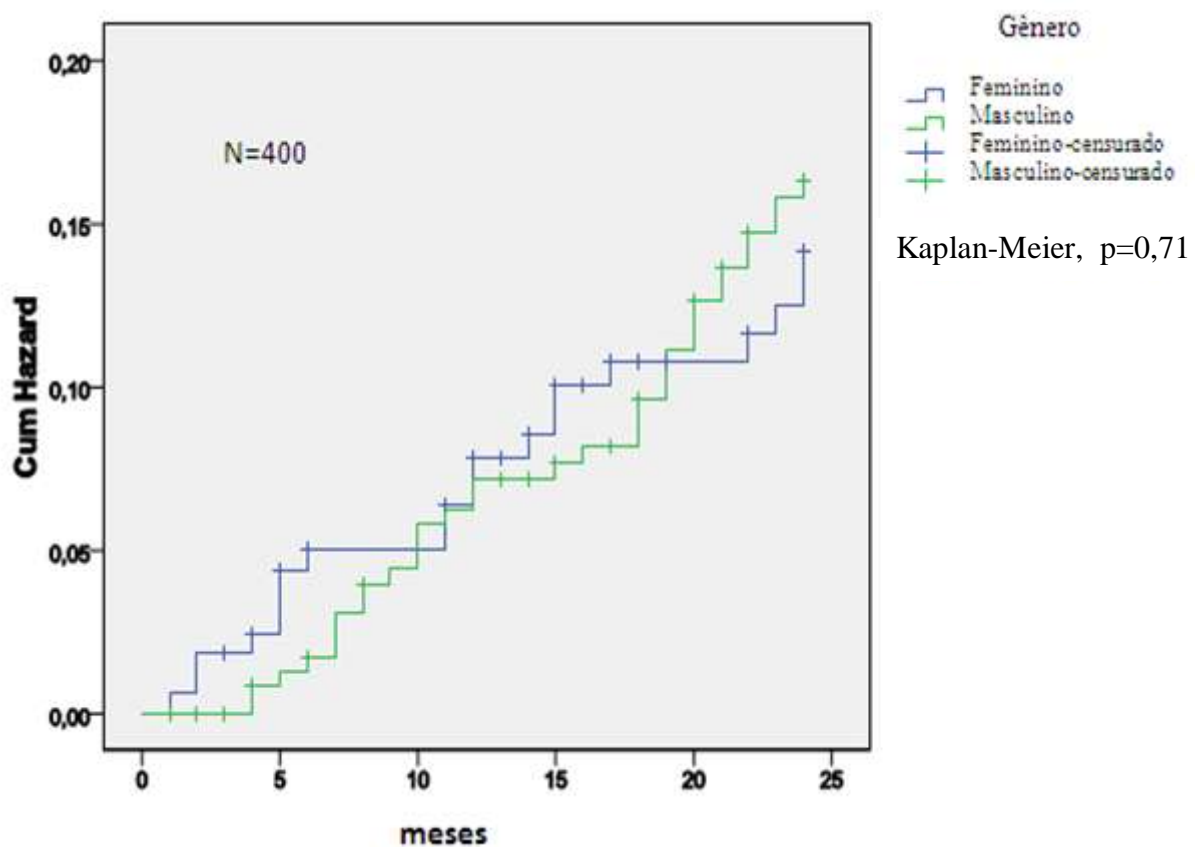


Figura 1- Mortalidade em pacientes em hemodiálise crônica durante dois anos de evolução segundo o gênero

Tabela 11- Características clínico-laboratoriais de 400 pacientes em hemodiálise em geral e agrupados por gênero, de acordo com a sobrevivência e não-sobrevivência em um período de 24 meses

Características	Sobreviventes		Sobreviventes			
	Sim (N=346)	Não (N=54)	Sim (N=346)		Não (N=54)	
	Todos os casos (N=400)		M (N=205)	F (N=141)	M (N=34)	F (N=20)
Idade(anos)*	49,8 (15,1)	62,2 (13,1)	49,8 (15,3)	49,8 (14,8)	63,8 (12,0)	60,0(14,4)
IMC (Kg/m²)*	23,45(4,3)	23,01(4,7)	23,7(4,5)	22,9(4,0)	24,1(4,8)	21,0±4,1
Alb (g/dL)*	4,13 (0,34)	3,9 (0,38)	4,18 (0,35)	4,0 (0,32)	3,92 (0,41)	3,9 9(0,36)
Hb (g/dL)*	11,9 (1,78)	11,8 (1,38)	12,3 (1,6)	11,4 (1,8)	11,6 (1,1)	12,0 (1,6)
eKt/V<1.2 N (%)	75 (21,7)	15 (27,8)	63 (31,2)	12 (8,3)	13 (38,2)	2,0 (10)
PTH<150 N (%)	219 (63,3)	37 (68,5)	124 (60,5)	95 (67,4)	25 (80,6)	12 (52,2)
Ferritina ng/ml)*	108 (31,4)	11 (20)	68 (33,7)	40 (28,2)	9 (26,5)	2 (9,5)
Diabetes N (%)	52 (15)	16 (29,6)	34 (16,6)	18 (12,8)	10 (32,3)	6 (26,1)
AVC N (%)	10 (2,9)	6 (11,1)	7 (3,4)	3 (2,1)	3,0 (9,7)	3 (13,0)
Insuf. Cardíaca N (%)	46 (13,3)	15 (27,8)	27 (13,2)	19 (13,5)	10 (32,3)	5 (21,7)
Hipertensão Arterial (%)	228 (65,9)	41 (75,9)	135(65,9)	93 (66)	25 (80,6)	16 (69,6)
Risco de SAOS N (%)	103 (29,8)	17 (31,5)	66 (32,2)	37 (26,2)	11 (35,5)	6 (26,1)
IDB (escores)*	9,8(6,4)	13,2(7,1)	9,2(6,2)	10,8(6,6)	10,9(5,2)	16,4(8,2)
ESE (escores)*	6,97(4,2)	7,69 (4,7)	6,89(4,0)	7,07 (4,5)	8,7(5,2)	6,3(3,5)
ICC (escores)*	3,04(1,20)	4,07(1,7)	3,0(1,3)	3,0 (1,0)	3,9(1,6)	4,2(1,8)

Abreviações: *(asterisco) = média(±Desvio Padrão); PTH= paratormônio (em pg/dL); Insuf. Cardíaca= Insuficiência Cardíaca; Alb= albumina; Hb = hemoglobina; AVC= Acidente Vascular Cerebral; eKt/V = Kt/V equilibrado – adequação de diálise; SAOS= Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; ESE=Escala de Sonolência de Epworth; IDB-II= Inventário de Depressão de Beck segunda versão; ICC= Índice de Comorbidades de Charlson; M= masculino; F= feminino.

A análise de regressão de Cox mostrou que os fatores associados à mortalidade em homens foram diferentes daqueles em mulheres. Nos homens, os fatores associados foram a idade mais avançada ($p < 0,005$), hipoalbuminemia ($p = 0,001$), anemia ($p = 0,04$), PTH reduzido ($p = 0,03$), sonolência excessiva diurna ($p = 0,02$) e maior ICC ($p = 0,006$). Nas mulheres, os fatores associados foram idade mais avançada ($p = 0,01$), diabetes ($p = 0,03$), sintomas depressivos ($p = 0,002$) e o ICC ($p < 0,005$) (Tabela 12). O teste múltiplo de regressão mostrou que, em ambos os gêneros, o aumento das comorbidades e a idade avançada associaram-se a mortalidade ($p < 0,005$). Nas mulheres, o índice de comorbidades determinou a mortalidade ($p < 0,005$). Em homens, hipoalbuminemia ($p = 0,007$), idade mais avançada ($p < 0,005$), PTH reduzido ($p = 0,001$) e sonolência excessiva diurna ($p = 0,03$) associaram-se a mortalidade (Tabela 13).

Tabela 12- Avaliação tempo-dependente pela análise regressiva de Cox, considerando cada variável relacionada à mortalidade em 400 pacientes em hemodiálise durante 24 meses, com distribuição geral e por gênero

	Todos os pacientes		Homens		Mulheres	
	HR 95% IC	P	HR 95% IC	P	HR 95% CI	P
Idade	1,05[1,03-1,07]	**0,000	1,06[1,03-1,08]	**0,000	1,04[1,00-1,07]	*0,01
IMC (kg/m²)	0,97[0,91-1,04]	0,50	1,01[0,94-1,09]	0,63	0,88[0,77-1,00]	0,05
Alb(g/dL)	0,54[0,26-1,12]	0,09	0,29[0,14-0,61]	**0,001	0,43[0,14-1,32]	0,14
Hb (g/dL)	0,95[0,82-1,10]	0,51	0,82[0,67-0,99]	*0,04	1,15[0,89-1,49]	0,27
eKt/V <1.2	1,33[0,73-2,41]	0,34	1,34[0,67-2,69]	0,40	1,23[0,28-5,32]	0,77
PTH <150(pg/mL)	1,22[0,68-2,17]	0,49	2,41[1,04-5,53]	*0,03	0,48[0,20-1,16]	0,10
Ferritina (ng/mL)	1,00[0,99-1,00]	0,52	1,00[1,00-1,00]	0,23	1,00[0,99-1,00]	0,62
Diabetes	2,19[1,22-3,94]	**0,008	1,89[0,90-3,97]	0,08	2,81[1,08-7,32]	*0,03
AVC	2,00[1,09-3,69]	*0,02	2,21[0,67-7,23]	0,18	3,13[0,72-13,5]	0,12
Insuf. Cardíaca	0,74[0,36-1,51]	0,41	2,30[1,10-4,81]	*0,02	1,50[0,50-4,50]	0,46
Hipertensão	1,53[0,82-2,85]	0,18	1,83[0,80-4,22]	0,15	1,18[0,45-3,08]	0,73
Risco SAOS	0,96[0,50-1,83]	0,90	0,99[0,48-2,04]	0,99	1,11[0,40-3,05]	0,83
IDB-II (escore)	2,39[1,34-4,24]	**0,003	1,03[0,98-1,08]	0,16	1,09[1,03-1,15]	**0,002
ESE(escore)	1,03[0,97-1,10]	0,22	1,08[1,01-1,17]	*0,02	0,96[0,86-1,06]	0,46
ICC (escore)	1,41[1,22-1,62]	**0,000	1,29[1,07-1,55]	**0,006	1,71[1,32-2,21]	**0,000

Abreviações: Alb= albumina; Hb= hemoglobina; IMC= Índice de Massa Corporal; PTH= paratormônio; AVC= Acidente Vascular Cerebral; Insuf. Cardíaca= Insuficiência Cardíaca; eKt/V= Kt/V equilibrado - adequação de diálise; SAOS= Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; IDB-II= Inventário de Depressão de Beck segunda versão; ICC= Índice de Comorbidades de Charlson; ESE= Escala de Sonolência de Epworth; HR= Hazard ratio; **p<0,01 *p<0,05

Tabela 13- Avaliação tempo-dependente pela análise regressiva de Cox, considerando todos os pacientes em hemodiálise do estudo e agrupados por gênero

	Passo	Variáveis	Coefficiente β	Valor de P	Exp β
Todos	1	Idade	0,052	P<0,005	1,053
	2	Idade	0,047	P<0,005	1,048
		ICC	0,293	P<0,005	1,340
Feminino	1	ICC	0,531	P<0,005	1,701
Masculino	1	Idade	0,060	P<0,005	1,061
	2	Idade	0,066	P<0,005	1,069
		PTH < 150	1,219	P=0,004	3,384
	3	Idade	0,062	P<0,005	1,064
		PTH < 150	1,422	P=0,001	4,144
		Albumina	1,159	P=0,006	0,314
	4	Idade	0,065	P<0,005	1,067
		PTH < 150	1,426	P=0,001	4,163
		Albumina	1,173	P=0,007	0,309
		ESSE	0,080	P=0,037	1,083

Abreviações: ICC= Índice de Comorbidade de Charlson; ESE= Escala de Sonolência Epworth; PTH= paratormônio (pg/mL).

Obs: No modelo final, todas as variáveis com $p < 0,1$ à análise univariada foram incluídas no método de regressão *stepwise forward*.

5 DISCUSSÃO

O estudo atual envolvendo um número elevado de pacientes com DRT confirma que a SPI ocorre em aproximadamente um quarto dos pacientes em hemodiálise, observando-se uma prevalência de 21,5%, e esse achado é semelhante ao descrito nos grandes relatórios internacionais (WALKER *et al.*, 1995; WINKELMAN *et al.*, 1996; MARKOU *et al.*, 2006).

Estudos anteriores relatam uma prevalência de SPI em pacientes em HD variando entre 14% e 60% (HUI *et al.*, 2002; MUCSI *et al.*, 2005), com a maioria descrevendo uma prevalência entre 20% a 57% (WALKER *et al.*, 1995; WINKELMAN *et al.*, 1996). Na população geral, séries envolvendo grande número de indivíduos mostraram uma prevalência variando de 2-3% (PHILLIPS *et al.*, 2008) a 7% (RIJSMAN *et al.*, 2004a). A prevalência de SPI foi geralmente mais frequente em pacientes do sexo feminino (RIJSMAN *et al.*, 2004a) e em pessoas mais idosas (HENING *et al.*, 2007). Variações étnicas descritas e baixas taxas de prevalência têm sido observadas nos gregos (HADJIGEORGIOU *et al.*, 2007). Pacientes da Índia com DRT (BHOWMIK *et al.*, 2003) apresentam também baixa prevalência de SPI (4%). No presente estudo SPI foi mais freqüente no gênero feminino e relaciona-se com níveis reduzidos de hemoglobina. Anteriormente, resultados controversos foram relatados sobre a associação entre redução da hemoglobina e SPI na DRT. Trabalhos anteriores têm mostrado tanto a ausência (COLLADO-SEIDEL *et al.*, 1998) como a presença desta associação (TAKAKI *et al.*, 2003). A forma secundária mais importante de SPI é aquela associada com deficiência de ferro (com ou sem anemia) e que está presente em 1/3 dos pacientes com SPI (EKBOM, 1960; O'KEEFFE *et al.*, 1993). Ferro constitui um cofator essencial para a enzima tirosina hidroxilase necessária para a síntese de dopamina, e a corrente hipótese é que a patogênese da SPI envolve um distúrbio funcional da neurotransmissão nas áreas subcorticais do cérebro, provocado por deficiência regional de ferro ou por fatores genéticos ou ambos, resultando em diminuição da inibição do sistema cortical sensitivomotor e vertebral (particularmente durante o sono), (COTTER e O'KEEFFE, 2006). Na amostra examinada do presente estudo não foi observada associação de deficiência de ferro com SPI. Em geral esses pacientes submetem-se a repleção com sais de ferro por via parenteral, paralelamente ao uso de agentes estimulantes da eritropoese. Esses resultados

corroboram com a hipótese da existência de um fator intrínseco à condição urêmica na patogênese da forma secundária da SPI na uremia.

De forma importante e independente, a hipertensão associou-se com a SPI formas moderada/grave. Curiosamente, a pressão arterial sistólica e diastólica pré-diálise tenderam a ser maiores nos casos com SPI, enquanto pressão arterial diastólica pós-diálise foi significativamente menor nestes pacientes. Provavelmente, esses pacientes estão expostos à pressão de pulso aumentada, um reconhecido fator que aumenta a morbidade e mortalidade na DRT. Anteriormente, foi sugerido que a pressão arterial e o risco cardiovascular são comuns em pacientes com SPI e isso pode ser atribuído à presença de movimentos periódicos de extremidades (WALTERS e RYE, 2009). Em concordância com os dados ora apresentados, a razão de chance para o desenvolvimento da hipertensão ou DCV em pacientes com SPI foi descrita como acima de duas vezes (PENNESTRI *et al.*, 2007). Nesse âmbito pode-se supor que uma intervenção terapêutica para SPI venha a reduzir a variabilidade da frequência cardíaca e as alterações do sistema nervoso autônomo nestes pacientes (KUMAGAI *et al.*, 2008).

No presente estudo, apenas um número reduzido de indivíduos referiu sintomas antecedendo à diálise ou história familiar de SPI, indicando que esta é a forma secundária de SPI e não a considerada primária, do tipo geneticamente determinado.

Em concordância com relatos anteriores, foram observados pior qualidade do sono e sonolência diurna, nos casos com SPI (WINKELMANN *et al.*, 2000; RIJSMAN *et al.*, 2004a; MARKOU *et al.*, 2006). Sonolência excessiva diurna como foi avaliada neste trabalho (ESE), é muito utilizada no mundo todo, parece não receber influência de raça ou comorbidades (JOHNS, 1992), e é independente de sensações subjetivas de cansaço físico. Deve ser argumentado, contudo, que essa escala pode ser menos confiável em pacientes com doenças crônicas que interferem na vida cotidiana (BUYSSSE *et al.*, 2008). A sensibilidade e especificidade para distinguir hipersonolência em indivíduos normais usando esta escala foram estimadas em 93,5% e 100%, respectivamente, quando o ponto de corte de 10 é utilizado (JOHNS *et al.*, 2008).

Também de acordo com os dados ora apresentados, estudo anterior revelou uma associação entre SPI e escores mais elevados do ICC e má qualidade do sono (DE SANTO

et al., 2005). Uma associação entre o diabetes tipo 2 e SPI não foi observada nesses indivíduos em HD, o que corrobora com evidência prévia de que a DRT é um fator determinante para o surgimento da SPI (LOPES *et al.*, 2005).

Nesse estudo, neuropatia periférica diagnosticada em bases clínicas foi encontrada em 26,4% dos casos de SPI e isso é relativamente baixo, considerando que a prevalência de neuropatia periférica na DRT tem sido relatada em 74,6% (LOCKING-CUSOLITO *et al.*, 2005) e até em 91,6% dos indivíduos (HOJS-FABJAN e HOJS, 2006). Por outro lado, quando comparada à população em geral, a frequência de neuropatia periférica em indivíduos com SPI em HD foi elevada; segundo dados obtidos em amplo estudo, neuropatia periférica afeta aproximadamente 14% dos indivíduos de mais de 40 anos em geral (GREGG *et al.*, 2004). Em relato recente, SPI foi mais frequente em pacientes com neuropatia periférica (HATTAN *et al.*, 2009). Esses autores sugerem que os sintomas de SPI e neuropatia periférica podem ser similares e estar na gênese de uma confusão diagnóstica (HATTAN *et al.*, 2009). Estudos futuros podem ajudar a esclarecer este assunto ainda controverso.

Ao contrário do que se observa na população em geral, diferenças de idade nos pacientes com SPI não foram constatadas em pacientes com DRT. Na verdade, nesta série, os casos com SPI tendiam a ser mais jovens. Isso demonstra que os determinantes de SPI em HD são diferentes de outros grupos de indivíduos. Um estudo para avaliar características clínicas em pacientes com SPI associadas a uremia comparando com SPI idiopática sugeriu que o meio urêmico favorece um estado menos sensível à dopamina, e esta é a base para a manifestação do SPI e a pior resposta a agentes dopaminérgicos observada em pacientes com DRT (ENOMOTO *et al.*, 2008). Uma associação com nível de cálcio e de fósforo anormalmente elevados ou baixos (GIGLI *et al.*, 2004; KAWAUCHI *et al.*, 2006; COLLADO-SEIDEL *et al.*, 1998), altos níveis de PTH (SABBATINI *et al.*, 2002) e uma melhora dos sintomas após paratireoidectomia foram todos previamente relatados (LIM *et al.*, 2005). O papel do cálcio, fósforo e PTH na SPI ainda não foi totalmente esclarecido. A análise de uma série maior possivelmente ajudaria a elucidar este ponto.

Os dados atuais mostram que a SPI relacionou-se com a presença de hepatite. Na literatura a descrição da associação entre SPI e hepatopatia é escassa. Um estudo envolvendo 141 pacientes com doença hepática mostrou elevada prevalência de SPI (62%). Os fatores de risco identificados pelos autores foram doença renal, deficiência de ferro, neuropatia, uso de

fármaco considerado gatilho para antagonismo da dopamina, e / ou uso de álcool (FRANCO *et al.*, 2008).

No presente estudo os pacientes com SPI também estavam mais propensos à depressão pelo IDB-II e a maior risco de SAOS, avaliado pelo questionário de Berlim. Vários trabalhos abordando os distúrbios do sono em pacientes em HD foram desenhados para investigar a prevalência e a gravidade dos distúrbios do sono e identificar fatores associados (SABBATINI *et al.*, 2002; MERLINO *et al.*, 2006). Possivelmente as características demográficas e comorbidades são responsáveis pela prevalência variável de distúrbios do sono encontrados nos diferentes estudos (SABBATINI *et al.*, 2002; MERLINO *et al.*, 2006; PAI *et al.*, 2007). Neste ensaio, os sintomas depressivos e a má qualidade do sono foram frequentes em pacientes com DRT. Má qualidade do sono associou-se de forma independente aos sintomas depressivos, sugerindo que o tratamento dos sintomas depressivos pode modificar a qualidade do sono e, da mesma forma, medidas de higiene do sono podem vir a melhorar os sintomas depressivos (HSU *et al.*, 2008; SABBAGH *et al.*, 2008; ROUMELIOTI *et al.*, 2010). Deve-se ter em mente que em face da sua natureza subjetiva, qualidade do sono apresenta correlação com, mas não acuradamente são definidas por medidas em laboratório de sono (ARMITAGE *et al.*, 1997). Em estudos prévios, questionários de sono foram bastante utilizados em pacientes em HD, e no nosso trabalho consideramos também uma limitação do mesmo consiste no fato de que o sono foi avaliado apenas de forma subjetiva, embora atualmente se acredite que as medidas subjetivas, avaliam aspectos diferentes daqueles obtidos por medidas objetivas, tais como polissonografia e actigrafia (BUYSSE *et al.*, 2008).

No presente estudo observou-se também que os sintomas depressivos foram associados com insuficiência cardíaca, com alto risco para a SAOS, diabetes hipoalbuminemia, e ausência de uma atividade laboral. De acordo com nossos dados, os pacientes com insuficiência cardíaca devem ser investigados, considerando que já foi demonstrado que a depressão está associada a um pior prognóstico nestes casos (HEDAYATI, *et al.*, 2004). Quanto à associação encontrada entre sintomas depressivos e risco de SAOS pode-se argumentar que este resultado é esperado desde que a depressão está intimamente associada com distúrbios do sono (BORNIVELLI *et al.*, 2008). Vários resultados corroboram os achados entre depressão e distúrbios do sono (PARKER *et al.*, 2003). Esta associação foi demonstrada na população em geral através de um estudo envolvendo 51 pacientes com depressão e insônia, dos quais 39% tinham diagnóstico de SAOS através de polissonografia

(ONG *et al.*, 2009). No presente estudo, 14,5% (57/400) dos pacientes eram diabéticos e esta condição tem se destacado como um grupo de risco para depressão. Presença de diabetes foi um fator associado à depressão e pior qualidade de vida em um estudo recente (PARK *et al.*, 2010). Embora não tenhamos avaliado outros marcadores de inflamação, os dados atuais mostram baixos níveis de albumina e uma associação significativa com diabetes. Em estudos prévios sugeriu-se que a depressão em pacientes em hemodiálise é parte de uma síndrome de inflamação, desnutrição e doenças cardiovasculares com elevado risco de mortalidade (SIMIC - OGRIZOVIC *et al.*, 2009). Esse foi um estudo envolvendo 141 pacientes em diálise peritoneal, hemodiálise e tratamento conservador, a frequência de depressão foi maior no grupo HD do que em outras modalidades de tratamento. Outro estudo, os autores observaram que pacientes com depressão tinham níveis mais baixos de hemoglobina, menores níveis de albumina e elevados níveis de ferritina e PCR quando comparados aos pacientes sem depressão (KALENDER *et al.*, 2007). Uma hipótese que explica esses resultados seria a ocorrência concomitante de déficit nutricional ou simplesmente doença avançada. Além disso, um mecanismo desconhecido, tal como inflamação, pode explicar a ligação entre depressão e hipoalbuminemia (HUANG e LEE, 2007; IBRAHIM e SALAMONY, 2008). As citocinas pró-inflamatórias interagem com muitos domínios fisiopatológicos envolvidos com depressão, incluindo o metabolismo dos neurotransmissores e função neuroendócrina. (RAISON *et al.*, 2006). O estresse, considerado um fator que pode precipitar a depressão, também pode promover respostas inflamatórias através dos efeitos sobre as vias do sistema nervoso simpático e parassimpático. Finalmente, a depressão pode ser resultado da resposta adaptativa do comportamento conferida por genes que promovem a inflamação. Portanto, sugere-se que a relação entre depressão e inflamação segue uma orientação bidirecional (RAISON *et al.*, 2006). De acordo com relatos prévios a hipoalbuminemia se sobressaiu neste estudo como fator associado à má qualidade do sono, depressão e maior grau de comorbidades. A associação aqui relatada entre a ausência de uma atividade laborativa e depressão é de esperar, dado que muitos destes pacientes são privados de uma vida completamente independente. Outra limitação do estudo é que os sintomas somáticos relatados por uma paciente, cronicamente doentes podem ser confundidos com sintomas depressivos (HEDAYATI *et al.*, 2004). Vale ressaltar que para o diagnóstico de depressão, o padrão-ouro é uma entrevista estruturada baseada no DSM-IV (KIMMEL *et al.*, 1993). Além disso, as medidas objetivas do sono não foram obtidas no presente estudo.

A qualidade do sono foi avaliada pelo IQSP, um questionário amplamente utilizado para avaliar a qualidade do sono. Os questionários para identificar sintomas depressivos são uma boa ferramenta para a triagem, seguida da realização de uma entrevista estruturada para confirmar a presença de uma doença como a depressão maior, antes de considerar as opções de tratamento. Está bem estabelecido que os questionários auto-aplicáveis, como o IDB e outros instrumentos de triagem não devem ser usadas para diagnosticar a depressão em pacientes em HD crônica (HEDAYATI *et al.*, 2006; WATNICK *et al.*, 2005). Na verdade, essas escalas são adequadas para a triagem e para identificar pacientes com alto risco para a depressão com a facilidade e velocidade como eles são aplicados. As queixas de sintomas de anorexia, mal-estar, e distúrbios do sono, que não pode ser atribuídas de forma inequívoca a um episódio de transtorno depressivo maior são comuns em pacientes com uremia. Os sintomas somáticos, no entanto, para um paciente com doenças crônicas podem ser diagnósticos de sintomas depressivos (HEDAYATI *et al.*, 2004). Existe uma vasta literatura sobre a identificação de sintomas depressivos em pacientes em diálise por meio de questionários auto-administrados como o IDB (CRAVEN *et al.*, 1988; KIMMEL *et al.*, 2000; WALTERS *et al.*, 2002.; WATNICK *et al.*, 2003.; HEDAYATI *et al.*, 2006; FINKELSTEIN *et al.*, 2008). Parece também que existem poucos estudos utilizando os critérios padrão para o diagnóstico psiquiátrico de depressão clínica em pacientes com DRC (HEDAYATI e FINKELSTEIN, 2009). Este fato torna-se muito relevante em face da alta demanda, na prática nefrológica para diagnosticar e tratar as comorbidades em pacientes com DRC desde os estágios iniciais e agravando-se durante a progressão para DRT. Recentes estudos têm validado o IDB-II para rastrear depressão em pacientes em HD, utilizando-se resultados muito superiores aos praticados com a população em geral. Acredita-se que um maior nível de corte entre 14 e 16 de Depressão de Beck, confere maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico psiquiátrico de depressão nesses pacientes (CRAVEN *et al.*, 1988, COHEN *et al.*, 2007). Chilcot *et al.* demonstraram que em pacientes de HD, o IDB--II cujo plano de corte foi ≥ 16 guardou consistência com o diagnóstico de depressão pelo método padrão ouro, a entrevista estruturada do DSM-IV, cuja sensibilidade foi de 88,9% e especificidade de 87,1% (CHILCOT *et al.*, 2008a). Neste estudo, foi adotado um plano de corte de 16 e não foi realizada entrevista estruturada baseada no DSM-IV (KIMMEL *et al.*, 1993).

Com base nesses achados, pode-se sugerir que tais características clínicas e sociais possam ser utilizadas como sinais de alerta para o rastreio de depressão em pacientes em HD.

No ensaio sob relatório, má qualidade do sono (IQSP > 5) foi observada em 56,8% dos pacientes e associou-se a depressão e comorbidades, como diabetes e insuficiência cardíaca. Em concordância com outros resultados, a idade e a depressão foram os principais fatores de risco para os frequentes distúrbios do sono, ocorrendo nos pacientes diabéticos em HD (HAN *et al.*, 2002).

Em outro estudo recente, envolvendo 164 pacientes em HD, 74,4% dos casos obtiveram escores de IQSP > 5 (PAI *et al.*, 2007). Essa alta prevalência pode ser explicada pela maior frequência de pacientes com idade mais avançada e diabetes naquele estudo ($57,9 \pm 11,8$ anos *versus* $51,6 \pm 15,5$ anos e 46,3% *versus* 17%, respectivamente, em comparação com este). Neste ensaio, insuficiência cardíaca, além da idade avançada foi fator independente associado a má qualidade do sono (IQSP > 5), reforçando que comorbidades são importantes determinantes dos distúrbios do sono em pacientes em diálise. Deve ser notado o fato de que a sonolência excessiva diurna, encontrada em um quarto da casuística deste trabalho esteja relacionada ao crescimento da morbidade da doença cardiovascular e mortalidade (REDEKER e STEIN, 2006; REDEKER, 2008). Neste estudo, sonolência excessiva diurna associou-se a doença cardíaca, anemia e SAOS. Outros transtornos do sono, como a SPI e/ou má qualidade do sono, podem causar excessiva sonolência diurna (AL-JAHDALI *et al.*, 2009).

Trinta por cento dos pacientes (N = 120) preencheram os critérios para alto risco de SAOS pelo questionário de Berlim. Pacientes com risco de SAOS apresentaram mais sonolência (ESE, $p = 0,03$), sobrepeso / obesidade (IMC, $p = 0,001$) e hipertensão (82,5% *vs* 60,7%, $p < 0,005$). Ganho de peso interdialítico correlacionou-se aos escores de ESE ($r = 0,106$, $p = 0,03$), mas não foi diferente entre os casos com e sem risco aumentado para SAOS (Questionário de Berlim, $p = 0,09$). Nos pacientes em HD, há um aumento progressivo da pressão arterial e uma tendência à perda da queda noturna da pressão arterial, à medida que progride o período interdialítico, mesmo sem associação com o ganho de peso interdialítico. No trabalho referido, entretanto, o autor quantificou ganho de peso interdialítico nos valores absolutos, ou seja, não corrigiu para o peso seco presumido (SANTOS *et al.*, 2003). Em outro

estudo que avaliou risco de SAOS em 270 pacientes em hemodiálise mensurada pelo questionário de Flemon, mostrou-se que o gênero masculino (OR=5,13, $p < 0,001$), obesidade (IMC > 30 , OR = 7,58, $p < 0,01$) e ganho de peso interdialítico (OR = 1,72, $p < 0,004$) foram fatores de risco independentes para SAOS (ARGEKAR *et al.*, 2007). O papel do ganho de peso interdialítico em distúrbios do sono, independentemente de hipertensão arterial, estado nutricional e função cardíaca, permanece por ser mais bem estudado.

Dos 400 pacientes do estudo 13,5% (N=54) foram a óbito durante os dois anos de seguimento, atingindo 13% das mulheres (N=20) e 14 % dos homens (N=34). Na segunda fase do estudo, 51,8 % dos óbitos (N=28) foram atribuídos a doenças cardiovasculares. Embora ocorra um declínio na mortalidade por causas cardiovasculares na população em geral, uma tendência similar não tem sido observada em pacientes em diálise. Causas cardiovasculares ainda representam 50% das mortes em diálise (USRDS 2010).

A patogênese da DCV nessa população é complexa. Recentemente, atribuiu-se a fatores de risco não tradicionais, tais como inflamação e desnutrição, um papel na progressão da aterosclerose em pacientes com doença renal terminal. Outros fatores previamente relatados em associação com aumento da mortalidade em DRT são níveis mais baixos de hemoglobina (FORT *et al.*, 2010), os sintomas depressivos (RIEZEBOS *et al.*, 2010) e aumento dos níveis de paratormônio (DUKKIPATI *et al.*, 2010).

Os fatores de risco tradicionais para doença arterial coronariana afetam as mulheres e os homens, contudo parece plausível que alguns fatores possam desempenhar um papel maior no desenvolvimento de doenças cardíacas em mulheres com impacto na sua mortalidade. Neste estudo, modelos de regressão univariada e multivariada de Cox foram aplicadas para identificar os fatores associados com mortalidade geral, e a mortalidade de acordo com o gênero. Os resultados mostraram que sintomas depressivos associaram-se a maior mortalidade em dois anos nas mulheres (HR 1,09; 95% IC: 1,03-1,15, $p = 0,002$). Tem sido mostrado que a depressão é duas vezes mais comum nas mulheres, tanto na população geral quanto em pacientes em diálise, e aumenta o risco de doença cardíaca em duas a três vezes. Depressão é um problema comum nos pacientes em diálise e, como já comentado, associa-se a inflamação e malnutrição, podendo ser considerada um fator preditivo de doença cardiovascular (KO *et al.*, 2010). Em vários estudos, depressão é associada com menor sobrevida em pacientes em HD (KIMMEL *et al.*, 1993; RIEZEBOS *et al.*, 2010). Pesquisa

recente com pacientes deprimidos diagnosticados por entrevista estruturada utilizando o DMS-IV demonstra que depressão representa um fator de risco para mau prognóstico. Nos pacientes com depressão, a probabilidade de hospitalizações e óbito foi duas vezes maior do que naqueles sem depressão (HEDAYATI *et al.*, 2008). Pela análise de Kaplan-Meier, no estudo referido, a sobrevida nos pacientes diabéticos do gênero feminino foi significativamente menor em comparação com o grupo dos homens. Está bem estabelecido que a taxa de sobrevida de diabéticos em estágio terminal da doença renal crônica permanece a mais baixa entre todos os diagnósticos primários, provavelmente em razão de maior prevalência de doenças cardiovasculares associadas ao diabetes. Neste estudo, observou-se associação entre o aumento das comorbidades e mortalidade em mulheres (HR 1,71; IC 95%, 1.32-2.21, $p < 0,0001$), e em homens (HR 1,29; IC 95%, 1.07-1.55, $p = 0,006$). A probabilidade de morte associada ao índice de comorbidades permaneceu independente após ajuste para idade (HR). Outro estudo recente, que incluiu pacientes em diálise peritoneal, diabetes por si só não foi um fator de risco para a mortalidade em mulheres. Em vez disso, a maior taxa de mortalidade em pacientes diabéticos em diálise peritoneal, em especial entre pacientes do sexo feminino, foi principalmente atribuível à morbidade concomitante como doenças cardiovasculares e carência energético-protéica (CHUNG *et al.*, 2010).

Os fatores associados à mortalidade nos homens foram hipoalbuminemia, anemia, média de idade mais alta e níveis mais baixos de PTH. Considerando todos os pacientes 92% destes faziam uso de agentes estimulantes da eritropoese, e anemia foi associada com mortalidade apenas nos pacientes do gênero masculino. Os resultados de melhor sobrevida foram observados em pacientes de diálise com agentes estimuladores de eritropoese (AEE), em qualquer dose, enquanto que entre aqueles que receberam um AEE, a exigência de uma dose maior de AEE foi um marcador para risco de óbito, um efeito que pode estar relacionado à associação entre o índice de resposta ao AEE (a média da dose de AEE dividida pela média de hemoglobina em cada 3 meses) e o complexo desnutrição-inflamação (REGIDOR *et al.*, 2006). Níveis de hemoglobina abaixo de 11g/dL foram descritos em associação com a redução da qualidade de vida e aumento na morbimortalidade cardiovascular (LOCATELLI *et al.*, 2004; e KALANTAR-ZADEH, 2009b; CUEVAS *et al.*, 2010). Um estudo retrospectivo recente envolvendo 58.058 pacientes com DRT em hemodiálise demonstrou uma relação inversa disposta em J entre níveis de hemoglobina e morbimortalidade, onde os níveis de Hb entre 11.5 e 13 g/dL foram associados com mais baixo risco de mortalidade (REGIDOR *et al.*, 2006). Os dados aqui apresentados confirmam que sonolência diurna

associou-se a mortalidade em homens e foi independente de presença de SAOS. Estudo anterior mostra que sonolência diurna associou-se a mortalidade (BENZ *et al.*, 2000). Os efeitos diretos da encefalopatia urêmica e de citocinas com possíveis ações sobre o sono têm sido sugeridos como causa da sonolência diurna na DRT. Outros transtornos do sono tais como SPI e má qualidade do sono, podem aumentar a sonolência diurna por prejudicar a eficiência do sono noturno (MERLINO *et al.*, 2008).

A associação de albuminemia com mortalidade foi estritamente linear e decrescente como demonstrada em um estudo longitudinal através de uma análise de todas as causas de mortalidade e sua associação com concentrações contínuas de albumina sérica, mesmo quando os valores de albumina sérica se encontravam nos limites da normalidade ou acima destes, ajustada para vários fatores em que a associação foi evidenciada (KOVESDY *et al.*, 2009b). Subnutrição e hipoalbuminemia, características de síndrome de desnutrição, associaram-se com doença adinâmica, a qual representa um estado grave de osteodistrofia renal caracterizada por níveis baixos de PTH, perda da atividade das células ósseas e baixo remanejamento ósseo (SHERRARD *et al.*, 1993) que acomete principalmente idosos e diabéticos. Esta síndrome associa-se a um aumento de risco de fratura e maior risco de complicações cardiovasculares, como a rigidez aórtica e calcificação arterial (LONDON *et al.*, 2008). Por conseguinte, é provável que os baixos níveis de PTH em pacientes com síndrome inflamatória associada com desnutrição representem um processo de doença subjacente, com PTH baixo, possivelmente refletindo uma secreção diminuída em decorrência da carência energético-protéica. O potencial impacto da síndrome MIA que compreende a agregação de condições mórbidas envolvendo malnutrição, inflamação, e aterosclerose sobre o metabolismo ósseo pode ser apoiado por evidências experimentais adicionais. Estudo *in vitro* mostra que inflamação suprime o PTH (CARLSTEDT *et al.*, 1999; NIELSEN *et al.*, 1997). Estudo observacional recente, envolvendo 748 pacientes em hemodiálise seguidos por cinco anos, mostrou que PTH baixo associou-se com marcadores de déficit energético-protéico e inflamação. PTH moderadamente baixo em 100-150 pg/mL foi associado com maior sobrevida quando comparados aos outros níveis séricos de PTH, observando-se uma taxa de risco de morte (OR=0,52, IC 95%, 0,29-0,92, $p < 0,001$) em relação ao PTH de 300-600 pg/mL (DUKKIPATI *et al.*, 2010). As alterações do distúrbio mineral e sua relação com mortalidade em indivíduos com insuficiência renal crônica foram objeto de um estudo de revisão (COVIC *et al.*, 2009), e os autores concluíram que limitações sérias ocorreram na metodologia, e, apesar da enorme heterogeneidade entre os estudos, uma

significativa mortalidade foi observada associada ao distúrbio do metabolismo mineral nos pacientes em diálise. Enquanto alguns estudos indicam haver maior risco de morte com PTH elevado (BLOCK *et al.*, 2004; YOUNG *et al.*, 2005 MELAMED *et al.*, 2008; TENTORI *et al.*, 2008), outros não descrevem tal associação (NOORDZIJ *et al.*, 2005) e outros relatam maior mortalidade naqueles com PTH baixo (AVRAM *et al.*, 1996; 2001; GUH *et al.*, 2002). Os dados atuais estão em acordo com as evidências de que o PTH baixo associa-se a maior mortalidade e esse achado vem também contribuir para acentuar a controvérsia em relação aos níveis de PTH e mortalidade.

Pelos resultados do atual estudo os fatores associados à mortalidade podem apresentar particularidades em relação ao gênero e devem ser levados em consideração. Essa evidência pode ser de grande utilidade quando se avalia o impacto sobre a mortalidade nesses pacientes após intervenções terapêuticas.

6 CONCLUSÕES

O atual estudo evidencia a importância das alterações do sono e depressão no contexto do elevado risco de morbimortalidade. As demandas para tratar comorbidades e outros fatores de risco nesses indivíduos são muito elevadas, e parece bastante útil reforçar a evidência de que o gênero feminino, envelhecimento, diabetes, insuficiência cardíaca e hipoalbuminemia devem ser rastreadas para depressão tendo em vista o possível benefício com o tratamento adequado. A SPI revelou-se de grande importância nesse estudo pela sua associação nas formas moderada/grave com hipertensão arterial um importante fator de risco de DCV. A Síndrome das Pernas Inquietas pode ser facilmente diagnosticada por meio apenas do exame clínico e seu tratamento pode acarretar impacto na melhora da qualidade do sono e dos sintomas depressivos. Sonolência excessiva diurna associada com doença cerebrovascular e anemia instiga a possibilidade de que a correção da anemia pode melhorar a sonolência um conhecido fator de risco para DCV e mortalidade. A má qualidade do sono é muito comum nos indivíduos em tratamento hemodialítico e associa-se de forma independente com insuficiência cardíaca e idade, ambos considerados fatores envolvidos com de má qualidade de vida e mortalidade. Estudos observando o impacto do tratamento da insônia na mortalidade e na qualidade de vida nesses pacientes são necessários.

Embora sugerido por alguns autores o turno de diálise nessa grande amostra utilizando a diálise convencional não parece afetar nem a qualidade do sono, nem os sintomas depressivos, ou risco elevado de SAOS, a gravidade das comorbidades associadas, a sonolência excessiva diurna e a SPI. Esta evidência pode facilitar a alocação dos indivíduos indiferentemente nos diferentes turnos de diálise de acordo com a conveniência pessoal ou familiar e/ou disponibilidade da unidade de tratamento sem agravo para o seu estado de saúde.

Os fatores que influenciaram a mortalidade foram diferentes entre homens e mulheres e essa diferença pode ser importante e parece merecer ser explorada ante a elevada mortalidade descrita nos pacientes em hemodiálise.

O presente estudo apresenta limitações decorrentes da utilização de questionários para diagnosticar depressão inferida a partir da intensidade dos sintomas depressivos, e não utilização de ferramentas que avaliam objetivamente as alterações do sono em alguns aspectos estudados.

7 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O estudo SD - HEMOFOR avaliou aspectos relacionados ao sono, sintomas depressivos e morbimortalidade em 400 pacientes em hemodiálise. Esse trabalho contribui para aprofundar o conhecimento sobre as características dos transtornos do sono mais frequentes e as condições clínicas e demográficas associadas nos indivíduos em tratamento hemodialítico. A importância do diagnóstico dos sintomas depressivos e sua relação com as alterações do sono foram investigadas. E esse estudo mostra que as alterações do sono e os sintomas depressivos são comuns, merecendo ser diagnosticados e tratados nos pacientes em hemodiálise. Depressão constitui um problema importante na DRT que não parece ter sido suficientemente abordado. Indícios de depressão podem ser observados a partir de características facilmente identificáveis nesses pacientes e esses fatores constituem sinais de alarme para rastrear e tratar depressão. Possivelmente o tratamento da depressão poderá reduzir a mortalidade, notadamente nas mulheres, e estudos com intervenção terapêutica precisam ser realizados. Em relação à mortalidade na população em diálise, os sintomas depressivos revelaram-se de enorme importância, ao lado de outras alterações, tais como comorbidades, alterações metabólicas e envelhecimento da população. Esse aspecto ganha importância nos dias atuais em face do crescente aumento no número de indivíduos idosos e diabéticos iniciando tratamento dialítico. Observa-se a falta de uma adequada valorização dos sintomas depressivos nos pacientes em HD, o que frequentemente impede o diagnóstico e como consequência o seu tratamento específico.

Os resultados deste trabalho mostram ainda aspectos fundamentais sobre a SPI e alerta para a importância de se elaborar ações intervencionistas apropriadas no seu tratamento. Essa síndrome deve ser identificada nos pacientes em diálise e o tratamento da mesma pode vir a melhorar a qualidade do sono e ter impacto na DCV. Mais uma vez, neste estudo foi levantada a questão da importância da hipoalbuminemia no contexto da depressão e da má qualidade do sono como condições possivelmente associadas. O papel importante da depressão e distúrbios do sono sobre os riscos adicionais para a morbimortalidade tornam necessários o enfoque adequado dessas condições e exige uma atitude de alerta sobre a relevância destes sintomas por parte dos profissionais envolvidos no tratamento dos pacientes sob diálise.

Esse estudo foi importante também para consolidar uma linha de pesquisa relacionada a doenças renais e transtornos do sono na Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará.

REFERÊNCIAS

AFSAR, B.; AKMAN, B. Depression and nonadherence are closely related in dialysis patients. **Kidney Int.**, v. 76, p. 679-680, 2009.

AGUILERA, A.; SÁNCHEZ-TOMERO, J. A.; RUIZ-CARAVACA, M. L.; ALVAREZ, V.; Del PESO, G.; HERRANZ, A.; CUESTA, M. V.; CASTRO, M. J.; SELGAS, R. Malnutrition – inflammation syndrome is associated with endothelial dysfunction in peritoneal dialysis patients. **Adv. Perit. Dial.**, v. 19, p. 240-245, 2003.

AKDAG, I.; YILMAZ, Y.; KAVECIOHLU, S.; BOLCA, N.; ERCAN, I.; ERSOY, A.; GULLULU, M. Clinical value of the malnutrition-inflammation-atherosclerosis syndrome for long-term prediction of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal. **Nephron Clin. Pract.**, v. 108, n.2, p. c99-c105, 2008.

AL-JAHDALI, H. H.; AL-QADHI, W. A.; KHOGEER, H. A.; AL-HEJAILI, F. F.; AL-GHAMDI, S. M.; AL SAYYARI, A. A. Restless legs syndrome in patients on dialysis. **Saudi J. Kidney Dis. Transpl.**, v. 20, n. 3, p. 378-385, May 2009.

ALLEN, R. P.; PICCHIETTI, D.; HENING, W. A.; TRENKWALDER, C.; WALTERS, A. S.; MONTPLAISI, J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. **Sleep Med.**, v. 4, p. 101–119, 2003.

ALMEIDA, A. M.; MELEIRO, A. M. A. S. Depressão e insuficiência renal crônica: uma revisão. **J. Bras. Nefrol.**, v. 22, n. 1, p. 192-200, 2000.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.

ARAM, V.; CHOBANIAN, G. L.; BAKRIS, H. R.; BLACK, W. C.; CUSHMAN, L. A.; GREEN, J. L. *et al.* Detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. **Hypertension**, v. 42, p.1206-1252, 2003.

ARGEKAR, P.; GRIFFIN, V.; LITAKER, D.; RAHMAN, M. Sleep apnea in hemodialysis patients: risk factors and effect on survival. **Hemodial. Int.** v. 11, p. 435–441, 2007.

ARMITAGE, R.; TRIVEDI, M.; HOFFMANN, R.; RUSH, A. J. Relationship between objective and subjective sleep measures in depressed patients and healthy controls. **Depress. Anxiety**, v. 5, p. 97-102, 1997.

ASSOCIATION of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep heart health study. **JAMA**, v. 283, p. 1829-1836, 2000.

AVRAM, M. M.; MITTMAN, N.; MYINT, M. M.; FEIN, P. Importance of low serum intact parathyroid hormone as a predictor of mortality in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: 14 years of prospective observation. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 38, n. 6, p. 1351-1357, Dec. 2001.

AVRAM, M. M.; SREEDHARA, R.; AVRAM, D. K.; MUCHNICK, R. A.; FEIN, P. Enrollment Parathyroid hormone level is a new marker of survival in hemodialysis and peritoneal dialysis therapy for uremia. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 28, n. 6, p. 924-930, 1996.

BASTOS, J. P.; SOUSA, R. B.; NEPOMUCENO, L. A.; GUTIÉRREZ, A. O.; BRUIN, P. F. C.; ARAUJO, M. L. L. B.; BRUIN, V. M. S. Sleep disturbances in patients on maintenance hemodialysis: role of dialysis shift. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 53, p. 492-496, 2007.

BAUSMER, U.; GOUVERIS, H.; SELIVANOVA, O.; GOEPEL, B.; MANN, W. Correlation of the Epworth Sleepiness Scale with respiratory sleep parameters in patients with sleep-related breathing disorders and upper airway pathology. **Eur. Arch. Otorhinolaryngol.**, v. 267, n. 10, p. 1645-1648, Oct. 2010.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; BROWN, G. K. **Manual for the Beck Depression Inventory – II**. San Antonio, TX: Psychological Corporation, 1996.

BECK, A. T.; STEER, R. A.; GARBIN, M. G. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty five years of evaluation. **Clin. Psychol. Rev.**, v. 8, p. 77-100, 1988.

BECK, A. T.; WARD, C. H.; MENDELSON, M.; MOCK, J.; ERBAUGH, J. An inventory for measuring depression. **Arch. Gen. Psychiatry**, v. 4, p. 561-571, 1961.

BENZ, R. L.; PRESSMAN, M. R.; HOVICK, E. T.; PETERSON, D. D. Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 35, n. 6, p. 1052-1060, June 2000.

BHOWMIC, D.; BHATIA, M.; GUPTA, S.; AGARWAL, S. K.; TIWARI, S. C. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. **Sleep Med.**, v. 4, n. 2, p. 143-146, 2003.

BILGIC, A.; AKGUL, A.; SEZER, S.; ARAT, Z.; ZDEMIR, F. N.; HABERAL, M. Nutritional status and depression, sleep disorder, and quality of life in hemodialysis patients. **J. Ren. Nutr.**, v. 17, n. 6, p. 381-388, 2007.

BLOCK, G. A.; KLASSEN, P. S.; LAZARUS, J. M.; OFSTHUN, N.; LOWRIE, E. G.; CHERTOW, G. M. Mineral Metabolism, Mortality, and Morbidity in Maintenance Hemodialysis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 15, p. 2208-2218, 2004.

BORNIVELLI C, A. P.; GIANNIKOURIS, I.; ARVANITIS, A.; CHOUSTOULAKIS, I.; GEORGOPOULOU, K.; KARVOUNIARIS, N.; ZERVOS, A. Relation between insomnia mood disorders and clinical and biochemical parameters in patients undergoing chronic hemodialysis. **J. Nephrol.**, v. 21, Suppl. 13, p. S78-83, 2008.

BOSSOLA, M.; TAZZA, L.; GIUNGI, S.; ROSA, F.; LUCIANI, G. Artificial nutritional support in chronic hemodialysis patients: a narrative review. **J. Ren. Nutr.**, v. 20, n. 4, p. 213-223, 2010.

BOSTON, MASS. The criteria committee of the new york heart association. Nomenclature and Criteria for Diagnosis of Diseases of the Heart and Great Vessels. 9th ed.: Little, Brown & Co; p. 253-256, 1994.

BOULWARE, L. E.; LIU, Y.; FINK, N. E.; CORESH, J.; FORD, D. E.; KLAG, M. J.; POWE, N. R. Temporal relation among depression symptoms, cardiovascular disease events, and mortality in end-stage renal disease: Contribution of reverse causality. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 1, p. 496-504, 2006.

BUYSSE, D. J.; HALL, M. L.; STROLLO, P. J.; KAMARCK, T. W.; OWENS, J.; LEE, L.; REIS, S. E.; MATTHEWS, K. A. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysonographic measures in a community sample. **J. Clin. Sleep Med.**, v. 4, n. 6, p. 563-571, 2008.

BUYSSE, D. J.; REYNOLDS, C. F.; MONK, T. H.; BERMAN, S. R.; KUPFER, D. J. The pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res.**, v. 28, p. 193-213, 1989.

CARDENAS, D. D.; KUTNER, N. G. The problem of fatigue in dialysis patients. **Nephron**, v.30, n. 4, p.336-340, 1982.

CARLSTEDT, E.; RIDEFELT, P.; LIND, L.; RASTAD, J. Interleukin-6 Induced Suppression of Bovine Parathyroid Hormone Secretion. **Biosci. Rep.**, v. 19, p. 35-42, 1999.

CHARLSON, M. E.; POMPEI, P.; ALES, K. L.; MACKENZIE, C. R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. **J. Chronic Dis.**, v. 40, p. 373–383, 1987.

CHILCOT, J.; WELLSTED, D.; FARRINGTON, K. Screening for depression while patients dialyse: an evaluation. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 23, n. 8, p. 2653-2659, Aug. 2008a.

CHILCOT, J.; WELLSTED, D.; DA SILVA-GANE, M.; FARRINGTON, K. Depression on Dialysis. **Nephron Clin. Pract.**, v. 108, p. c256–c264, 2008b.

CHUNG, S. H.; HAN, D. C.; NOH, H.; JEON, J. S.; KWON, S. H.; LINDHOLM, B.; LEE, H. B. Risk factors for mortality in diabetic peritoneal dialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v.25, p. 3742-3748, 2010.

CLEMENS, S.; RYE, D.; HOCHMAN, S. Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective. **Neurology**, v. 67, p. 125-130, 2006.

COHEN, L. M.; GERMAIN, M. J .The psychiatric landscape of withdrawal. **Semin. Dial.**, v.18, p. 147–153, 2005.

COHEN, S. D.; NORRIS, L.; ACQUAVIVA, K.; PETERSON, R. A.; KIMMEL, P. L. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 2, p.1332-1342, 2007.

COLLADO-SEIDEL, V.; KAZENWADEL, J.; WETTER, T. C.; KOHNEN, R.; WINKELMAN, J.; SELZER, R.; OERTEL, W. H.; TRENKWALDER, C. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. **Neurology**, v. 52, n. 2, p. 285-290, 1999.

COLLADO-SEIDEL, V.; KOHNEN, R.; SAMTLEBEN, W.; HILLEBRAND, G.; OERTEL, W.; TRENKWALDER, C. Clinical and Biochemical Findings in Uremic Patients With and Without Restless Legs Syndrome. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 31, p. 324-328, 1998.

CORMICAN, L. J.; WILLIAMS, A. Sleep disordered breathing and its treatment in congestive heart failure. **Heart**, v. 91, p. 1265–1270, 2005.

COTTER,P.E.; O'KEEFFE,S.T. Restless leg syndrome: is it a real problem? **Ther.Clin.Risk Manag.**, v .2, n.4, p. 465 475, 2006:

COVIC, A.; GUSBETH-TATOMIR, P.; GOLDSMITH, D. J. The challenge of cardiovascular risk factors in end-stage renal disease. **J. Nephrol.**, v. 16, p. 476–486, 2003.

COVIC, A.; KOTHAWALA, P.; BERNAL, M.; ROBBINS, S.; CHALIAN, A.; GOLDSMITH, D. Systematic review of the evidence underlying the association between mineral metabolism disturbances and risk of all-cause mortality, cardiovascular mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 24, p. 1506–1523, 2009.

CRAVEN, J. L.; LITTLEFIELD, C.; RODIN, G. M.; MURRAY, M. The End Stage Renal Disease Severity Index (ESRD-SI). **Psychol. Med.**, v. 21, p. 237-243, 1991.

CRAVEN, J. L.; RODIN, G. M.; LITTLEFIELD, C. The BDI as a screening device for major depression in renal dialysis patients. **Int. J. Psychiatry Med.**, v. 18, p. 365-374, 1988.

CUEVAS, X.; GARCIA, F.; PEREZ-GARCIA, R.; LLADOS, F.; LOZANO, J.; MARTIN-MALO, J. Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 25, n. 8, p. 2702-2710, 2010.

DAUGIRDAS, J. T.; DEPNER, T. A.; GREENE, T.; KUHLMANN, M. K.; LEVIN, N. W.; CHERTOW, G. M.; ROCCO, M. V. Surface-area-normalized (SAN) adjustment to Kt/V and weekly standard Kt/V. In: DAUGIRDAS, J. T.; BLAKE, P. B.; ING, T. S. (Ed.). **Handbook of dialysis**. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2007. Appendix A.

DAWSON, D. A.; GRANT, B. F.; LI, T. K. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. **Alcohol Clin. Exp. Res.**, v. 29, p. 902-908, 2005.

DE GROOT, V.; BECKERMAN, H.; LANKHOST, G.J.; BOUTER, L.M. How to measure comorbidity: a critical review of available methods. **J. Clin. Epidemiol.**, v. 56, p. 221-229, 2003.

DE MUTSERT, R.; GROOTENDORST, D. C.; INDEMANS, F.; BOESCHOTEN, E. W.; KREDIET, R. T.; DEKKER, F. W. Association between serum albumin and mortality in dialysis patients in partly explained by inflammation, and not by malnutrition. **J. Ren. Nutr.**, v. 19, p. 127- 135, 2009.

DE SANTO, R. M.; LUCIDI, F.; VIOLANI, C.; DI IORIO, B. R. Sleep disorders in hemodialyzed patients—the role of comorbidities. **Int. J. Artif. Organs**, v. 28, p. 557–565, 2005.

DIALYSIS Outcomes Quality Initiative Guidelines. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. I. Adult guidelines A. Maintenance dialysis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 35, Suppl. 2, p. S19, 2000.

DOI, Y.; INOUE, Y.; MINOWA, M.; UCHIYAMA, M.; OKAWA, M. Periodic leg movements during sleep in Japanese community-dwelling adults based on the assessments of their bed partners. **J. Epidemiol.**, v. 13, p. 259–265, 2003.

DUARTE, P. S.; MIYAZAKI, M. C.; BLAY, S. L.; SESSO, R. Cognitive-behavioral group therapy is an effective treatment for major depression in hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v. 76, p. 414-421, 2009.

DUKKIPATI, R.; KOVESDY, C. P.; COLMAN, S.; BUDOFF, M. J.; NISSENSON, A. R.; SPRAQUE, S. M.; KOPPLE, J. D.; KALANTAR-ZADEH, K. Association of Relatively Low Serum Parathyroid Hormone With Malnutrition-Inflammation Complex and Survival in Maintenance Hemodialysis Patients. **J. Ren. Nutr.**, v. 20, n. 4, p. 243-254, 2010.

ENOMOTO, M.; INOUE, Y.; NAMBA, K.; MUNEZAWA, T.; MATSUURA, M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. **Mov. Disord.**, v. 23, n. 6, p. 811-816, 2008.

ERYILMAZ, M. M.; OZDEMIR, C.; YURTMAN, F.; CILLI, A.; KARAMAN, T. Quality of sleep and quality of life in renal transplantation patients. **Transplant Proc.**, v. 37, n. 5, p. 2072-76, 2005.

EUROPEAN SOCIETY OF HYPERTENSION; EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY. Guidelines for the management of arterial hypertension. **J. Hypertens.**, v. 21, p. 1011–1053, 2003.

FINKELSTEIN, F. O.; FINKELSTEIN, S. H. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 15, p. 1911-1913, 2000.

FINKELSTEIN, F. O.; WUERTH, D.; TROIDLE, L. K.; FINKELSTEIN, S. H. Depression and end-stage renal disease: A therapeutic challenge. **Kidney Int.**, v. 74, p. 843-845, 2008.

FORT, J.; CUEVAS, X.; GARCÍA, F.; PÉREZ-GARCÍA, R.; LLADÓS, F.; LOZANO, J.; MARTÍN-MALO, A. Answer study. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 25, n. 8, p. 2702-2710, Aug. 2010.

FRANCO, R. A.; ASHWATHNARAYAN, R.; DESHPANDEE, A.; KNOX, J.; DANIEL, J.; EASTWOOD FRANCO, J.; SAEIAN, K. The high prevalence of restless legs syndrome

symptoms in liver disease in an academic-based hepatology practice. **J. Clin. Sleep Med.**, v. n. 1, p. 45-49, 2008.

FRASURE-SMITH, N.; LESPERANCE, F.; TALAJIC, M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. **JAMA**, v. 270, p.1819-1825, 1993.

FRIED, L.; BERNARDINI, J.; PIRAINO, B. Charlson comorbidity index as a predictor of outcomes in incident peritoneal dialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 37, p. 337-342, 2001.

FUKUNISHI, I.; KITAOKA, T.; SHIRAI, T.; KINO, K.; KANEMATSU, E.; SATO, Y. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. **Nephron**, v. 91, n. 2, p. 344-347, June 2002.

GIGLI, G. L.; ADORATI, M.; DOLSO, P.; PIANI, A.; VALENTE, M.; BROTONI, S.; BUDAI, R. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. **Sleep Med.**, v. 5, n. 3, p. 309-15, 2004.

GONZALEZ, J. S.; DELAHANTY, L. M.; SAFREN, S. A.; MEIGS, J. B.; GRANT, R. W. Differentiating symptoms of depression from diabetes-specific distress: relationships with self-care in type 2 diabetes. **Diabetologia**, v. 51, p. 1822-1825, 2008.

GOODKIN, D. A.; BRAGG-GRESHAM, J. L.; KOENIG, K. G.; WOLFE, R. A.; AKIBA, T.; ANDREUCCI, V. E.; SAITO, A.; RAYNER, H. C.; KUROKAWA, K.; PORT, F. K.; HELD, P. J.; YOUNG, E. W. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 14, n. 12, p. 3270-3277, 2003.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L. H. S. G.; ZUARDI, A. W. Inventário de Depressão de Beck: Propriedades Psicométricas da Versão em Português. In: _____. **Escalas de Avaliação clínica em psiquiatria e psicofarmacologia**. São Paulo: Lemos Editorial, 2000. cap. 10, p. 89-96.

GORENSTEIN, C.; ANDRADE, L.; VIEIRA FILHO, A. M. G.; TUNG, T. C.; ARTES, R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. **J. Clin. Psychol.**, v. 55, p. 553-562, 1999.

GREENFIELD, S.; APOLONE, G.; MCNEIL, B. J.; CLEARY, P. D. The importance of co-existent disease in the occurrence of postoperative complications and one-year recovery in patients undergoing total hip replacement. Comorbidity and outcomes after hip replacement. **Med. Care**, v. 31, p.141-154, 1993.

GREGG, E. W.; SORLIE, P.; PAULO, S.; RYNE, P. -R.; GU, Q.; EBERHARDT, M. S.; WOLZ, M.; BURT, V.; CURTIN, L.; ENGELGAU, M.; GEISS, L. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. 1999-2000 National Health and Nutrition Examination Survey. **Diabetes Care**, v. 27, n. 7, p. 1591-1597, July 2004.

GUH, J. Y.; CHEN, H. C.; CHUANG, H. Y.; HUANG, S. C.; CHIEN, L. C.; LAI, Y. H. Risk Factors and Risk for Mortality of Mild Hypoparathyroidism in Hemodialysis Patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 39, p. 1245-1254, 2002.

GUS, M.; GONÇALVES, S.C.; S MARTINEZ, D.; ABREU- SILVA, E.O.; MOREIRA, L.B.; FUCHS, S.C.; FUCHS, F.D. **Am J Hyperten.**, v.21, p.832-835, 2008.

HADJIGEORGIOU, G. M.; STEFANIDIS, I.; DARDIOTIS, E.; AGGELLAKIS, K.; SAKKAS, G. K.; XIROMERISIOU, G.; KONITSIOTIS, S.; PATERAKIS, K.; POULTSIDIS, A.; TSIMOURTOU, V.; RALLI, S.; GOURGOULIANIS, K.; ZINTZARAS, E. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. **Eur. J. Neurol.**, v. 14, p. 1275–1280, 2007.

HAN, S. S.; KIM, Y. H. Factors predicting depression in hemodialysis patients. **Taehan Kanho Hakhoe Chi.**, v. 35, n. 7, p. 1353-1361, 2005.

HAN, S. Y.; YOON, J. W.; JO, S. K.; SHIN, J. H.; SHIN, C.; LEE, J. B.; CHA, D. R.; CHO, W. Y.; PYO, H. J.; KIM, H. K.; LEE, K. B.; KIM, H.; KIM, K. W.; KIM, Y. S.; LEE, J. H.; PARK, S. E.; KIM, C. S.; WEA, K. S.; OH, K. S.; CHUNG, T. S.; SUH, S. Y. Insomnia in diabetic hemodialysis patients. Prevalence and risk factors by a multicenter study. **Nephron**, v. 92, p. 127-132, 2002.

HATTAN, E.; CHALK, C.; POSTUMA, R. B. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? **Neurology**, v. 72, n. 11, p. 955-960, 2009.

HEDAYATI, S. S.; BOSWORTH, H. B.; BRILEY, L. P.; SLOANE, R. J.; PIEPER, C. F.; KIMMEL, P. L.; SZCZECH, L. A. Death or hospitalization of patients on chronic hemodialysis is associated with a physician-based diagnosis of depression. **Kidney Int.**, v. 74, p. 930-936, 2008.

HEDAYATI, S. S.; BOSWORTH, H. B.; KUCHIBHATLA, M.; KIMMEL, P. L.; SZCZECH, L. A. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. **Kidney Int.**, v. 69, p. 1662-1668, 2006.

HEDAYATI, S. S.; FINKELSTEIN, F. O. Epidemiology, diagnosis, and management of depression in patients with CKD. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 54, n. 4, p. 741-752, 2009.

HEDAYATI, S. S.; JIANG, W.; O'CONNOR, C. M.; KUCHIBHATLA, M.; KRISHNAN, K. R.; CUFFE, M. S.; BLAZING, M. A.; SZCZECH, L. A. The association between depression and chronic kidney disease and mortality among patients hospitalized with congestive heart failure. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 44, p. 207-215, 2004.

HEMMELGARN, B. R.; MANNS, B. J.; QUAN, H.; GHALI, W. A. Adapting the Charlson comorbidity index for use in patients with ESRD. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 42, n.1, p.125-132, 2003.

HENING, W.; ALLEN, R. P.; TENZER, P.; WINKELMAN, J. W. Restless legs syndrome: demographics, presentation, and differential diagnosis. **Geriatrics**, v. 62, p. 26-29, 2007.

HOJS-FABJAN, T.; HOJS, R. Polyneuropathy in hemodialysis patients: the most sensitive electrophysiological parameters and dialysis adequacy. **Wien Klin. Wochenschr.**, v. 118, Suppl. 2, p. 29-34, 2006.

HSU, C. Y.; LEE, C. T.; LEE, Y. J.; HUANG, T. L.; YU, C. Y.; LEE, L. C.; LAM, K. K.; CHIEN, Y. S.; CHUANG, F. R.; HSU, K. T. Better sleep quality and less daytime symptoms in patients on evening hemodialysis: A questionnaire-based study. **Artif. Organs**, v. 32, p. 711-716, 2008.

HUANG, T. L.; LEE, C. T. Low serum albumin and high ferritin levels in chronic hemodialysis patients with major depression. **Psychiatry Res.**, v. 152, p. 277-280, 2007.

HUI, D. S.; WONG, T. Y.; LI, T. S.; KO, F. W.; CHOY, D. K.; SZETO, C. C.; LUI, S. F.; LI, P. K. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end stage renal failure on maintenance hemodialysis. **Med. Sci. Monit.**, v. 8, n. 5, p. CR331-336, 2002.

IBRAHIM, S.; EL SALAMONY, O. Depression, Quality of Life and Malnutrition-Inflammation Scores in Hemodialysis Patients. **Am. J. Nephrol.**, v. 28, p. 784-791, 2008.

ILIESCU, E. A.; COO, H.; MCMURRAY, M. H.; MEERS, C. L.; QUINN, M. M.; SINGER, M. A.; HOPMAN, W. M. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant**, v.18, n. 1, p. 126-132, 2003.

ILIESCU, E. A.; YEATES, K. E.; HOLLAND, D. C. Quality of sleep in patients with chronic kidney disease. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 219, n. 1, p. 95-99, 2004.

ISEKI, K.; SHINZATO, T.; NAGUARA, Y.; AKIBA, T. Factors influencing long-term survival in patients on chronic dialysis. **Clin. Exp. Nephrol.**, v. 8, p. 89-97, 2004.

JHAMB, M.; ARGYROPOULOS, C.; STEEL, J. L.; PLANTINGA, L.; WU, A. W.; FINK, N. E.; POWE, N. R.; MEYER, K. B.; UNRUH, M. L. Correlates and outcomes of fatigue among incident dialysis patients. **Clin. J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, p. 1779-1786, 2009.

JOHNS, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. **Sleep**, v.14, n. 6, p.540-545, 1991.

JOHNS, M. W. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. **Sleep**, v. 15, p. 376-381, 1992.

JOHNS, M. W.; CHAPMAN, R.; CROWLEY, K.; TUCKER, A. A new method for assessing the risks of drowsiness while driving. **Somnologie**, v. 12, p. 66-74, 2008.

JOHNSON, S.; DWYER, A: Patient perceived barriers to treatment of depression and anxiety in hemodialysis patients. **Clin. Nephrol.**, v. 69, p. 201-206, 2008.

JUNG, H. H.; HAN, H.; LEE, J. H. Sleep apnea, coronary artery disease, and antioxidant status in hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 45, p. 875–882, 2005.

K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Hemodialysis Adequacy: Update 2006. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 48, suppl. 1, p. S2-S90, 2006.

K/DOQI Clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 45, p. S1–S153, 2005.

K/DOQI Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 37, p. S66–S70, 2001.

KALANTAR – ZADEH, K.; KOPPLE, J. D.; BLOCK, G.; HUMPHREYS, M. H. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 12, p. 2797-2806, 2001.

KALENDER, B.; OZDEMIR, A. C.; DERVISOGLU, E.; OZDEMIR, O. Quality of life in chronic kidney disease: Effects of treatment modality, depression, malnutrition and inflammation. **Int. J. Clin. Pract.**, v. 61, p. 569-576, 2007.

KARASEK, M.; SZUFLET, A.; CHRZANOWSKI, W.; ZYLINSKA, K.; SWIETOSLAWSKI, J. Decreased melatonin nocturnal concentrations in hemodialyzed patients. **Neuro. Endocrinol. Lett.**, v. 26, n. 6, p. 653-656, 2005.

KAVEH, K.; KIMMEL, P. L. Compliance in hemodialysis patients: multidimensional measures in search of a gold standard. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 37, p. 244-266, 2001.

KAWAUCHI, A.; INOUE, Y.; HASHIMOTO, T.; TACHIBANA, N.; SHIRAKAWA, S.; MIZUTANI, Y.; ONO, T.; MIKI, T. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. **Clin. Nephrol.**, v. 66, n. 6, p. 440-446, 2006.

KESSLER, R. C.; BERGLUND, P.; DEMLER, O.; JIN, R.; KORETZ, D.; MERIKANGAS, K. R.; RUSH, A. J.; WALTERS, E. E.; WANG, P. S. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication(NCS-R). **JAMA**, v. 289, p. 3095-3105, 2003.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). **Kidney Int.**, v. 76, Suppl. 113, p. S1-S130, 2009.

KIELY, J. L.; McNICHOLAS, W. T. Cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. **Eur. Respir. J.**, v. 16, p. 128-133, 2000.

KIMMEL, P. L. Psychosocial factors in dialysis patients. **Kidney Int.**, v. 59, p. 1599-1613, 2001.

KIMMEL, P. L.; PETERSON, R. A.; WEIHS, K. L.; SIMMENS, S. J.; ALLEYNE, S.; CRUZ, I.; VEIS, J. H. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. **Kidney Int.**, v. 57, p. 2093-2098, 2000.

KIMMEL, P. L.; THAMER, M.; RICHARD, C. M.; RAY, N. F. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. **Am. J. Med.**, v. 105, p. 214-221, 1998.

KIMMEL, P. L.; WEIHS, K.; PETERSON, R. A. Survival in hemodialysis patients: The role of depression. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 4, p. 12-27, 1993.

KNIGHT, E. L.; OFSTHUN, N.; LAZARUS, M.; CURHAN, G. C. The association between mental health, physical function and hemodialysis mortality. **Kidney Int.**, v. 63, p.1843–1851, 2003.

KO, G. J.; KIM, M. G.; YU, Y. M.; SANG-KYUNG, JO, S.-K.; CHO, W. Y.; KIM, H. K. Association between Depression Symptoms with Inflammation and Cardiovascular Risk Factors in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. **Nephron Clin. Pract.**, v. 116, n. 1, p. c29-c35, 2010.

KOSMADAKIS, G. C.; MEDCALF, J. F. Sleep disorders in dialysis patients. **Int. J. Artif. Organs**, v. 31, n. 11, p. 19-27, 2008

KOVESDY, C. P.; KALANTAR- ZADEH, K. Review article: Biomarkers of clinical outcomes in advanced chronic kidney disease. **Nephrol.**, v. 14, p. 408–415, 2009.

KOVESDY, C. P.; KALANTAR- ZADEH, K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? **Semin. Nephrol.**, v. 29, p. 3-14, 2009a.

KOVESDY, C. P.; GEORGE, S. M.; ANDERSON, J. E.; KALANTAR-ZADEH, K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. **Am. J. Clin. Nutr.**, v. 90, p. 407-414, 2009b.

KUMAGAI, T.; ISHIBASHI, Y.; KAWARAZAKI, H.; KAWARAZAKI, W.; SHIMIZU, H.; KANAME, S.; FUJITA, T. Effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea syndrome in peritoneal dialysis patients. **Clin. Nephrol.**, v. 70, n. 4, p. 332-339, 2008.

LEGER, D.; GUILLEMINAULT, C.; DREYFUS, J. P.; DELAHAYE, C.; PAILLARD, M. Prevalence of insomnia in a survey of 12,778 adults in France. **J. Sleep Res.**, v. 9, n. 7, p. 35–42, 2000.

LESMAN-LEEGTE, I.; VAN VELDHUISEN, D. J.; HILLEGGE, H. L.; MOSER, D.; SANDERMAN, R.; JAARSMA, T. Depressive symptoms and outcomes in patients with heart failure: Data from the COACH study. **Eur. J. Heart Fail.**, v. 11, p. 1202-1207, 2009.

LIM, L. L.; DINNER, D.; THAM, K. W.; SIRAJ, E.; SHIELDS JR, R. Restless legs syndrome associated with primary hyperparathyroidism. **Sleep Med.**, v. 6, n. 3, p. 283-285 2005.

LOCATELLI, F.; PISONI, R. L.; COMBE, C.; BOMMER, J.; ANDREUCCI, V. E.; PIERA, L.; GREENWOOD, R.; FELDMAN, H. I.; PORT, F. K.; HELD, P. J. Anaemia in haemodialysis patients of five European countries: association with morbidity and mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 19, p. 121-132, 2004.

LOCKING-CUSOLITO, H.; HARWOOD, L.; WILSON, B.; BURGESS, K.; ELLIOT, M.; GALLO, K.; ISCHE, J.; LAWRENCE-MURPHY, J. A.; RIDLEY, J.; ROBB, M.; TAYLOR, C.; TIGERT, J. Prevalence of risk factors predisposing to foot problems in patients on hemodialysis. **Nephrol. Nurs. J.**, v. 32, n. 4, p. 373-384, 2005.

LONDON, G. M.; MARCHAIS, S. J.; GUÉRIN, A. P.; BOUTOURYE, P.; MÉTIVIER, F.; DE VARNEJOUL, M. C. Association of Bone Activity, Calcium Load, Aortic Stiffness, and Calcifications in ESRD. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 19, p. 1827-1835, 2008.

LOPES, A. A.; ALBERT, J. M.; YOUNG, E. W.; SATAYATHUM, S.; PISONI, R. L.; ANDREUCCI, V. E.; MAPES, D. L.; MASON, N. A.; FUKUHARA, S.; WIKSTROM, B.; SAITO, A.; PORT, F. K. Screening for depression in hemodialysis patients: Associations with diagnosis, treatment, and outcomes in the dopps. **Kidney Int.**, v. 66, p. 2047-2053, 2004.

LOPES, A. A.; BRAGG, J.; YOUNG, E.; GOODKIN, D.; MAPES, D.; COMBE, C.; PIERA, L.; HELD, P.; GILLESPIE, B.; PORT, F. K. Depression as a predictor of mortality and hospitalization among hemodialysis patients in the United States and Europe. **Kidney Int.**, v. 62, p.199-207, 2002.

LOPES, C.; ESTEVES, A. M.; BITTENCOURT, L. R.; TUFIK, S.; MELLO, M. T. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 41, n. 10, p. 908-913, 2008.

LOPES, L. A.; LINS, C. M.; ADEODATO, V. G.; QUENTAL, D. P.; DE BRUIN, P. F.; MONTENEGRO, R. M.; DE BRUIN, V. M. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2. **Diabetes Care**, v. 28, p. 2633-2636, 2005.

LOREDO, J. S.; ZIEGLER, M. G.; ANCOLI-ISRAEL, S.; CLAUSEN, J. L.; DIMSDALE, J. E. Relationship of arousals from sleep to sympathetic nervous system activity and BP in obstructive sleep apnea. **Chest**, v. 116, n. 3, p. 655-659, 1999.

LÜDEMANN, P.; ZWERNEMANN, S.; LERCHL, A. Clearance of melatonin and 6-sulfatoxymelatonin by hemodialysis in patients with end-stage renal disease. **J. Pineal Res.**, v. 31, n. 3, p. 222-227, 2001.

MARKOU, N.; KANAKAKI, M.; MYRIANTHEFS, P.; HADJIYANAKOS, D.; VLASSOPOULOS, D.; DAMIANOS, A.; SIAMOPOULOS, K.; VASILIOU, M.; KONSTANTOPOULOS, S. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. **Lung**, v. 184, n. 1, p. 43-49, 2006.

MASUKO, A.H.; CARVALHO, L.B.; MACHADO, M.A.; MORAIS, J.F.; PRADO, L.B.; PRADO, G.F. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. **Arq Neuropsiquiatr.**, v. 66, n.4, p.832-836, 2008.

MCCANN, K.; BOORE, J. R. Fatigue in persons with renal failure who require maintenance haemodialysis. **J. Adv. Nurs.**, v. 32, n. 5, p. 1132-1142, 2000.

MELAMED, M. L.; EUSTACE, J.A.; PLANTINGA, L. C.; JAAR, B. G.; FINK, N. E.; PAREKH, R. S.; CORESH, J.; YANG, Z.; CANTOR, T.; POWE, N. R. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 23, p. 1650-1658, 2008.

MENDELSON, W. B.; WADHAWA, N. K.; GREENBERG, H. E.; GUJAVARTY, K.; BERGOFSKY, E. Effects of hemodialysis on sleep apnoea syndrome in end-stage renal disease. **Clin. Nephrol.**, v. 33, n. 5, p. 247-251, 1990.

MERLINO, G.; GIGLI, G. L.; VALENTE, M. Sleep disturbances in dialysis patients. **J. Nephrol.**, v. 21, Suppl. 13, p. S66-70, Mar./Apr. 2008.

MERLINO, G.; PIANI, A.; DOLSO, P.; ADORATI, M.; CANCELLI, I.; VALENTE, M.; GIGLE, L. G. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 21, n. 1, p. 184-190, 2006.

MILLER, A. H.; MALETIC, V.; RAISON, C. L. Inflammation and its discontents: The role of cytokines in the pathophysiology of major depression. **Biol. Psychiatry**, v. 65, p. 732-741, 2009.

MOLNAR, M. Z.; NOVAK, M.; AMBRUS, C.; SZEIFERT, L.; KOVACS, A.; PAP, J.; REMPORT, A.; MUCSI, I. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 45, p. 388-96, 2005.

MOREIRA, N. C.; DAMASCENO, R. S.; MEDEIROS, C. A.; BRUIN, P. F.; TEIXEIRA, C. A.; HORTA, W. G.; BRUIN, V. M. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. **Braz. J. Med. Biol. Res.**, v. 41, p. 932-937, 2008.

MUCSI, I.; MOLNAR, M. Z.; AMBRUS, C.; SZEIFERT, L.; KOVACS, A. Z.; ZOLLER, R.; BARÓTFI, S.; REMPORT, A.; NOVAK, M. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 20, n. 3, p. 571-577, 2005.

MUCSI, I.; MOLNAR, M. Z.; RETHELYI, J.; VAMOS, E.; CSEPANY, G.; TOMPA, G.; BAROTF, S.; MARTON, A.; NOVAK, M. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 19, p. 1815–1822, 2004.

NETZER, N. C.; STOOHS, R. A.; NETZER, C. M.; CLARK, K.; STROHL, K. P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. **Ann. Intern. Med.**, v. 131, n. 7, p. 485-491, 1999.

NIELSEN, P. K.; RASMUSSEN, A. K.; BUTTERS, R.; FELDT-RASMUSSEN, U.; BENDTZER, K.; DIAZ, R.; BROWN, E. M.; OLGAARD, K. Inhibition of PTH Secretion by Interleukin-1 β in Bovine parathyroid glands in vitro associated with an up regulation of the calcium – sensing receptor m RNA **Biochem. Biophys. Res. Communicat.**, v. 238, p. 880-885, 1997.

NIETO, F. J.; YOUNG, T. B.; LIND, B. K.; SHAHAR, E.; SAMET, J. M.; REDLINE, S.; D'AGOSTINO, R. B.; NEWMAN, A. B.; LEBOWITZ, M. D.; PICKERING, T. G. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep heart health study. **JAMA**, v. 283, p. 1829-1836, 2000.

NINEB, A.; ROSSO, C.; DUMURGIER, J.; NORDINE, T.; LEFAUCHEUR, J. P.; CREANGE, A. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. **Eur. J. Neurol.**, v. 14, p. 788–792, 2007.

NOORDZIJ, M.; KOREVAAR, J. C.; BOESCHOTEN, E. W.; DEKKER, F. W.; BOS, W. J.; KREDIET, R. T. The Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI) Guideline for Bone Metabolism and Disease in CKD: association with mortality in dialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 46, n. 5, p. 925-932, Nov. 2005.

NOVAK, M.; SHAPIRO, C. M.; MENDELSSOHN, D.; MUCSI, I. Diagnosis and management of insomnia in dialysis patients. **Semin. Dial.**, v. 19, p. 25-31, 2006.

OHAYON, M. M.; CARSKADON, M. A.; GUILLEMINAULT, C.; VITIELLO, M. V. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. **Sleep**, v. 27, p. 1255–1273, 2004.

ONG, J. C.; GRESS, J. L.; SAN PEDRO-SALCEDO, M. G.; MANBER, R. Frequency and predictors of obstructive sleep apnea among individuals with major depressive disorder and insomnia. **J. Psychosom. Res.**, v. 67, p. 135-141, 2009.

PAI, M. F.; HSU, S. P.; YANG, S. Y.; HO, T. I.; LAI, C. F.; PENG, Y. S. Sleep disturbance in chronic hemodialysis patients: the impact of depression and anemia. **Ren. Fail.**, v. 29, n. 6, p. 673-677, 2007.

PAPARRIGOPOULOS, T.; THELERITIS, C.; TZAVARA, C.; PAPADAKI, A. Sleep disturbance in haemodialysis patients is closely related to depression. **Gen. Hosp. Psychiatry**, v. 31, n. 2, p. 175-177, 2009.

PARFREY, P. S. Target hemoglobin level for EPO therapy in CKD. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 47, n. 1, p. 171-173, 2006.

PARKER, K. P. Sleep disturbances in dialysis patients. **Sleep Med. Rev.**, v. 7, n. 2, p. 131-143, 2003.

PARKER, K. P.; BLIWISE, D. L.; BAILEY, J. L.; RYE, D. B. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 41, n. 2, p. 394-402, 2003.

PARKER, K. P.; BLIWISE, D. L.; BAILEY, J. L.; RYE, D. B. Polysomnographic measures of nocturnal sleep in patients on chronic, intermittent daytime haemodialysis vs those with chronic kidney disease. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 20, n. 7, p.1422-1428, 2005.

PENNESTRI, M. H.; MONTPLAISIR, J.; COLOMBO, R.; LAVIGNE, G.; LANFRANCHI, P. A. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. **Neurology**, v. 68, n. 15, p. 1213-1218, 2007.

PEPPARD, P. E.; YOUNG, T.; PALTA, M.; SKATRUD, J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. **N. Engl. J. Med.**, v. 342, p. 1378-1384, 2000.

PHILLIPS, B. A.; COLLOP, N. A.; DRAKE, C.; CONSENS, F.; VGONTZAS, A. N.; WEAVER, T. E. Sleep disorders and medical conditions in women. Proceedings of the Women & Sleep Workshop, National Sleep Foundation, Washington, DC, March 5-6, 2007. **J. Womens Health (Larchmt)**, v. 17, n. 7, p. 1191-1199, Sept. 2008.

PISONI, R. L.; WIKSTRÖM, B.; ELDER, S. J.; AKIZAWA, T.; ASANO, Y.; KEEN, M. L.; SARAN, R.; MENDELSSOHN, D. C.; YOUNG, E. W.; PORT, F. K. Pruritus in haemodialysis patients: International results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 21, n. 12, p. 3495-3505, 2006.

RAISON, C. L.; CAPURON, L.; MILLER, A. H. Cytokines sing the blues: Inflammation and the pathogenesis of depression. **Trends Immunol.**, v. 27, p. 24-31, 2006.

REDEKER, N. S. Sleep disturbance in people with heart failure: Implications for self-care. **J. Cardiovasc. Nurs.**, v. 23, p. 231-238, 2008.

REDEKER, N. S.; STEIN, S. Characteristics of sleep in patients with stable heart failure versus a comparison group. **Heart Lung**, v. 35, p. 252-261, 2006.

REGIDOR, D.L.; KOPPLE, J.D.; KOVESDY, C.P; KILPATRICK,R.D.; CALLISTER,C.J.; ARONOVITZ,J.; GREENLAND,S.; KALANTAR-ZADEH,K. Associations between changes in hemoglobin and administered erythropoiesis stimulating agent and survival in hemodialysis patients. **J. Am.Soc. Nephrol**, v. 17, p. 1181-91, 2006.

REICHERT, J.; ARAUJO, A.J.; GONCALVES,C.M.; GODOY,I.; CHATKIN,J.M.; SALES,M.P.; SANTOS,S.R. Smoking cessation guidelines - 2008. **J. Bras. Pneumol.**, São Paulo, v. 34, n. 10, Oct. 2008. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1806-37132008001000014&lng=en&nrm=iso>. Acesso em: 05 Nov. 2009.

RIEZEBOS, R. K.; NAUTA, K. J.; HONIG, A.; DEKKER, F. W.; SIEGERT, C. E. The association of depressive symptoms with survival in a dutch cohort of patients with end-stage renal disease. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 25, p. 231-236, 2010.

RIJSMAN, R. M.; DE WEERD, A. W.; STAM, C. J.; KERKHOF, G. A.; ROSMAN, J. B. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. **Nephrology (Carlton)**, v. 9, n. 6, p. 353-361, 2004b.

RIJSMAN, R.; NEVEN, A. K.; GRAFFELMAN, W.; KEMP, B.; DE WEERD, A. Epidemiology of restless legs in The Netherlands. **Eur. J. Neurol.**, v. 11, n. 9, p. 607-611, 2004a.

RODRIGUES, C. J. O.; MARSON, O.; TUFIC, S.; KOHLMANN, O.; GUIMARAES, S. M.; TOGEIRO, P.; RIBEIRO, A. B.; TAVARES, A. Relationship among end-stage renal disease, hypertension, and sleep apnea in nondiabetic dialysis patients. **Am. J. Hypertens.**, v. 18, p. 152-157, 2005.

ROUMELIOTI, M. E.; ARGYROPOULOS, C.; BUYASSE, D. J.; NAYAR, H.; WEISBORD, S. D.; UNRUH, M. L. Sleep quality, mood, alertness and their variability in CKD and ESRD. **Nephron. Clin. Pract** ., v. 114, p. c277-c287, 2010.

SABBAGH, R.; IQBAL, S.; VASILEVSKY, M.; BARRE, P. Correlation between physical functioning and sleep disturbances in hemodialysis patients. **Hemodial. Int.**, v. 12, Suppl. 2, p. S20-24, 2008.

SABBATINI, M.; MINALE, B.; CRISPO, A.; PISANI, A.; RAGOSTA, A.; ESPOSITO, R.; CESARO, A.; CIANCIARUSO, B.; ANDREUCCI, V. E. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 17, n. 5, p. 852-856, 2002.

SANTOS, S. F.; MENDES, R. B.; SANTOS, C. A.; DORIGO, D.; PEIXOTO, A. J. Profile of interdialytic blood pressure in hemodialysis patients. **Am. J. Nephrol.**, v. 23, n. 2, p. 96-105, Mar./Apr. 2003.

SCHRODER, C. M.; O'HARA, R. Depression and Obstructive Sleep Apnea (OSA). **Ann. Gen. Psychiatry**, v. 4, p. 13, 2005.

SHAYAMSUNDER, A. K.; PATEL, S. S.; JAIN, V.; PETERSON, R. A.; KIMMEL, P. L. Sleepiness, sleeplessness, and pain in end-stage renal disease: distressing symptoms for patients. **Semin. Dial.**, v. 18, n. 2, p. 109-118, 2005.

SHERRARD, D. J.; HERCZ, G.; PEI, Y.; MALONEY, A. N.; GREENWOOD, C.; MANUEL, A.; SAIPHOO, C.; FENTON, S. S.; SEGRE, G. V. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure - An evolving disorder. **Kidney Intl.**, v. 43, p. 436 -442, 1993.

SIMIC – OGRIZOVIC, S.; JOVANOVIC, D.; DOPSAJ, V.; RADOVIC, M.; SUMARAC, Z.; BOGAVAC, S. N.; STOSOVIC, M.; STANOJEVIC, M.; NESIC, V. Could depression be a new branch of MIA syndrome? **Clin. Nephrol.**, v. 71, p. 164-172, 2009.

SNOW, V.; LASCHER, S.; MOTTUR-PILSON, C. Pharmacologic treatment of acute major depression and dysthymia. **Ann. Intern. Med.**, v. 132, p. 738-742, 2000.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA. Disponível em: <<http://www.sbn.org.br/censo>>. Acesso em: 2 nov. 2010.

STENVINKEL, P.; ALVESTRAND, A. Inflammation in end-stage renal disease: sources, consequence and therapy. **Semin. Dial.**, v. 15, p. 329-337, 2002.

STOLIC, R. V.; TRAJKOVIC, G. Z.; PERIC, V. M.; STOLIC, D. Z.; ALEKSANDAR, J. N.; SUBARIC-GORGIEVA, G. D. J. Impact of metabolic syndrome and mal nutrition on mortality in chronic hemodialysis patients. **J. Ren. Nutr.**, v. 20, p. 38-43, 2010.

TAKAKI, J.; NISHI, T.; SHIMOYAMA, H.; INADA, T.; MATSUYAMA, N.; KUMANO, H.; KUBOKI, T. Interactions among a stressor, self-efficacy, coping with stress, depression, and anxiety in maintenance hemodialysis patients. **Behav. Med.**, v. 29, n. 3, p. 107-112, 2003.

TATOMIR, P. G.; BOISTEANU, D.; SEICA, A.; BUGA, C.; COVIC, A. Sleep disorders: a systematic review of an emerging major clinical issue in renal patients. **Int. Urol. Nephrol.**, v. 39, p. 1217–1226, 2007.

TENTORI, F.; BLAYNEY, M. J.; ALBERT, J. M.; GILLESPIE, B.; KERR, P. G.; BOMMER, J.; YOUNG, E. W.; AKIZAVA, T.; AKIBA, T.; PISONI, R. L.; ROBINSON, B. M.; PORT, F. K. Mortality Risk for Dialysis Patients With Different Levels of Serum Calcium, Phosphorus, and PTH: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Am. J. Kidney Dis.**, v. 52, n. 3, p. 519-530, 2008.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 55, n. 1, Suppl. 1, p. S1-420, A6-7, 2010.

UNITED STATES RENAL DATA SYSTEM. Excerpts from USRDS 2009 Annual Data Report. U.S. Department of Health and Human Services. The National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Mortality in incident haemodialysis patients: time-dependent haemoglobin levels and erythropoiesis-stimulating agent dose are independent predictive factors in the ANSWER study. **Am. J. Kidney Dis.**, v.55, Suppl. 1, p. S1, 2010.

UNRUH, M. L.; HARTUNIAN, M. G.; CHAPMAN, M. M.; JABER, B. L. Sleep quality and clinical correlates in patient on maintenance dialysis. **Clin. Nephrol.**, v. 59, p. 280–288, 2003.

UNRUH, M.L.; LEVEY, A.S.; D'AMBROSIO, C.; FINK, N.E.; POWE, N.R.; MEYER, K.B. Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease (CHOICE) Study: Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. **Am J Kidney Dis.**, p.43:900–909, 2004.

VAN MANEN, J. G.; KOREVAAR, J. C.; DEKKER, F. W.; BOESCHOTEN, E. W.; BOSSUYT, P. M.; KREDIET, R. T.; NECOSAD Study Group Netherlands. Co-Operative Study on the Adequacy of Dialysis-2: How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 40, n. 1, p. 82-89, 2002.

WALKER, S.; FINE, A.; KRYGER, M. H. Sleep complaints are common in a dialysis unit. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 26, p. 751–756, 1995.

WALTERS, A. S.; LEBROCQ, C.; DHAR, A.; HENING, W.; ROSEN, R.; ALLEN, R. P.; TRENKWALDER, C. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. **Sleep Med.**, v. 4, n. 2, p.121-132, 2003.

WALTERS, B. A.; HAYS, R. D.; SPRITZER, K. L.; FRIDMAN, M.; CARTER, W. B. Health- related quality of life, depressive symptoms, anemia, and malnutrition at hemodialysis initiation. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 40, p. 1185-1194, 2002.

WALTERS, A. S.; RYE D. B. Review of the Relationship of Restless Legs Syndrome and Periodic Limb Movements in Sleep to Hypertension, Heart Disease, and Stroke. **Sleep**, v. 4, n. 5, p. 589-597, 2009.

WATNICK, S.; KIRWIN, P.; MAHNENSMITH, R.; CONCATO, J. The prevalence and treatment of depression among patients starting dialysis. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 41, p. 105-110, 2003.

WATNICK, S.; WANG, P. L.; DEMADURA, T.; GANZINI, L. Validation of 2 depression screening tools in dialysis patients. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 46, p. 919-924, 2005.

WHOOLEY, M. A. Depression and medical illness. **Ann. Epidemiol.**, v. 9, n. 5, p. 281- 282, 1999.

WINKELMAN, J. W.; CHERTOW, G.; LAZARUS, J. M. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. **Am. J. Kidney Dis.**, v. 28, p. 372-378, 1996.

WINKELMANN, B. R.; HAGER, J.; WETTER, T. C.; COLLADO-SEIDEL, V.; GASSER, T.; DICHGANS, M.; YASSOURIDIS, A.; TRENKWALDER, C. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. **Sleep**, v. 23, p. 597-602, 2000.

YOUNG, E. W.; ALBERT, J. M.; SATAYATHUM, S.; GOODKIN, D. A.; PISONI, R. L.; AKIBA, T.; AKIZAWA, T.; KUROKAWA, K.; BOMMER, J.; PIERA, L.; PORT, F. K. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: The Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. **Kidney Int.**, v. 67, p. 1179 –1187, 2005.

ZOCCALI, C.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. **J.Am.Soc.Nephrol.**, v. 13, p. 729–33, 2002.

ZOCCALI, C.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G. Sleep apnea in renal patients. **J. Am. Soc. Nephrol.**, v. 12, p. 2854–2859, 2001a.

ZOCCALI, C.; MALLAMACI, F.; TRIPEPI, G.; BENEDETTO, F. A. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. **Nephrol. Dial. Transplant**, v. 16, p. 70–77, 2001b.

ZUCCONI, M.; FERINI-STRAMBI, L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. **Sleep Med.**, v. 5, p. 293–299, 2004.

APRESENTAÇÃO EM CONGRESSOS

ARAUJO, S.H.A.; BRUIN, V.; NEPOMUCENO, L.; MÁXIMO, M.L.; DAHER, E.F.; SILVA-JUNIOR, G.; BRUIN P.F. In: World Congress of Nephrology, May 22-26 2009, Milan, Italy. **Restless leg syndrome and end stage renal disease clinical characteristics and associated comorbidities.** Anais. NDT Plus, v. 2 (Suppl 2): ii1311; doi:10.1093/ndtplus/2.s2.15, 2009.

ARAUJO, S.H.A.; BRUIN, V.; NEPOMUCENO, L.; MÁXIMO, M.L.; DAHER, E.F.; SILVA-JUNIOR, G.; FERRER, D.; BRUIN, P.F. In: World Congress of Nephrology, May 22-26 2009, Milan, Italy. **Risk factors for death among end stage renal disease patients with sleep disorders.** Anais. NDT Plus, v. 2 (Suppl 2): ii1311; doi:10.1093/ndtplus/2.s2.15, 2009.

ARAUJO, S.H.A.; BRUIN, V.; NEPOMUCENO, L.; MÁXIMO, M.L.; DAHER, E.F.; SILVA-JUNIOR, G.; ALMEIDA, G.H.; BRUIN, P.F. **Sleep disorders and depression among end stage renal disease patients** Anais. NDT Plus, v. 2 (Suppl 2): ii1311; doi:10.1093/ndtplus/2.s2.15, 2009.

PUBLICAÇÕES

ARAUJO S.M.H.A.; BRUIN V.M.S.; NEPOMUCENO L.A; MÁXIMO L.M.; DAHER E.F.; FERRER D.P.C.; BRUIN P.F.C. Restless legs syndrome in end-stage disease; Clinical characteristics and associated comorbidities. *Sleep Med* v. 11, p 785-790, 2010 (ANEXO VIII).

APÊNDICES

APÊNDICE I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA

Nome do sujeito da pesquisa: _____

Identidade: _____ Sexo: () M () F

Data de nascimento: ____/____/____

Endereço: _____

CEP: _____ - _____ Cidade: _____ Estado: _____

Telefone: _____ Celular: _____

DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. Título do projeto de pesquisa: “Alterações do sono em pacientes submetidos à hemodiálise”.

2. Pesquisadora: Sônia Maria Holanda Almeida Araújo – médica e doutoranda em Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da UFC.

EXPLICAÇÕES SOBRE A PESQUISA AO PACIENTE

1. JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS DA PESQUISA

Você está sendo convidado(a) a responder a questionários relativos aos principais problemas relacionados ao sono. É possível que apresente algum indício para suspeitarmos de uma condição patológica chamada síndrome de apneia obstrutiva do sono. Esta alteração do sono quando presente constitui fator de risco para hipertensão arterial sistêmica refratária ao tratamento ordinário e predispõe ao infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, trombose ou hemorragia cerebral. Os indícios dessa doença podem ser sugeridos pelo resultado de um dos questionários aplicados anteriormente chamado Questionário de Berlim.

2. PROCEDIMENTOS QUE SERÃO UTILIZADOS

Os dados bioquímicos foram oriundos do prontuário do paciente colhidos de rotina conforme orientação contida na resolução da Diretoria Colegiada da Associação Nacional da Vigilância Sanitária N ° 154 de 15/06/2004 (Gabinete do Ministro/Ministério da Saúde).

ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA

1. Você terá acesso, a qualquer tempo, às informações sobre a pesquisa, os procedimentos utilizados, os benefícios que poderão ser obtidos.
2. Você terá liberdade para retirar seu consentimento e desistir de participar do estudo.
3. O estudo será totalmente confidencial, sua privacidade será preservada e suas informações serão mantidas em sigilo absoluto.
4. Os exames serão realizados sem ônus para você como para qualquer paciente.

INFORMAÇÕES DE NOMES E TELEFONES DAS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA

Dra. Sônia Maria Holanda Almeida Araújo: (85)32083100, (85)32822030, (85)32615628, (85)32610134 e (85)88690709”

Prof.^a Dr.^a Veralice Meireles Sales de Bruin, Departamento de Medicina Clínica: (85)3366-8052

“Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (COMEPE - UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ) para esclarecer dúvidas em relação à sua participação na pesquisa pelo telefone 3366-8338.”

CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que após convenientemente esclarecido pela pesquisadora e ter entendido o que me foi explicado, concordo em participar da presente pesquisa.

Local e Assinatura do
paciente/representante legal

Data ____ / ____ / ____

Local Assinatura da testemunha
Para casos de pacientes analfabetos, semi-analfabetos
ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

Data ____ / ____ / ____

Local e Assinatura do responsável pelo
estudo

Data ____ / ____ / ____

Local e Assinatura da pessoa que consentiu
o paciente no estudo

Data ____ / ____ / ____

APÊNDICE II

AVALIAÇÃO DE PARÂMETROS CLÍNICOS

1 IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ Data Nascimento: / / Idade: _____
 Gênero: _____ Profissão: _____ Anos de estudo: _____
 Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

2 HISTÓRIA OCUPACIONAL E SOCIAL

Profissão: _____

Atividade profissional: () SIM () NÃO Se não, por quê? _____

Outra atividade: () SIM () NÃO Se sim, qual? _____

Atividades domésticas: () SIM () NÃO

Atividades de lazer () SIM () NÃO Se sim, qual? _____ Tempo
 despendido nas atividades.

3 HISTÓRIA DA DOENÇA

Diagnóstico da doença renal primária: _____

Tempo de tratamento hemodialítico: _____

Turno de diálise: _____

Duração de cada sessão hemodialítica: _____

Número de horas semanais de hemodiálise: _____

Acesso vascular: _____

Tipo de dialisador: _____

Temperatura do dialisato: _____

4 HÁBITOS

Tabagismo..... S () N () Quantidade de cigarros: _____

Etilismo..... S () N () Quantidade em gramas: _____

Ingestão de café, mais de 03 xícaras por dia? S () N ()

Medicações tomadas nos últimos 30 (trinta) dias.

5 BIOQUÍMICA

Hemoglobina: g/dl (alvo ≥ 11 g/dl; < 13 g/dl) = Método: Automação Roche/Revisão Microscópica.

eKt/V: adequado ≥ 1.2

Ferro sérico: 50-150 ug/dl > Método/Equipamento: Colorimétrico Enzimático / Modular P 800 – Hitachi Roche

Ferritina: ng/ml (alvo Mulheres > 400 ng/ml; alvo Homens > 600 ng/ml)
Método/Equipamento: Eletroquimioluminescência – Módulo E/ Roche-Hitachi

IST: % (alvo 20- 50%) > Método: Goodwin Modificado

Albumina: g/dl (alvo ≥ 3.8 g) > Método: Bromocresol verde BCG). Equipamento: Modular P 800 – Roche-Hitachi

PTH: pg/ml (alvo 150-600pg/ml) Método/Equipamento: Eletroquimioluminescência – Módulo E/ Roche-Hitachi

Cálcio: mg/dl (alvo 8,0 – 9,5mg/dl) > Método/Equipamento: Colorimétrico - Modular P 800/Hitachi-Roche

Fósforo: mg/dl (alvo 3,5 - 5,5mg/dl) > Método/Equipamento: Cinético - Modular P 800/Hitachi-Roche

Fosfatase alcalina: U/L (alvo 35-129U/L) > Método/Equipamento: Colorimétrico Enzimático - Modular P 800/Hitachi-Roche

Transaminase pirúvica (TGP): U/L Método/Equipamento: Cinético - Modular P 800/Hitachi - Roche

Colesterol total mg/dl (alvo < 200 mg/dl) > Método/Equipamento: PAP - Colorimétrico Enzimático / Modular P 800 Hitachi-Roche

LDL colesterol mg/dl (alvo < 70 mg/dl) > Método: Equação de Friedwald

HDL colesterol (alvo > 60 mg/dl) > Método/Equipamento: Enzimático / Modular P 800/Hitachi-Roche

Triglicerídeos mg/dl (alvo < 150 mg/dl) > Método/Equipamento: Colorimétrico enzimático - Modular P 800/Hitachi-Roche

HBS-AG (AG-S DA HEPATITE B) Método/Equipamento Eletroquimioluminescência – MÓDULO E/ROCHE-HITACHI;

Valores de Referência: Não reagente

Alumínio sérico ug/L (alvo até 20ug/L) Método Espectofotometria de Absorção atômica

Ureia mg/dL Método/Equipamento: U.V. - Modular P 800/Hitachi-Roche

Creatinina mg/dL Método/Equipamento: Jaffe- Cinético Colorimétrico/Modular P 800/Hitachi-Roche

Anti-HCV Método; Eletroquimioluminescência

AC ANTI-HBS IU/L.. Método/Equipamento Eletroquimioluminescência – MÓDULO E/ROCHE-HITACHI;

Valores de Referência: Título menor que 10 IU/L Não reagente

Título maior ou igual a 10 IU/L Reagente

ANTI HIV-1+HIV-2: Método/Equipamento: Imunoensaio Eletroquimioluminescência / Módulo E- ROCHE – HITACHI

Valores de Referência: Índice inferior a 0,900: Não reagente

Índice 0,900 a1,000: Reagente

ANEXOS

ANEXO I

ÍNDICE DE COMORBIDADES DE CHARLSON

Infarto do Miocárdio (história, não somente alteração ECG)	1
Insuficiência Cardíaca Congestiva	1
Doença Vascular Periférica (inclui aneurisma da aorta > 6 cm)	1
Doença Vascular Cerebral (AVC c/ seqüela mínima ou ausente ou AIT)	1
Demência	1
Doença Pulmonar Crônica	1
Doença Reumatológica	1
Úlcera peptic	1
Doença Hepática leve (sem hipertensão portal)	1
Diabetes sem complicações (excluir diabetes controlado só com dieta)	1
Hemiplegia	2
Diabetes com complicações (retinopatia, neuropatia, nefropatia)	2
Neoplasia sem metástases (excluir se > 5 anos do diagnóstico)	2
Doença Hepática moderada/severa	3
Doença Metastática	6
Leucemia	2
Linfoma	2
AIDS (não somente HIV positivo)	6
Doença renal moderada ou severa	2
SOMA	xx

ANEXO II

ESCALA DE PITTSBURGH PARA AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DO SONO

Nome: _____ **Idade:** _____

Entrevistador: _____ **Data:** ___ / ___ / ___

Instruções: As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

HORA USUAL DE DORMIR _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) geralmente você levou para dormir à noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente se levantou de manhã?

HORA USUAL DE DESPERTAR _____

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você passa na cama.)

HORAS DE SONO POR NOITE _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (UMA) resposta. Por favor, responda a todas as perguntas.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

a) Não conseguia adormecer nos primeiros trinta minutos?

0 Nenhuma no último mês

1 Menos de uma vez por semana

2 Uma ou duas vezes por semana

3 Três ou mais vezes por semana

- b) Acordou no meio da noite, de madrugada ou de manhã muito cedo?
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- c) Precisou levantar para ir ao banheiro ?
- 0 Nenhuma vez no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- d) Não conseguiu respirar confortavelmente?
- 0 Nenhuma vez no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- e) Tossiu ou roncou alto?
- 0 Nenhuma vez no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- f) Sentiu muito frio?
- 0 Nenhuma vez no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- g) Sentiu muito calor?
- 0 Nenhuma vez no último mês
 - 1 Menos do que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- h) Teve sonhos ruins ou pesadelos?
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- i) Teve dor?
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- j) Outra(s) razão(ões); por favor, descreva:

Com frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa (s) razão(ões)?

- 0 Nenhuma durante o mês passado
- 1 Menos do que uma vez por semana
- 2 Uma ou duas vezes por semana
- 3 Três ou mais vezes por semana

6. Durante o último mês, como você classificaria a sua qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- 0 Muito boa
- 1 Boa
- 2 Ruim
- 3 Muito ruim

7. Durante o último mês, quantas vezes você precisou tomar remédios (prescritos ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?
- 0 Nenhuma vez durante o mês passado
 - 1 Menos do que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo) ?
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
9. Durante o último mês quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?
- 0 Nenhuma dificuldade
 - 1 Um problema muito leve
 - 2 Um problema razoável
 - 3 Um problema muito grande
10. Você tem um(a) parceiro, esposo(a), acompanhante ou colega com quem dorme no mesmo quarto?
- Não / Mora sozinho
- Companheiro(a) ou convivente mas dormindo em outro quarto
- Companheiro(a) ou convivente dormindo no mesmo quarto, mas não na mesma cama
- Companheiro(a) dormindo na mesma cama
- Se você tem um(a) companheiro(a) ou colega de quarto, pergunte a ele(a) com que frequência no último mês passado, você teve...
- a) Ronco forte ou alto
 - 0 Nenhuma vez no mês passado
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

- b) Longas paradas na respiração enquanto dormia?
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- c) Contrações, puxões ou movimentos bruscos com as pernas enquanto você dormia?
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono?
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos de uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana
- e) Outros alterações enquanto você dorme; por favor, descreva.
-
- 0 Nenhuma no último mês
 - 1 Menos do que uma vez por semana
 - 2 Uma ou duas vezes por semana
 - 3 Três ou mais vezes por semana

*** Indivíduos com o escore global PSQI maior que 5 (CINCO) são considerados como portadores de distúrbio da qualidade do sono.**

ANEXO III

ESCALA DA SÍNDROME DAS PERNAS INQUIETAS

INSTRUÇÕES AO EXAMINADOR

A. Pacientes devem preencher os critérios diagnósticos do (IRLSSG) para (SPI) antes da administração deste questionário.

Critérios do Grupo de Estudo Internacional de Pernas Inquietas para o diagnóstico de SPI.

- a. Desejo de mover as extremidades, geralmente associado a desconforto ou sensações desagradáveis nas extremidades.
- b. Inquietação motora – pacientes movem-se para melhorar o desconforto, por exemplo caminhar, ou provêm estímulo contínuo para melhorar o desconforto, por exemplo “esfregar as pernas entre si”.
- c. Sintomas são piores durante o repouso com pelo menos alívio temporário por atividade.
- d. Sintomas são piores ao fim do dia ou a noite.

Situações de exceção para o preenchimento dos critérios.

1. Se o paciente preencher os critérios do IRLSSG e tiver remissão espontânea ou está participando de um estudo como drogas com subsequente alteração significativa dos sintomas.
2. O paciente em uma noite obteve alívio dos sintomas por atividade, mas agora é tão severo que esse alívio não mais é possível.
3. O paciente uma vez já sentiu piora ao final do dia, mas agora é tão intenso que os sintomas são iguais durante dia e noite.

OBS: O questionário pode também ser aplicado a controles normais.

B. Favor preencher as seguintes informações

Nome do examinador:

Nome do paciente:

Data:

Gênero:

Data de nascimento:

Ano em que os sintomas começaram:

Medicações:

Dosagem:

C. O paciente deve qualificar os seus sintomas para as perguntas em seguida. O paciente, e não o examinador, deve escolher as opções em cada questão, mas o examinador pode esclarecer qualquer dúvida que o paciente tenha com relação às questões. Tanto o examinador quanto o paciente podem marcar as respostas neste questionário.

1. Em geral, quanto você atribuiria ao desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas nas pernas e braços?

(4) Muito grave

(3) Grave

(2) Moderado

(1) Leve

(0) Nenhum

2. Em geral, quanto você atribuiria à urgência de andar por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?

(4) Muito grave

(3) Grave

(2) Moderada

(1) Leve

(0) Nenhuma

3. Em geral, quanto alívio do desconforto da Síndrome das Pernas Inquietas em pernas e braços você consegue obter ao andar?

(4) Nenhum alívio

(3) Pouco alívio

(2) Moderado alívio

(1) Completo ou quase completo alívio

(0) Sem sintomas ou a questão não se aplica.

- 4.** Em geral, quão grave ou intenso são seus distúrbios de sono decorrentes dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?
- (4) Muito grave
 - (3) Grave
 - (2) Moderado
 - (1) Leve
 - (0) Nenhum
- 5.** Quão severo é seu cansaço ou sonolência decorrente da Síndrome das Pernas Inquietas?
- (4) Muito grave
 - (3) Grave
 - (2) Moderado
 - (1) Leve
 - (0) Nenhum
- 6.** Em geral, quão severo é sua Síndrome das Pernas Inquietas como um todo?
- (4) Muito grave
 - (3) Grave
 - (2) Moderada
 - (1) Leve
 - (0) Nenhuma
- 7.** Com que frequência você sente os sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas?
- (4) Em torno de seis a sete dias por semana - Muito grave
 - (3) Em torno de quatro a cinco dias por semana - Grave
 - (2) Em torno de dois a três dias por semana - Moderada
 - (1) Em torno de um dia por semana ou menos - Leve
 - (0) Nunca - Nenhuma

- 8.** Quando você sente os sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, quão severo eles são normalmente o dia todo?
- (4) Muito grave (Em torno de oito horas ou mais por dia).
 - (3) Grave (Em torno de três a oito horas por dia).
 - (2) Moderado (Em torno de um a três horas por dia).
 - (1) Leve (Menos de uma hora por dia).
 - (0) Nenhum.
- 9.** Em geral, quão severo é o impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas no seu cotidiano, por exemplo, em levar satisfatoriamente sua vida familiar, social, escolar ou os afazeres diários?
- (4) Muito grave
 - (3) Grave
 - (2) Moderado
 - (1) Leve
 - (0) Nenhum
- 10.** Quão severa é sua alteração do humor decorrente dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade ou irritação?
- (4) Muito grave
 - (3) Grave
 - (2) Moderado
 - (1) Leve
 - (0) Nenhum

ESCORES

Muito grave = 31-40 pontos

Grave = 21-30 pontos

Moderado = 11-20 pontos

Leve = 1-10 pontos

Nenhum = 0 pontos

ANEXO IV

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: _____ Data: ____ / ____ / ____

Idade: _____ Sexo: _____

Duração da doença: _____

Dose de L- dopa (últimos 30 dias): _____

Dose de L- dopa: manhã _____ tarde _____

Uso de sedativo (últimos 30 dias): _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 – nunca cochilaria

1 – pequena probabilidade de cochilar

2 – probabilidade média de cochilar

3 – grande probabilidade de cochilar

Situações:

() Sentado e lendo

() Assistindo TV

() Sentado, quieto em um lugar público (por exemplo, teatro, reunião ou palestra)

() Andando de carro por uma hora, sem parar como passageiro

() Ao deitar-se à tarde para descansar quando possível

() Sentado conversando com alguém

() Sentado quieto após o almoço sem uso de bebida alcoólica

() Em um carro parado no trânsito por alguns minutos

Total de pontos: _____

****** Quando o score for MAIOR OU IGUAL A 10 (DEZ) indicará sonolência diurna excessiva.**

ANEXO V**QUESTIONÁRIO DE BERLIM****Parte I**

1. Você ronca?

Sim (1)

Não (0)

Não sei (0)

2. Qual é a altura do ronco?

Alto como a respiração (0)

Alto como a fala (0)

Mais alto do que a fala (0)

Muito alto (1)

3. Qual é a frequência do ronco?

Quase todo dia (1)

3-4 vezes/semana (1)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

4. O seu ronco incomoda outras pessoas?

Sim (1)

Não (0)

5. Com qual frequência suas pausas na respiração foram notadas?

Quase todo dia (2)

3-4 vezes/semana (2)

1-2 vezes/semana (0)

1-2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

Some os pontos das perguntas 1-5 _____

Se ≥ 2 marque aqui ()

Parte II

6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

Quase todo dia (1)

3–4 vezes/semana (1)

1–2 vezes/semana (0)

1–2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

7. Quando você está acordado você se sente cansado ou fadigado?

Quase todo dia (1)

3–4 vezes/semana (1)

1–2 vezes/semana (0)

1–2 vezes/mês (0)

Nunca ou quase nunca (0)

8. Alguma vez você cochilou ou dormiu dirigindo?

Sim (1)

Não (0)

Some os pontos das perguntas 6-9 _____

Se ≥ 2 marque aqui ()

Parte III

9. Você tem pressão alta?

Sim (1)

Não (0)

Não sei (0)

10. Qual a sua altura? _____

11. Qual o seu peso _____

12. Qual a sua idade? _____

13. Gênero

a) Masculino ()

b) Feminino ()

14. $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (calculado pelo entrevistador)

a) O IMC é $> 30 \text{ kg/m}^2$

I) Sim (1)

II) Não (0)

b) Some os pontos das perguntas 10-15 _____

c) Se ≥ 1 marque aqui ()

d) Se foram marcadas ≥ 2 partes o indivíduo está em risco de SAOS

ANEXO VI

INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK-II

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) diante da afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira como você tem se sentido nesta semana, incluindo hoje. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.

1 Eu me sinto triste.

2 Estou sempre triste e não consigo sair disso.

3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.

1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.

2 Acho que nada tenho a esperar.

3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3. 0 Não me sinto um fracasso.

1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.

2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.

3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.

1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.

2 Não encontro um prazer real em mais nada.

3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5. 0 Não me sinto especialmente culpado.

1 Eu me sinto culpado às vezes.

2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.

3 Eu me sinto sempre culpado.

6. 0 Não acho que esteja sendo punido.

1 Acho que posso ser punido.

2 Creio que vou ser punido.

3 Acho que estou sendo punido.

7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.

1 Estou decepcionado comigo mesmo.

2 Estou enojado de mim.

3 Eu me odeio.

8. 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.

1 Sou crítico em relação a mim em razão das minhas fraquezas ou dos meus erros.

2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.

3 Eu me culpo por tudo de mau que acontece.

9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.

1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.

2 Gostaria de me matar.

3 Eu me mataria, se tivesse oportunidade.

10. 0 Não choro mais do que o habitual.

1 Choro mais agora do que costumava.

2 Agora, choro o tempo todo.

3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.

1 Fico molestado ou irritado mais facilmente do que costumava.

2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.

3 Absolutamente não me irrita com as coisas que costumavam me irritar

12. 0 Não perdi o interesse nas outras pessoas.
- 1 Interesse-me menos do que costumava pelas outras pessoas.
 - 2 Perdi a maior parte do meu interesse nas outras pessoas.
 - 3 Perdi todo o meu interesse nas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões mais ou menos tão bem como em outra época.
- 1 Adio minhas decisões mais do que costumava.
 - 2 Tenho maior dificuldade em tomar decisões do que antes.
 - 3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não sinto que minha aparência seja pior do que costumava ser.
- 1 Preocupo-me por estar parecendo velho ou sem atrativos.
 - 2 Sinto que há mudanças permanentes em minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
 - 3 Considero-me feio.
15. 0 Posso trabalhar mais ou menos tão bem quanto antes.
- 1 Preciso de um esforço extra para começar qualquer coisa.
 - 2 Tenho de me esforçar muito até fazer qualquer coisa.
 - 3 Não consigo fazer nenhum trabalho.
16. 0 Durmo tão bem quanto de hábito.
- 1 Não durmo tão bem quanto costumava.
 - 2 Acordo uma ou duas horas mais cedo do que de hábito e tenho dificuldade para voltar a dormir.
 - 3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e tenho dificuldade para voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado que de hábito.
- 1 Fico cansado com maior facilidade do que costumava.
 - 2 Sinto-me cansado ao fazer quase qualquer coisa.
 - 3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18. 0 Meu apetite não está pior do que de hábito.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não perdi muito peso, se é que perdi algum ultimamente.
1 Perdi mais de 2,5 kg.
2 Perdi mais de 5,0 kg.
3 Perdi mais de 7,5 kg.
Estou deliberadamente tentando perder peso, comendo menos: SIM () NÃO ()
20. 0 Não me preocupo mais que o de hábito com minha saúde.
1 Preocupo-me com problemas físicos como dores e aflições ou perturbações no estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa que não isso.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em outra coisa.
21. 0 Não tenho observado qualquer mudança recente em meu interesse sexual.
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
2 Estou bem menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

***Escore igual ou acima de 16 (dezesseis) detecta DEPRESSÃO NA POPULAÇÃO DO ESTUDO**

ANEXO VII

PROTOCOLO DO COMITÊ DE ÉTICA



Universidade Federal do Ceará
Comitê de Ética em Pesquisa

Of. Nº 852/07

Fortaleza, 14 de setembro de 2007

Protocolo COMEPE nº 209/07

Pesquisador responsável: Sônia Maria Holanda Almeida Araújo

Deptº./Serviço: Laboratório do Sono/ HUWC

Título do Projeto: "Alterações do sono em pacientes submetidos à hemodiálise"

Levamos ao conhecimento de V.Sª. que o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Ceará – COMEPE, dentro das normas que regulamentam a pesquisa em seres humanos, do Conselho Nacional de Saúde – Ministério da Saúde, Resolução nº 196 de 10 de outubro de 1996 e complementares, aprovou o projeto supracitado na reunião do dia 13 de setembro de 2007.

Outrossim, informamos, que o pesquisador deverá se comprometer a enviar o relatório parcial e final do referido projeto.

Atenciosamente,

Mirian Parente Monteiro

Dra. Mirian Parente Monteiro
Coordenadora Adjunta do Comitê
de Ética em Pesquisa
HUWC/UFCE

ANEXO VIII

Sleep Medicine 11 (2010) 785–790



Contents lists available at ScienceDirect

Sleep Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/sleep

Original Article

Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities

Sonia Maria Holanda Almeida Araujo, Veralice Meireles Sales de Bruin*, Lucas A. Nepomuceno, Marcos Lelio Maximo, Elizabeth de Francesco Daher, Debora Praciano Correia Ferrer, Pedro Felipe Carvalhedo de Bruin

Department of Medicine, Federal University of Ceara, Brazil

ARTICLE INFO

Article history:

Received 18 July 2009

Received in revised form 11 February 2010

Accepted 16 February 2010

Available online 27 July 2010

Keywords:

Sleep

Hemodialysis

Comorbidity

Restless legs

Hypertension

Depression

ABSTRACT

Background: Despite being frequently described in patients with end-stage renal disease (ESRD), clinical characteristics and comorbidities in association with restless legs syndrome (RLS) are still to be confirmed.

Objectives: The aim of this study was to investigate clinical factors associated with RLS in ESRD patients in hemodialysis.

Methods: This is a cross-sectional study of 400 patients on hemodialysis, evaluating RLS, clinical features and other sleep abnormalities.

Results: Out of 400, 86 patients presented RLS (21.5%; mean age 48.8 ± 13.8 y), being more frequent in females ($p < 0.005$). Forty-eight individuals (12% mean age 50.7 ± 13.1 y) had moderate/severe RLS, 14 reported symptoms prior to hemodialysis, 13 described family history of RLS, and eight described symptoms as disturbing during dialysis. RLS cases showed lower hemoglobin ($p < 0.005$), poorer quality of sleep (Pittsburgh Sleep Quality Index >5 , $p = 0.002$), higher scores on the Beck Depression Inventory Scale ($p < 0.005$), greater scores on the Charlson Comorbidity Index ($p = 0.01$) and the Epworth Sleepiness Scale ($p = 0.001$) and higher risk of obstructive sleep apnea (OSA; Berlin questionnaire, $p = 0.01$). Hypertension was more frequent in cases with moderate/severe RLS ($p = 0.01$) and remained after controlling for the risk of OSA ($p = 0.02$).

Conclusion: In ESRD patients in hemodialysis, RLS is present in 21.5%; 16% report symptoms prior to hemodialysis and a family history of RLS. Symptoms are disturbing during hemodialysis in 9% of cases. RLS is associated with lower hemoglobin, worse sleep quality, excessive daytime sleepiness, depressive symptoms and higher risk of OSA. Hypertension is associated with moderate/severe RLS.

© 2010 Elsevier B.V. All rights reserved.

1. Introduction

Restless legs syndrome (RLS) has been described to affect between 5% and 10% of the population and to be particularly frequent in association with some clinical conditions such as peripheral neuropathy [1], iron deficiency [2], type 2 diabetes [3], multiple sclerosis [4] and uremia [5]. It has been reported in association with insomnia, poor quality of sleep and poor quality of life in hemodialysis [6–8]. Improvement of symptoms is described in kidney transplanted patients [9]. Although sleep disorders have been frequently described in ESRD, RLS remains under diagnosed and under treated.

Despite being frequently reported in patients with end-stage renal disease (ESRD), clinical characteristics and, particularly, comorbidities in association with RLS are still to be confirmed. For instance, gender differences may be important to recognize in order to address therapeutic strategies. Other issues in doubt are the association with hypertension, metabolic syndrome, mood disturbances, and other comorbidities. Laboratory abnormalities such as calcium, phosphorus, hemoglobin and the eKt/V index have been described as altered [10] and as normal [11], adding to the controversy. In a previous study, using a smaller number of patients, we confirmed poor quality sleep and RLS to be frequent in ESRD [5]. Also, we showed that dialysis shift was non-influential to sleep quality and to the presence of RLS. Previously, another author showed that morning patients are more subjected to insomnia [12], and a questionnaire-based study showed that patients on evening hemodialysis had better sleep quality and less daytime symptoms [13]. This issue is important to clarify in order

* Corresponding author. Address: Department of Medicine, Universidade Federal do Ceará, Rua Prof. Costa Mendes 1608, CEP: 60430 040, Fortaleza, Ceará, Brazil. Tel.: +55 85 32421681; fax: +55 85 32615540.

E-mail address: veralice@superig.com.br (V.M.S. de Bruin).

to provide better guidance for the time of dialysis in patients with sleep disturbances, considering that sleep affects quality of life and possibly morbidity and mortality. Questions such as whether RLS symptoms are present before hemodialysis, how frequent a family history of RLS exists in cases with ESRD and how disturbing RLS is during hemodialysis have not been hitherto answered.

The aim of this study was to evaluate RLS and other sleep disorders in a large number of ESRD patients on hemodialysis and its association with clinical factors, comorbidities and dialysis shift.

2. Methods

2.1. Subjects

Four hundred consecutive patients, aged from 19 to 87 years (mean age 51.6 ± 15.5), of both gender (236 male 59% and 164 female 41%) were studied. Inclusion criteria were being on hemodialysis for at least 3 months. Exclusion criteria were recent infectious disease, cancer, drug or excessive alcohol abuse, severe neurological, hepatic, lung or cardiac diseases, recent hospitalization or unwillingness to participate in the study. Evaluation about the presence of RLS was performed using an interview by three previously trained physicians.

2.2. Study design

This was a cross-sectional study of consecutive patients with ESRD in hemodialysis. Demographic and clinical data were recorded using a closed-question, data collection instrument. Patients were analyzed according to the presence/absence of RLS, to gender and to the following hemodialysis shift: morning, afternoon and evening. All cases were investigated by interview and review of medical records. All variables were measured concurrently. The study protocol was approved by the University Research Ethics Committee (COMEPE No. 045.0607) and written informed consent was obtained for all patients.

2.3. Procedures

RLS was established using the minimum criteria defined by the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG): (1) an urge to move the legs, usually accompanied or caused by uncomfortable and unpleasant sensations in the legs; (2) the urge to move or unpleasant sensations begin or worsen during periods of rest or inactivity, such as lying or sitting; (3) the urge to move or unpleasant sensations are partially or totally relieved by movement, such as walking or stretching, at least as long as the activity continues, and (4) the urge to move or unpleasant sensations are worse in the evening or night than during the day or only occur in the evening or night [14]. This scale has been adapted for Brazilian patients [15]. Patients whose responses indicated a diagnosis of RLS according to the IRLSSG criteria were requested to answer the 10 questions of the IRLSSG Severity Scale [16]. Cases were classified as having mild (score ≤ 15) or moderate/severe symptoms (score > 15). Sleep quality was evaluated by the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). This scale has seven components, each one dealing with a major aspect of sleep: (1) subjective quality of sleep, (2) sleep onset latency, (3) sleep duration, (4) sleep efficiency, (5) presence of sleep disturbances, (6) use of hypnotic-sedative medication, and (7) presence of daytime disturbances, as an indication of daytime alertness. Individuals with a total PSQI score of 6 or more were considered to be poor sleepers [17]. Symptoms of depression were evaluated using the 21-item Beck Depression Inventory (BDI) [18]. A cut-off of 15 defined the presence of depression. Daytime somnolence was assessed by the Epworth

Sleepiness Scale (ESS). This is a validated questionnaire containing eight items that ask about the expectation of dozing in eight hypothetical situations. Dozing probability ratings range from 0 (no probability) to 3 (high probability). ESS score of 10 or more indicates excessive daytime sleepiness [19]. Risk of obstructive sleep apnea (OSA) was evaluated by the Berlin questionnaire [20], which has been previously adapted in Brazilian Portuguese [21], and comorbidity severity by the Charlson Comorbidity Index scale [22]. Body mass index was calculated as the ratio between weight (kg) and squared height (m^2). Mean interdialytic weight gain (% value) was collected from the last 30 days. A special emphasis was made on the use of medication in the last 30 days, smoking and alcohol drinking. Heavy alcohol drinking was considered present if, on a daily basis, more than 4 drinks for men and more than 3 drinks for women were reported, or more than 14 drinks for men and more than 7 drinks for women, on a weekly basis, were found [23]. Results of complete blood count, electrolyte levels, and medication in the last 30 days was obtained from medical records. Cases with RLS were tested clinically for the presence of polyneuropathy. A trained investigator assessed motor function, comparing proximal to distal muscle strength (finger spread, great toe extension, ankle dorsiflexion), subjects' sensory function testing for light touch, temperature, sharp (pin), and vibration sense and select reflexes. Patients having a pain syndrome, sensory complaints, and alterations in the neurological evaluation suggestive of symmetrical distal involvement were considered to have polyneuropathy. In this study, we defined hypertension as present based on medical diagnosis and confirmed by chart review according to the Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC7) and ESH-ESC guidelines that defined hypertension as level of 140/90 mmHg or higher [24,25]. Thus, we consider hypertension present if blood pressure was $\geq 140/90$ mmHg. We defined controlled blood pressure in accordance with the National Kidney Foundation (K/DOQI) guidelines [26] which suggest that pre-dialysis and post-dialysis blood pressure should be $<140 \times 90$ mmHg and $<130 \times 80$ mmHg, respectively. Also, mean pre-dialysis systolic and diastolic BP were recorded from the last 30 days.

2.4. Analysis

Data were analyzed using a Statistic Package for Social Sciences (SPSS-Norusis, 2005) software for Windows. For statistical analysis and data description, patients were stratified according to the presence or absence of RLS; moderate/severe RLS was additionally compared to non-RLS cases. Data were examined for normality using the Shapiro–Wilk test and for homogeneity of variance with the Levene test. Comparisons between variables were performed using the Fisher's exact test for categorical data, ANOVA followed by *post-hoc* when appropriate, Student's *t* test, Kruskal–Wallis and Mann–Whitney test for parametric and non-parametric data, respectively. Pearson correlation test, univariate, multivariate and regression analysis were also performed to test between variables. Statistical significance was defined at the 95% level ($p < 0.05$).

3. Results

Restless legs syndrome was present in 86 cases (21.5%) with a predominance of female patients ($p < 0.005$). After interrogation, 14 RLS patients (16.2%) reported symptoms prior to hemodialysis, 13 (15.1%) confirmed a family history of RLS and eight (9.3%) referred RLS symptoms to be disturbing during hemodialysis. Table 1 depicts clinical and laboratory values of patients according to the presence of RLS. Patients with RLS showed lower values of hemoglobin ($p < 0.005$). A trend for lower values of albumin ($p = 0.06$)

Table 1

Clinical and demographic characteristics of end-stage renal disease patients with and without restless legs syndrome.

Variables	With RLS	Without RLS	p-value
Gender (M/F)	36/50	200/114	$p < 0.005^a$
Age (y)	48.84 ± 13.81	52.25 ± 16.08	0.07 ^b
Years on dialysis	5.70 ± 4.78	5.97 ± 5.70	0.69 ^b
BMI (Kg/m ²)	23.19 ± 3.97	23.44 ± 4.53	0.64 ^b
eKt/V < 1.2 (P/A)	14/72	76/238	0.14 ^b
Hemoglobin (g/dL)	11.28 ± 1.87	12.14 ± 1.64	0.000 ^b
Ferritin (ng/mL)	435.70 ± 342.07	407.36 ± 332.85	0.48 ^b
Albumin (g/dL)	4.03 ± 0.32	4.12 ± 0.36	0.06 ^b
PTH (pg/mL)	418.58 ± 507.72	381.39 ± 473.97	0.09 ^b
Alkaline phosphatase (U/L)	183.94 ± 231.03	148.58 ± 155.38	0.09 ^b
Calcium (mg/dL)	8.68 ± 0.75	8.66 ± 0.73	0.86 ^b
Phosphorus (mg/dL)	5.15 ± 1.67	4.95 ± 1.61	0.31 ^b
Ca × P product (mg ² /dL ²)	44.79 ± 15.16	42.88 ± 14.16	0.27 ^b
Pre-dialysis mean systolic BP (mmHg)	138.4 ± 14.3	135.2 ± 16.4	0.09 ^b
Pre-dialysis mean diastolic BP (mmHg)	86.9 ± 8.6	79.8 ± 7.4	0.07 ^b
Post-dialysis mean systolic BP (mmHg)	130.2 ± 17.5	132.7 ± 18.6	0.27
Post-dialysis mean diastolic BP (mmHg)	76.7 ± 6.1	79.6 ± 7.8	0.002

Abbreviations: M/F, male/female; ESRD, end-stage renal disease; BMI, body mass index; eKt/V, equilibrated Kt/V-adequacy of dialysis; P/A, present/absent; PTH, parathormone; Ca, calcium; P, phosphorus.

^a Fisher's exact test.

^b Mann-Whitney test.

and lower values of alkaline phosphatase ($p = 0.09$) was observed. In RLS patients, pre-dialysis systolic and diastolic blood pressure tended to be higher while post-dialysis diastolic pressure was significantly lower ($p = 0.002$; Table 1). In all study patients, smoking was present in 44 individuals (11%) and heavy drinking in 38 (9.5%). Smoking was not different between patients with ($N = 8$; 9.3%) or without RLS ($N = 36$; 11.5%, $p = 0.69$); heavy drinking was also not different between patients with ($N = 9$; 10.5%) or without RLS ($N = 29$; 9.2%, $p = 0.68$). Among RLS cases, 23 cases (26.4%) were clinically diagnosed with peripheral neuropathy. Overall, most common medications on use were folic acid, antihypertensives, epoetin alfa, iron and vitamin supplements, phosphate binders and proton pump inhibitors. Antidepressants (selective serotonin reuptake inhibitors) and sedatives were used only by five individuals in all study cases and by three in RLS cases.

Poor quality sleep (PSQI > 5) was present in 53 patients with RLS (69.8%). Cases with RLS showed higher scores of the PSQI ($p = 0.002$). Thirty-three patients with RLS (38.4%) had excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale > 10) and 21 (29.1%) had depression (BDI ≥ 15). Patients with RLS showed higher scores of the Epworth Sleepiness Scale ($p = 0.001$), higher scores of the BDI scale ($p = 0.000$), higher risk for obstructive sleep apnea ($p = 0.01$) and higher Charlson Comorbidity Index ($p = 0.01$; Table 2).

With regard to gender differences, female vs. male RLS patients showed lower hemoglobin values (10.9 ± 1.8 vs. 11.8 ± 1.7 g/dL; $p < 0.005$, respectively) and higher eKt/V index (1.58 ± 0.25 vs. 1.33 ± 0.29, $p < 0.005$, respectively). Depressive symptoms (BDI scores) were more severe in women than in men both when considering all ESRD patients (mean ± SD = 11.6 ± 7.1 and mean ± SD = 9.4 ± 6.1, $p = 0.002$, respectively) and RLS cases (mean ± SD = 14 ± 6.9 and mean ± SD = 11.6 ± 7.5, $p = 0.03$, respectively). In the entire study group, risk of OSA, ESS scores and the Charlson Comorbidity Index were not different between genders. In RLS cases, females showed worse sleep quality than males (11.5 ± 6.7 vs. 8.0 ± 6.7, $p = 0.009$, respectively), while males had more excessive daytime sleepiness than females (9.8 ± 4.6 vs. 7.3 ± 4.5, $p = 0.01$). Associated comorbidities were not different

Table 2

Results of the Pittsburgh Sleep Quality Index, Epworth Sleepiness Scale, Beck depression Inventory Scale, Berlin Questionnaire and Charlson Comorbidity Index in ESRD patients with and without RLS.

	With RLS	Without RLS	p-value
PSQI score	10.07 ± 6.90	7.49 ± 6.16	0.002 ^b
ESS score	8.37 ± 4.67	6.71 ± 4.18	0.001 ^b
BDI score	13.01 ± 7.26	9.60 ± 6.25	0.000 ^b
Berlin (Yes/No)	35/51	85/229	0.01 ^a
CCI score	3.49 ± 1.42	3.10 ± 1.32	0.01 ^b

Abbreviations: PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS, Epworth Sleepiness Scale; BDI, Beck Depression Inventory; CCI, Charlson Comorbidity Index; ESRD, end-stage renal disease; RLS, restless leg syndrome.

^a Fisher's exact test.

^b Mann-Whitney test.

Table 3

Etiology of renal disease in ESRD patients with and without RLS.

Etiology of Renal Disease	Cases without RLS (N = 314) N (% value)	Cases with RLS (N = 86) N (% value)
Unknown etiology	89 (28.3%)	30 (34.9%)
Hypertensive Nephropathy	70 (22.3%)	16 (18.6%)
Diabetic Kidney Disease	45 (14.2%)	12 (14.0%)
Glomerulonephritis	29 (9.1%)	9 (10.4%)
ADPKD	28 (9.2%)	5 (5.8%)
Chronic Pyelonephritis	16 (5.0%)	5 (5.8%)
Lupus Nephritis	15 (4.7%)	3 (3.5%)
Hereditary Nephritis	8 (2.6%)	3 (3.5%)
Miscellaneous	14 (4.6%)	3 (3.5%)

Abbreviations: RLS, restless leg syndrome; ADPKD, autosomal dominant polycystic kidney disease.

regarding gender. Most common causes of ESRD were unknown etiology, hypertensive nephropathy, diabetic kidney disease and glomerulonephritis, followed by others, and this was not different between cases with and without RLS (Fisher's exact test = 0.71; Table 3).

According to the Berlin questionnaire, 35 patients with RLS (40.7%) were at high risk of OSA, and this was not associated with interdialysis weight gain (OR = 1.01CI: 0.83–1.24). RLS cases had lower interdialytic weight gain (3.8 ± 1.4) than non-RLS cases (4.2 ± 1.5, $p = 0.01$). Among RLS cases, 48 patients (55.8%) had moderate/severe RLS (IRLS > 15) while 38 (44.2%) had mild symptoms. Hypertension was more frequent in the moderate/severe RLS cases ($p = 0.01$) and remained after controlling for the risk of OSA ($p = 0.02$). Risk of OSA was higher in RLS cases despite the degree of severity (all RLS cases, $p = 0.01$ and moderate $p = 0.007$). Hepatitis was related to the presence of RLS as compared to non-RLS cases (Table 4). Other associated comorbidities were not different between cases according to the presence/absence and degree of severity of RLS. Antihypertensive therapy was present in 39% of all patients and was not different between all cases with RLS (40.7%) and cases with moderate/severe RLS (29.2%) as compared to those without RLS (39.3%, Fisher's exact test $p = 0.93$ and 0.45, respectively). Uncontrolled systolic BP (≥ 130) was not different between patients with ($N = 64$) and without RLS ($N = 210$, $p = 0.23$); and uncontrolled diastolic BP (≥ 80) was also not different between cases with ($N = 57$) and without RLS ($N = 199$, $p = 0.61$). Interdialytic weight gain was correlated with systolic BP (Pearson correlation test, $r = 0.147$, $p = 0.003$) and was not correlated with diastolic BP ($r = 0.098$, $p = 0.052$).

Analyses of clinical and laboratory data regarding hemodialysis shift showed that cases in the afternoon shift had more years on dialysis, lower BMI, lower ferritin, lower albumin and higher parathormone values. Otherwise, RLS frequency, sleep quality, daytime

Table 4

Comparisons between ESRD patients grouped as mild/moderate/severe RLS, moderate/severe and non-RLS.

	Mild/moderate/ severe RLS (N = 86)	Moderate/ Severe RLS (N = 48)	Without RLS (N = 314)	p- value
Hypertension (P/A)	63/23	40/8	206/108	0.19 ^a 0.01 ^b
Diabetes (P/A)	13/73	11/37	55/259	0.74 ^a 0.3 ^b
Heart failure (P/A)	12/74	8/40	49/265	0.86 ^a 0.83 ^b
Uremic pruritus (P/A)	8/78	6/42	31/283	0.87 ^a 0.44 ^b
Hepatitis (P/A)	26/60	9/39	41/273	0.005 ^a 0.68 ^b
Dialysis shift (Morning/ Evening/ Afternoon)	33/28/25	14/21/13	108/99/ 107	0.69 ^a 0.26 ^b
Smoking habit	8/78	6/42	36/278	0.69 ^a 0.8 ^b
Heavy drinking (P/A)	9/77	3/45	29/285	0.68 ^a 0.6 ^b
Risk of apnea (Berlin)	35/51	23/25	85/229	0.01 ^a 0.007 ^b

Abbreviations: RLS, restless legs syndrome; P/A, present/absent.

^a Mild/moderate/severe RLS vs. non-RLS.

^b Moderate/severe RLS vs. non-RLS.

sleepiness, depressive symptoms, high risk of OSA and the comorbidity index were not different between patients according to hemodialysis shift (Table 5).

4. Discussion

This study involving a large number of ESRD patients in hemodialysis showed that RLS affects 21.5% of patients. It is more frequent in female patients and is related to low hemoglobin levels. Previously, controversial results have been reported on the relationship between lower hemoglobin and RLS in hemodialysis showing both the absence [27] and presence of this association [28]. Interestingly, only a reduced number of cases reported symp-

oms before dialysis and a family history of RLS, indicating that this condition is the secondary form of RLS and not the primary, genetically determined type. In agreement with previous reports, we confirm that in RLS patients there is worse quality of sleep [29,30] and excessive daytime sleepiness [8]. In this study, the operational definition of sleepiness was derived from the ESS, a questionnaire containing eight items that measure a subject's expectation of dozing off or falling asleep in a variety of situations [19]. Previously, the ESS as well as the PSQI proved not to be related to objective sleep measures [31]. It can be argued that this measure of subjective sleepiness could be less reliable in patients with chronic diseases that interfere with daily life. It has been demonstrated, however, that ESS measures are not influenced by race or comorbidities [31]. Besides, the ESS is considered a practical and simple tool for the assessment of sleepiness, independent from subjective feelings of physical tiredness, and the sensitivity and specificity for distinguishing hyper somnolent from normal individuals using this scale have been estimated as 93.5% and 100%, respectively, when a cut-off score of 10 is used [32]. Similar to our findings, RLS has been associated with a higher Charlson Comorbidity Index and with sleep disturbance as insomnia [33]. An association between type 2 diabetes and RLS was not found in this study group pointing to evidence that ESRD is a key determinant for this syndrome as opposed to other populations [3]. Clinically diagnosed peripheral neuropathy was found in 26.4% of RLS cases, and this is relatively low considering that prevalence of peripheral neuropathy in ESRD has been reported from 74.6% [34] to 91.6% [35]. On the other hand, the frequency of peripheral neuropathy in individuals with RLS in hemodialysis was high compared to the whole population according to data obtained from a large study describing peripheral neuropathy as affecting 14% of individuals over 40 years [36]. In a recent study, RLS has been found to occur more frequently among patients with peripheral neuropathy. However, after considering stricter RLS criteria, the percentage of cases between the two groups did not differ, suggesting that similarity of symptoms between RLS and peripheral neuropathy may be on the genesis of improper diagnosis [37]. Further studies can help to clarify this still controversial subject.

Previously, in ESRD patients, RLS prevalence has been reported to oscillate from 14% to 60% [38,39]. Most reports describe a

Table 5

Clinical and demographic data of end-stage renal disease patients according to hemodialysis shift.

Variables	Morning shift (N = 141)	Afternoon shift (N = 127)	Evening shift (N = 132)	p-value
Gender (M/F)	84/56	72/55	80/52	0.79 ^a
Age (y) (mean ± SD)	52.0 ± 15.2	50.1 ± 16.3	52.5 ± 15.4	0.43 ^b
Years on dialysis (mean ± SD)	6.38 ± 5.3	6.95 ± 6.5	4.41 ± 4.1	p < 0.005 ^b
BMI (kg/m ²) (mean ± SD)	23.9 ± 4.22	22.4 ± 4.05	23.7 ± 4.83	0.01 ^b
eKt/V < 1.2 (yes/no)	107/34	102/25	93/39	0.18 ^a
Hemoglobin (g/dL) (mean ± SD)	12.2 ± 1.65	11.98 ± 1.76	11.72 ± 1.72	0.06 ^b
Ferritin (ng/mL) (mean ± SE)	425.41 ± 29.75	335.18 ± 21.96	473.34 ± 32.78	0.003
Albumin (g/dL) (mean ± SD)	4.16 ± 0.34	4.05 ± 0.41	4.08 ± 0.31	0.03 ^b
PTH (pg/mL) (mean ± SE)	401.57 ± 40.54	460.66 ± 48.41	310.83 ± 35.01	0.04 ^b
ALP (U/L) (mean ± SD)	178.49 ± 212.9	151.6 ± 164.3	122.64 ± 128.0	0.10 ^b
Ca (mg/dL) (mean ± SD)	8.86 ± 0.73	8.61 ± 0.66	8.52 ± 0.76	p < 0.005 ^b
P (mg/dL) (mean ± SD)	5.03 ± 1.69	4.89 ± 1.50	5.07 ± 1.68	0.64 ^b
Ca × P product (mg ² /dL ²)	44.60 ± 15.42	42.23 ± 13.57	42.97 ± 14.04	0.38 ^a
RLS (Yes/No)	32/109	28/99	25/107	0.69 ^a
PSQI score	7.84 ± 6.0	7.90 ± 6.3	8.36 ± 6.8	0.77 ^b
ESS score	7.21 ± 3.97	6.69 ± 4.73	7.27 ± 4.34	0.50 ^b
BDI score	9.93 ± 5.6	10.91 ± 7.3	10.20 ± 6.8	0.47 ^a
Berlin (yes/no)	44/97	35/92	40/92	0.78 ^a
CCI score	3.21	3.23	3.11	0.76 ^b

Abbreviations: M/F, male/female; ESRD, end-stage renal disease; BMI, body mass index; eKt/V, equilibrated Kt/V-efficacy of dialysis; P/A, present/absent; PTH, parathormone; ALP, alkaline phosphatase; Ca, calcium; P, phosphorus; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; ESS, Epworth Sleepiness Scale; BDI, Beck Depression Inventory; CCI, Charlson Comorbidity Index.

^a Fisher's exact test.

^b ANOVA.

prevalence between 20% and 57% [40,41]. In the general population, studies about RLS prevalence, involving large numbers of individuals, have shown prevalence oscillating from 2–3% [42] to 7% [43]. Generally, RLS prevalence has been reported to be higher in female patients in most studies [43] and to increase with age [44]. Ethnic variations have been described and lower prevalence rates have been claimed in Greeks [45]. Indian patients with ESRD [46] have also been shown to have low prevalence of RLS (4%). In this study a prevalence of 21.5% was found and this is similar to results found in large international reports [8,40,41]. Different from the general population, age differences do not exist in ESRD patients with RLS. In fact, in this series, RLS cases tended to be younger. This shows that determinants of RLS in hemodialysis are different from other groups of individuals. It has been suggested that uremic state promotes a less responsive state to dopamine and this would be the basis for the manifestation of RLS and a worse response to dopaminergic agents in ESRD patients [47]. A relationship with high calcium [7] and abnormal phosphorus [48], low [49] and high levels of PTH [12] and an anecdotal improvement of symptoms after parathyroidectomy have been described [50]. The role of calcium, phosphorus and parathormone abnormalities in RLS cannot be ruled out and the analysis of a much larger series can help to clarify this issue.

We found that hypertension was associated with moderate/severe RLS and this was maintained after controlling for the risk of OSA. Interestingly, systolic and diastolic pre-dialysis blood pressure tended to be higher in RLS cases while post-dialysis blood pressure was significantly lower in these patients. We speculate that these patients might be exposed to increased pulse pressure: a recognized factor that increases morbidity and mortality in ESRD. Previously, it was suggested that high blood pressure and the associated cardiovascular risk are common in patients with RLS and this may be attributable to the presence of associated periodic limb movements. The odds ratios for development of hypertension or cardiovascular disease in RLS patients are well over 2-fold [51]. It would be interesting to know whether a therapeutic intervention of RLS could modify heart rate variability and the autonomic nervous system in these patients [52]. We also observed RLS to be related to the presence of hepatitis in agreement with a previous report indicating a higher prevalence of RLS in liver disease [53].

Our subjects with RLS were also more likely to be depressed and to be at higher risk of OSA as evaluated by the Berlin questionnaire. Depression is an important issue in ESRD that seems not to have been sufficiently addressed. Proper diagnosis and treatment of depression can modify quality of life in these patients [54]. With regard to OSA, it has been found that even in early renal disease, patients are at high risk of OSA [55]. OSA is likely to be more prevalent and more associated with interdialytic weight gain [56]. But we could not confirm this association.

In conclusion, we confirm that RLS affects approximately one-fifth of patients on hemodialysis and, in moderate/severe cases, it is associated with hypertension. These cases mostly do not have symptoms prior to dialyses and do not have family history of RLS, showing that, in hemodialysis, RLS is in fact the secondary form. Moreover, RLS patients have worse quality of sleep, more depressive symptoms, excessive daytime sleepiness, greater comorbidity severity and are at higher risk of OSA.

Author roles

1. *Research project:* (A) Conception, (B) Organization, (C) Execution.
2. *Statistical analysis:* (A) Design, (B) Execution, (C) Review and Critique.
3. *Manuscript:* (A) Writing of the first draft, (B) Review and Critique.

S.M.H.A. Araujo: 1A, 1B, 1C, 3A; V.M.S. Bruin: 1A, 1B, 1C, 2C, 3A, 3B; L.A. Nepomuceno: 1B, 1C, 3B; M.L. Maximo: 2A, 2B, 2C. E.F. Daher: 1A, 1B, 1C, 2C, 3A, 3B; D.P.C. Ferrer 1B, 1C, 3B; P.F.C. Bruin: 1A, 1B, 1C, 3A, 3B.

Financial disclosure and conflict of interest for the previous 12 months

S.M.H.A.A., V.M.S.B., L.A.N., M.L.M., E.F.D., D.P.C.F. and P.F.C.B. all do not have a financial relationship with a commercial entity that has an interest in the subject of this paper.

Acknowledgements

We wish to thank MCT/CNPq for support of this study.

References

- [1] Nineb A, Rosso C, Dumurgier J, Nordine T, Lefaucheur JP, Creange A. Restless legs syndrome is frequently overlooked in patients being evaluated for polyneuropathies. *Eur J Neurol* 2007;14:788–92.
- [2] Zucconi M, Ferini-Strambi L. Epidemiology and clinical findings of restless legs syndrome. *Sleep Med* 2004;5:293–9.
- [3] Lopes LA, Lins CM, Adeodato VG, et al. Restless legs syndrome and quality of sleep in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:2633–6.
- [4] Moreira NC, Damasceno RS, Medeiros CA, et al. Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:932–7.
- [5] Bastos JP, Sousa RB, Nepomuceno LA, et al. Sleep disturbances in patients on maintenance hemodialysis: role of dialysis shift. *Rev Assoc Med Bras* 2007;53:492–6.
- [6] Unruh ML, Hartunian MG, Chapman MM, Jaber BL. Sleep quality and clinical correlates in patients on maintenance dialysis. *Clin Nephrol* 2003;59:280–8.
- [7] Kawauchi A, Inoue Y, Hashimoto T, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: health-related quality of life and laboratory data analysis. *Clin Nephrol* 2006;66:440–6.
- [8] Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P, et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung* 2006;184:43–9.
- [9] Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis* 2005;45:388–96.
- [10] Chen WC, Lim PS, Wu WC, et al. Sleep behavior disorders in a large cohort of Chinese (Taiwanese) patients maintained by long-term hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2006;48:277–84.
- [11] Allen RP, Nespor S, Rault R. Characterizing sleep disorders in chronic hemodialysis patients. *ASAIO Trans* 1991;37:M456–7.
- [12] Sabbatini M, Minale B, Crispo A, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:852–6.
- [13] Hsu CY, Lee CT, Lee YJ, et al. Better sleep quality and less daytime symptoms in patients on evening hemodialysis: a questionnaire-based study. *Artif Organs* 2008;32:711–6.
- [14] Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med* 2003;4:101–19.
- [15] Masuko AH, Carvalho LB, Machado MA, Morais JF, Prado LB, Prado GF. Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the restless legs syndrome rating scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:832–6.
- [16] Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med* 2003;4:121–32.
- [17] Buysse DJ, Reynolds III CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989;28:193–213.
- [18] Gorenstein C, Andrade L, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the Beck Depression Inventory on Brazilian college students. *J Clin Psychol* 1999;55:553–62.
- [19] Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992;15:376–81.
- [20] Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131:485–91.
- [21] Gus M, Goncalves SC, Martinez D, et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. *Am J Hypertens* 2008;21:832–5.
- [22] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373–83.
- [23] Dawson DA, Grant BF, Li TK. Quantifying the risks associated with exceeding recommended drinking limits. *Alcohol Clin Exp Res* 2005;29:902–8.

- [24] Jones DW, Hall JE. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and evidence from new hypertension trials. *Hypertension* 2004;43:1–3.
- [25] European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003;21:1011–53.
- [26] K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2005;45:S1–S153.
- [27] Collado-Seidel V, Kohnen R, Samtleben W, Hillebrand GF, Oertel WH, Trenkwalder C. Clinical and biochemical findings in uremic patients with and without restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis* 1998;31:324–8.
- [28] Takaki J, Nishi T, Nangaku M, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2003;41:833–9.
- [29] Winkelmann J, Wetter TC, Collado-Seidel V, et al. Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients. *Sleep* 2000;23:597–602.
- [30] Rijsman RM, de Weerd AW, Stam CJ, Kerkhof GA, Rosman JB. Periodic limb movement disorder and restless legs syndrome in dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2004;9:353–61.
- [31] Buysse DJ, Hall ML, Strollo PJ, et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. *J Clin Sleep Med* 2008;4:563–71.
- [32] Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res* 2000;9:5–11.
- [33] De Santo RM, Lucidi F, Violani C, Di Iorio BR. Sleep disorders in hemodialyzed patients – the role of comorbidities. *Int J Artif Organs* 2005;28:557–65.
- [34] Locking-Cusolito H, Harwood L, Wilson B, et al. Prevalence of risk factors predisposing to foot problems in patients on hemodialysis. *Nephrol Nurs J* 2005;32:373–84.
- [35] Hojs-Fabjan T, Hojs R. Polyneuropathy in hemodialysis patients: the most sensitive electrophysiological parameters and dialysis adequacy. *Wien Klin Wochenschr* 2006;118:S29–34.
- [36] Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population ≥ 40 years of age with and without diabetes: 1999–2000 national health and nutrition examination survey. *Diabetes Care* 2004;27:1591–7.
- [37] Hattar E, Chalk C, Postuma RB. Is there a higher risk of restless legs syndrome in peripheral neuropathy? *Neurology* 2009;72:955–60.
- [38] Hui DS, Wong TY, Li TS, et al. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end stage renal failure on maintenance hemodialysis. *Med Sci Monit* 2002;8:CR331–6.
- [39] Mucci I, Molnar MZ, Ambrus C, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:571–7.
- [40] Winkelmann JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372–8.
- [41] Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 1995;26:751–6.
- [42] Phillips BA, Collop NA, Drake C, Consens F, Vgontzas AN, Weaver TE. Sleep Disorders and Medical Conditions in Women. Proceedings of the Women & Sleep Workshop, National Sleep Foundation, Washington, DC, March 5–6, 2007. *J Womens Health (Larchmt)* 2008;17:1191–9.
- [43] Rijsman R, Neven AK, Graffelman W, Kemp B, de Weerd A. Epidemiology of restless legs in The Netherlands. *Eur J Neurol* 2004;11:607–11.
- [44] Hening WA, Allen RP, Chaudhuri KR, et al. Clinical significance of RLS. *Mov Disord* 2007;22:3395–400.
- [45] Hadjigeorgiou GM, Stefanidis I, Dardiotis E, et al. Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey. *Eur J Neurol* 2007;14:1275–80.
- [46] Bhowmik D, Bhatia M, Gupta S, Agarwal SK, Tiwari SC, Dash SC. Restless legs syndrome in hemodialysis patients in India: a case controlled study. *Sleep Med* 2003;4:143–6.
- [47] Enomoto M, Inoue Y, Namba K, Munezawa T, Matsuura M. Clinical characteristics of restless legs syndrome in end-stage renal failure and idiopathic RLS patients. *Mov Disord* 2008;23:811–6.
- [48] Gigli GL, Adorati M, Dolso P, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004;5:309–15.
- [49] Collado-Seidel V, Kazenwadel J, Wetter TC, et al. A controlled study of additional sr-L-dopa in L-dopa-responsive restless legs syndrome with late-night symptoms. *Neurology* 1999;52:285–90.
- [50] Lim LL, Dinner D, Tham KW, Siraj E, Shields Jr R. Restless legs syndrome associated with primary hyperparathyroidism. *Sleep Med* 2005;6:283–5.
- [51] Pennestri MH, Montplaisir J, Colombo R, Lavigne G, Lanfranchi PA. Nocturnal blood pressure changes in patients with restless legs syndrome. *Neurology* 2007;68:1213–8.
- [52] Kumagai T, Ishibashi Y, Kawarazaki H, et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea syndrome in peritoneal dialysis patients. *Clin Nephrol* 2008;70:332–9.
- [53] Franco RA, Ashwathnarayan R, Deshpandee A, et al. The high prevalence of restless legs syndrome symptoms in liver disease in an academic-based hepatology practice. *J Clin Sleep Med* 2008;4:45–9.
- [54] Guney I, Biyik M, Yeksan M, et al. Sleep quality and depression in peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 2008;30:1017–22.
- [55] Sim JJ, Rasgon SA, Kujubu DA, et al. Sleep Apnea in Early and Advanced Chronic Kidney Disease: Kaiser Permanente Southern California Cohort. *Chest* 2009;135:710–6.
- [56] Argekar P, Griffin V, Litaker D, Rahman M. Sleep apnea in hemodialysis patients: risk factors and effect on survival. *Hemodial Int* 2007;11:435–41.