ROBERTO SAVIO SILVA SANTOS

**Síndrome das pernas inquietas em pacientes
com hiperparatireoidismo secundário em
hemodiálise pré e pós-paratireoidectomia**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de Nefrologia

Orientador: Dra. Rosilene Motta Elias

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Roberto Savio Silva

Síndrome das pernas inquietas em pacientes com hiperparatireoidismo secundário em hemodiálise pré e pós-paratireoidectomia / Roberto Savio Silva Santos. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Nefrologia.

Orientadora: Rosilene Motta Elias.

Descritores: 1.Hiperparatireoidismo 2.Insuficiência renal crônica 3.Hiperfosfatemia 4.Hormônio paratireóideo 5.Síndrome das pernas inquietas 6.Síndromes da apneia do sono 7.Transtornos do sono

USP/FM/DBD-448/15

Dedicatória

**À minha amada esposa,
Daniela Loss Mattedi,
pelo amor e carinho em todos estes anos, e pela paciência e
compreensão na execução desta tese.**

Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Dra. Rosilene Motta Elias, que aumentou em mim a curiosidade científica, abriu as portas para que eu desenvolvesse meu conhecimento, por sua motivação, paciência e orientação em todas as etapas desta tese, pela mestre que é, minha eterna gratidão.

Em especial e com muito carinho a Dra. Vanda Jorgetti e Dra. Rosa Maria Affonso Moysés, que me receberam no ambulatório de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da Disciplina de Nefrologia do HCFMUSP, pelo apoio, paciência, incentivo, valiosos ensinamentos e pelo exemplo de simplicidade e grandeza.

Ao Prof. Dr. Fernando Morgadinho Santos Coelho, por sua cooperação e fundamental participação em todas as fases desta tese, especialmente na análise dos exames de polissonografia.

Aos amigos Janaína de Almeida Mota Ramalho e Bruno Caldin da Silva, com quem convivi desde a residência de nefrologia no HCFMUSP, grandes amigos e excelentes colegas.

Aos amigos e colegas da Disciplina de Nefrologia do HCFMUSP por acreditarem no trabalho e fornecerem suporte à sua realização.

Ao Programa de Pós-Graduação da Disciplina de Nefrologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, na pessoa do Dr. Emanuel de Almeida Burdman, pelo apoio e suporte acadêmico.

À Disciplina de Nefrologia, representada por seus titulares Profa. Dra. Irene Noronha e Prof. Dr. Roberto Zatz, pela oportunidade de realizar a residência médica em Nefrologia em um centro de excelência.

À equipe do LIM 16, pela ajuda na parte laboratorial, em especial à Fabiana G. Graciolli e ao Wagner Dominguez.

Aos pacientes que colaboraram para o estudo, sem os quais não teríamos alcançado nosso objetivo.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Fapesp), pelo suporte financeiro de auxílio à pesquisa.

A todos que, apesar de não citados, opinaram e me incentivaram ao longo de todo o caminho percorrido até a elaboração desta tese.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

Sumário

Lista de figuras

Lista de tabelas

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Resumo

Abstract

1	Introdução.....	1
1.1	Fisiologia do sono.....	3
1.2	Distúrbios do sono e doença renal crônica.....	6
1.2.1	Distúrbios do movimento.....	6
1.2.2	Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono.....	9
1.3	Distúrbios do sono e hiperparatireoidismo secundário.....	13
2	Objetivo.....	15
2.1	Objetivos secundários.....	16
3	Casuística e métodos.....	17
3.1	Cálculo da amostra.....	18
3.2	Seleção dos pacientes.....	18
3.3	Desenho do estudo.....	19
3.4	Polissonografia.....	20
3.5	Bioimpedância elétrica segmentar.....	22
3.6	Exames complementares.....	23
3.7	Medida de peso corpóreo, estatura e circunferência do pescoço... ..	23
3.8	Escala de sonolência de Epworth.....	23
3.9	Síndrome das pernas inquietas.....	24
3.10	Escala de graduação da SPI.....	24
3.11	Escala visual numérica.....	25
3.12	Análise estatística.....	25
4	Resultados.....	26
4.1	Distúrbios de movimento.....	32
4.2	Parâmetros respiratórios do sono.....	38
4.3	Dados de volemia obtidos com bioimpedância.....	41
5	Discussão.....	45
6	Conclusões.....	52
7	Anexos.....	54
8	Referências.....	65

Apêndices

Listas

FIGURAS

Figura 1 -	Representação gráfica do desenho do estudo	20
Figura 2 -	Distribuição do sono nos estágios REM e não REM (N1, N2 e N3), pré e pós paratireoidectomia (PTX)	31
Figura 3 -	Percentual de pacientes com o diagnóstico de síndrome de pernas inquietas antes e após paratireoidectomia	32
Figura 4 -	Comportamento individual dos escores de gravidade da síndrome de pernas inquietas (SPI) antes e após paratireoidectomia (PTX). Representação gráfica individual da escala de graduação da SPI de acordo com o Grupo Internacional de Estudos da SPI (versão para o português do Brasil).	33
Figura 5 -	Representação gráfica do comportamento individual da dosagem de 25-hidroxivitamina D (25(OH)vitD) pré e pós-paratireoidectomia (PTX) dos pacientes com o diagnóstico de síndrome de pernas inquietas (SPI)	37
Figura 6 -	Correlação entre o índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH) e razão entre água extracelular e massa magra no momento pré paratireoidectomia	41
Figura 7 -	Correlação entre o índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH) e a circunferência do pescoço em centímetros no momento pré paratireoidectomia	42
Figura 8 -	Comparação entre deslocamento espontâneo rostral de fluidos nos períodos pré e pós paratireoidectomia	43
Figura 9 -	Representação gráfica da distribuição do número de pacientes em relação a razão entre água extracelular e a massa magra nos períodos pré e pós paratireoidectomia	44

TABELAS

Tabela 1 -	Características clínicas dos pacientes.....	27
Tabela 2 -	Características clínicas pré e pós paratireoidectomia.....	28
Tabela 3 -	Características laboratoriais pré e pós paratireoidectomia	30
Tabela 4 -	Dados polissonográficos pré e pós paratireoidectomia	31
Tabela 5 -	Dados de distúrbios do movimento pré e pós paratireoidectomia	33
Tabela 6 -	Comparação dos dados clínicos e laboratoriais entre os pacientes sem e com o diagnóstico de síndrome das pernas inquietasno momento pré paratireoidectomia	35
Tabela 7 -	Comparação dos dados de polissonografiaentre os pacientes sem e com o diagnóstico de síndrome das pernas inquietas pré paratireoidectomia	36
Tabela 8 -	Parâmetros respiratórios do sono obtidos da polissonografia pré e pós paratireoidectomia	38
Tabela 9 -	Comparação entre pacientes sem e com apneia do sono.....	39
Tabela 10 -	Características do sono comparando pacientes sem e com apneia do sono	40
Tabela 11 -	Dados de Bioimpedância.....	43

ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

Δ FMId	variação do fluido do membro inferior direito
25(OH)VitD	25-hidroxivitamina D
ACT	água corpotal total
AEC	água extracelular
AHI	índice de apneia e hipopneia
AIC	água intracelular
AS	apneia do sono
BIA	bioimpedância elétrica segmentar
CO ₂	dióxido de carbono
DCV	doença cardiovascular
DMO-DRC	metabolismo mineral e ósseo
DRC	doença renal crônica
EEG	eletroencefalograma
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HD	hemodiálise
HPTS	hiperparatireoidismo secundário
IAH	índice de apneia-hipopneia
IMC	índice de massa corporal
IMPP	índice de movimentos periódico de pernas
MPP	movimentos periódicos de pernas
NREM	<i>Non Rapid Eye Movement</i>
pO ₂	pressão parcial de oxigênio
PSG	polissonografia
PTH	paratormônio
PTX	paratireoidectomia
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SPI	síndrome das pernas inquietas

Resumo

Santos RSS. *Síndrome das pernas inquietas em pacientes com hiperparatireoidismo secundário pré e pós-paratireoidectomia* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio do sono com alta prevalência entre pacientes em hemodiálise, nos quais o mecanismo é pouco conhecido. Tem sido postulado que alterações do metabolismo mineral e ósseo relacionadas à doença renal crônica, especialmente o hiperparatireoidismo secundário, possam estar relacionadas à patogênese da SPI. Este trabalho teve como objetivo principal avaliar a SPI antes e após paratireoidectomia (PTX). Além disso, avaliamos dados objetivos do sono por meio de polissonografia, com ênfase em apneia do sono. Estudamos prospectivamente 19 pacientes (6 homens, idade 48 ± 11 anos) com hiperparatireoidismo grave pré e pós-PTX. O diagnóstico e o escore de gravidade da SPI foram avaliados de acordo com o Grupo de Estudo Internacional de SPI. Polissonografia pré e pós-PTX forneceu dados de arquitetura do sono, movimentos periódicos de pernas e apneia do sono, medida por meio do índice de apneia-hipopneia/hora de sono (IAH). SPI foi encontrada em 10 pacientes (53%) e se associou com maiores níveis de fosfato ($p=0,005$) e maior gravidade da dor ($p=0,003$). Após a PTX, houve redução dos níveis séricos de paratormônio, fosfato e aumento dos níveis de 25-hidroxivitamina D, calicreína-6 e fetuína-A. A PTX reduziu a SPI para 21% ($p=0,044$), acompanhada por redução nos escores de gravidade e alívio da dor e do prurido. A análise de regressão logística mostrou que o fosfato pré-PTX permaneceu independentemente associado com SPI (OR=7,28; $p=0,035$), em modelo ajustado para hemoglobina, idade e sexo. Apneia do sono (IAH >5) foi encontrada em 11 pacientes pré e 14 pós-PTX (63% vs. 74%, $p=0,698$). Observamos uma correlação entre o IAH e a relação água corporal extracelular/massa magra ($r=0,535$, $p=0,018$), assim como correlação com a circunferência do pescoço pré-PTX ($r=0,471$, $p=0,042$). Entretanto, não observamos correlação do IAH com o deslocamento de fluidos da perna direita durante o sono ($p=0,09$), que aumentou significativamente após PTX ($p=0,011$). Concluímos que a PTX melhora a SPI, com cura completa ou melhora significativa. Se essa melhora está relacionada à diminuição do paratormônio ou do fósforo necessita de investigação adicional. Além disso, o presente estudo confirma a alta prevalência de apneia do sono entre pacientes em hemodiálise, o que não se modificou com a PTX.

Descritores: hiperparatireoidismo; insuficiência renal crônica; hiperfosfatemia; hormônio paratireóide; síndrome das pernas inquietas; síndromes da apneia do sono; transtornos do sono.

Abstract

Santos RSS. *Restless leg syndrome in secondary hyperparathyroidism patients on hemodialysis pre and post parathyroidectomy* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2015.

Restless legs syndrome (RLS) is a sleep disorder with high prevalence among patients on hemodialysis, which underlying mechanism is still unknown. It has been postulated that bone metabolism disorder, especially secondary hyperparathyroidism may be implicated in the pathogenesis. The present study aimed to evaluate RLS before and after parathyroidectomy (PTX). In addition, we evaluated objective data through polysomnography, focusing on sleep apnea. We prospectively evaluated 19 patients (6 men, aged 48 ± 11 years) with severe hyperparathyroidism pre and post-surgical treatment, parathyroidectomy (PTX). RLS diagnosis and rating scale were assessed based on the International RLS Study Group. Polysomnography pre and post PTX provided data on sleep architecture, periodic leg movements of sleep and apnea-hypopnea index (AHI). RLS was observed in 10 patients (53%), and was associated with higher levels of phosphate ($p=0,005$) and severe pain ($p=0,003$). After PTX, there was a reduction of serum parathyroid hormone, serum phosphate, and an increase of 25-hydroxyvitamin D, kalicrein-6 and Fetuin-A. PTX improved RLS to 21% ($p=0,04$), accompanied by a decrease in rating scale, in association with alleviation of pain and pruritus. Logistic regression shows that serum phosphate pre PTX remained independently associated with RLS (HR=7,28; $p=0,035$), in a model adjusted for hemoglobin, age and gender. Sleep apnea (AHI>5) was found in 11 patients pre and 14 patients post PTX (63% vs. 74%, $p=0,698$). There was a correlation between AHI and the relation extracellular water/ lean body mass ($r=0,535$; $p=0,018$) as well as a correlation between AHI and neck circumference ($r=0,471$; $p=0,042$). However, there was no correlation between AHI and spontaneous rostral fluid shift ($p=0,09$) that has increased after PTX ($p=0,011$). We concluded that PTX provided an opportunity to improve RLS. Whether RLS may be improved by reduction of serum phosphorus or parathyroid hormone, merits further investigation. In addition, PTX had no impact on the high prevalence of sleep apnea in this population.

Descriptors: hyperparathyroidism; renal insufficiency, chronic; hyperphosphatemia; parathyroid hormone; restless legs syndrome; sleep apnea syndromes; sleep disorders.

1 Introdução

---

1 INTRODUÇÃO

O interesse pelo estudo das doenças relacionadas ao sono vem crescendo nas últimas três décadas. Patologias como insônia, apneia do sono, síndrome de pernas inquietas, movimentos periódicos de pernas, parassonias, mioclonias e narcolepsia são alguns exemplos.

Não se sabe se pela presença de comorbidades ou por causas específicas, mas pacientes com doença renal crônica (DRC) apresentam maior prevalência de inúmeras desordens do sono. Nesses pacientes, queixas relacionadas aos distúrbios do sono e sonolência excessiva diurna estão entre os principais sintomas, variando entre 20 e 80% ⁽¹⁾ e 31 e 77%, respectivamente ⁽²⁻⁴⁾. Apesar dessa alta prevalência, essas queixas ainda são pouco valorizadas nessa população.

A síndrome das pernas inquietas (SPI) é um distúrbio do sono cujo diagnóstico é puramente clínico. Essa patologia pode ser idiopática ou secundária, incluindo no último caso a DRC, porém sua fisiopatologia não está completamente elucidada. Pacientes com hiperparatireoidismo secundário (HPTS), em especial, apresentam peculiaridades clínicas, como dor e prurido, que podem afetar diretamente o sono. A SPI recentemente foi associada a alterações do metabolismo mineral e ósseo (DMO-DRC), tais como hiperfosfatemia ⁽⁵⁾ e aumento dos níveis de paratormônio (PTH) ⁽⁶⁾. O tratamento do HPTS, em especial a paratireoidectomia (PTX), consegue melhorar tanto os níveis de fosfato quanto os de PTH. Desta forma, a PTX poderia levar a uma melhora da SPI, que foi uma das hipóteses testadas no presente trabalho. Porém, a literatura é escassa nesse sentido, com poucos estudos e utilizando diferentes metodologias no diagnóstico da SPI. Além disso, não há dados na literatura sobre alterações objetivas do sono nessa população e o que ocorre após a resolução do HPTS com a realização da PTX.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi avaliar a presença da SPI pré e pós-PTX em um grupo de pacientes com HPTS em hemodiálise, além de avaliar dados objetivos por meio de polissonografia. Descreveremos a seguir um breve resumo da fisiologia normal do sono, de cada uma das principais desordens do sono a serem avaliadas nesta tese, assim como particularidades do sono nos pacientes com DRC, especialmente aqueles com HPTS.

1.1 Fisiologia do sono

As funções do sono ainda são pouco conhecidas, mas o sono parece ser um processo ativo no qual o cérebro está envolvido em uma grande variedade de atividades que são tão complexas quanto as que ocorrem durante a vigília. Os estágios do sono humano foram definidos e padronizados por Rechtschaffen e Kales (1968) ⁽⁷⁾ e posteriormente revisados por Iber (2007) ⁽⁸⁾. O sono é analisado em períodos de 30 segundos chamados épocas do sono, e dividido em sono REM (*Rapid Eye Movement*) e NREM (*Non Rapid Eye Movement*). O sono NREM é subdividido em 3 estágios (N1, N2, N3).

Vigília

O registro eletroencefalográfico (EEG) se caracteriza por ondas rápidas, de baixa amplitude, que indicam alto grau de atividade dos neurônios corticais. O padrão observado é dessincronizado. Fazem parte desse estágio movimentos de olhos aleatórios e um discreto aumento do tônus muscular.

Estágio N1

Transição entre o estado de vigília para o sono. Pode ser alcançado alguns minutos após o início do registro de polissonografia (PSG). No EEG

há ondas de baixa voltagem e, relativamente, alta frequência. O tônus muscular é reduzido. Estão presentes movimentos lentos dos olhos. O estágio N1 compreende 2 a 5% do sono total. O aumento da proporção desse estágio sugere fragmentação do sono em decorrência de algum distúrbio do sono.

Estágio N2

O estágio N2 é caracterizado no EEG por diminuição da frequência e aumento da amplitude das ondas, com grafoelementos típicos desse estágio: os fusos do sono e os complexos K. Os fusos do sono são transitórios e se apresentam como ondas que ocorrem em surtos de 0,5 a 1,5 segundo, com frequência entre 11 e 16 Hz. O complexo K consiste em uma onda de morfologia aguda, negativa, seguida imediatamente por um componente positivo que se destaca do EEG basal (amplitude maior que 75 Hz) e tem duração maior que 0,5 segundo. O estágio N2 compreende de 40 a 50% do total do sono.

Estágio N3

No EEG estão presentes ondas delta de alta amplitude e baixa frequência em mais de 20% do traçado. Os movimentos oculares são raros e o tônus muscular diminui progressivamente. O estágio N3 é conhecido como sono de ondas lentas no EEG ou sono profundo, e corresponde a cerca de 20% do total do sono.

REM

O sono REM é responsável por cerca de 20 a 25% do sono total e ocorre tipicamente em 4 ou 5 episódios por noite a cada 90 a 120 minutos. O REM é caracterizado por ondas de baixa amplitude e frequência rápida, que lembram um padrão de atividade e vigília no ECG, atonia muscular no eletromiograma indicando inatividade de todos os músculos voluntários,

exceto pelos músculos extrínsecos do olho, responsáveis pelos movimentos rápidos dos olhos. O sono REM pode ser classificado em fase fásica e tônica.

Os estágios do sono ocorrem em ciclos durante a noite com 4 a 6 ciclos em um adulto, com duração média de 90 a 120 minutos cada.

Fisiologicamente, com a transição da vigília para o sono NREM, a pressão sanguínea tende a se reduzir lentamente. Durante o sono REM (fase tônica), a pressão permanece a mesma do sono NREM; no entanto, durante a fase fásica, há um forte aumento da pressão que, muitas vezes, chega a ultrapassar em 30% o valor basal (repouso). Esse fenômeno é explicado pela vasoconstrição generalizada, secundária à atividade simpática, que ocorre em surtos durante a fase fásica do sono REM, enquanto que, tanto na fase tônica como no sono NREM, há uma vasodilatação dos principais vasos do sistema circulatório em virtude do predomínio da atividade parassimpática ^(9, 10).

Durante a fase 3 do sono não REM ocorre diminuição da pressão arterial. Ao despertar, a pressão se recupera, qualquer que tenha sido o estágio de sono em que se produz o despertar e qualquer que seja a intensidade da queda tensional durante o sono. O débito cardíaco, assim como a frequência cardíaca, diminuem moderadamente durante o sono REM e no estágio 3 do sono NREM.

A fase REM do sono favorece a ocorrência das apneias. Durante essa fase, o controle neural da respiração é particularmente alterado, sendo o ciclo respiratório aparentemente livre do controle químico pelo pO_2 . A respiração passa a ser rápida e irregular, com hipotonia dos músculos respiratórios e aumento da resistência das vias aéreas superiores, o que contribui para o aparecimento de apneias.

Episódios repetidos de apneia com despertares subsequentes geram dessaturação da oxi-hemoglobina e retenção de CO_2 ⁽¹¹⁾. Durante a apneia ocorre redução da frequência cardíaca secundária ao aumento do tônus vagal ⁽¹²⁾ e, no fim de cada evento, há súbitas elevações tanto da frequência

cardíaca quanto da pressão arterial, através do aumento da atividade do sistema autonômico simpático. O mecanismo que desencadeia a hiperatividade simpática não é bem conhecido.

1.2 Distúrbios do sono e doença renal crônica

A prevalência de insônia e da baixa qualidade do sono na DRC em hemodiálise ou diálise peritoneal é alta, entre 19 e 71% ^(2, 4, 13, 14). Tempo em diálise, idade avançada, fatores metabólicos como níveis de ureia, hemoglobina, potássio e fósforo, níveis de paratormônio (PTH) e sintomas como dores ósseas e artralguas estão relacionados ao maior risco de insônia ^(13, 15-17). Até o horário do turno de diálise desses pacientes parece influenciar na qualidade do sono ^(18, 19). A maior prevalência de distúrbios como SPI, movimento periódico de pernas e apneia do sono nesses pacientes também está relacionada a insônia e queixas de baixa qualidade de sono ⁽²⁰⁻²²⁾. Unruh e colaboradores (2006) mostraram que pacientes com DRC em hemodiálise convencional (4 horas, três vezes por semana) têm maior chance de apresentar menor eficiência de sono, menor tempo de sono, maior dificuldade de retomar o sono após um despertar e maior risco de despertar precoce do que controles, que não apresentam DRC, pareados por sexo, idade, índice de massa corporal (IMC) e raça ⁽²³⁾. Baixa qualidade de sono é um fator independente associado a pior qualidade de vida e maior mortalidade nessa população ^(24, 25). O transplante renal está associado a melhora da arquitetura do sono e da qualidade do sono ^(26, 27).

1.2.1 Distúrbios do movimento

A SPI e os movimentos periódicos de pernas (MPP) são classificados como distúrbios do movimento relacionados ao sono. A SPI é um distúrbio do movimento caracterizado por uma vontade irresistível de movimentar os membros e dificuldade de iniciar o sono, em geral associada à dor nas pernas, que predomina no período de repouso ou sono e é aliviado pelo

movimento. Acomete de 5 a 15% da população geral e aumenta a incidência com o avançar da idade ⁽²⁸⁻³¹⁾, não havendo diferença na prevalência entre os sexos ^(31, 32). A patogênese da SPI permanece desconhecida, porém parece estar relacionada a disfunção nos receptores D2 da dopamina no sistema nervoso central ⁽³³⁾. Anemia e baixos níveis de ferro e ferritina no sangue estão associados ao aparecimento ou piora dos sintomas de SPI ^(34, 35). O ferro atua como cofator na síntese da dopamina, ocorrendo também associação entre os níveis séricos de ferro e a densidade dos receptores D2 na substância negra e putame, sugerindo uma perda seletiva desses receptores associados a deficiência de ferro ⁽³⁶⁻³⁸⁾. O risco de SPI na população com DRC é maior que na população geral e aumenta com a progressão da disfunção renal. Outras causas associadas à alta prevalência da SPI são gravidez, *diabetes mellitus*, doenças neurodegenerativas, medicações, distúrbios de hiperatividade e déficit de atenção ⁽³⁹⁻⁴²⁾. São fatores de risco para o desenvolvimento de SPI a obesidade e a hipercolesterolemia ⁽⁴³⁾.

Os MPP acometem de 4 a 8% da população geral ⁽⁴⁴⁾ e são caracterizados por movimentos repetidos, regulares, sucessivos e estereotipados dos membros inferiores que ocorrem durante o sono e resultam em baixa qualidade do sono, insônia e sonolência diurna. O diagnóstico na PSG é dado pela presença de episódios repetidos de contração muscular dos membros inferiores de 0,5 a 5 segundos de duração, separados por intervalos típicos de 20 a 40 segundos associados a despertares ou superficialização do sono. A gravidade dessa condição é determinada pelo índice de movimentos periódicos de pernas (número de movimentos periódicos por hora de sono ou IMPP). Assim, pode ser classificada como leve de 5 a 24 MPP/h; moderada de 25 a 49 MPP/h e grave com mais de 50 MPP/h. Os MPP estão presentes em cerca de 90% dos pacientes com SPI ⁽⁴⁵⁾. Apesar de também ocorrerem de forma independente, a frequente associação entre SPI e MPP sugere uma etiologia comum, tendo-se já sido descrito um gene (BTBD9) que confere suscetibilidade às duas doenças ^(46, 47).

Alguns estudos mostraram uma associação entre SPI/MPP, hipertensão e insuficiência cardíaca congestiva, o que sugere maior risco de doenças cardiovasculares nos pacientes com SPI/MPP ⁽⁴⁸⁻⁵⁰⁾. Esse achado pode ser explicado pela simples associação entre SPI/MPP com outros importantes fatores de risco para doenças cardiovasculares, como apneia do sono, *diabetes mellitus*, hipertensão e DRC ^(41, 43, 51). Entretanto, outra possível explicação é a frequente ativação do sistema nervoso simpático que acompanha os eventos de MPP. Essa ativação geralmente se manifesta com um aumento da frequência cardíaca e da pressão arterial. Essa repetida atividade simpática noturna poderia levar a hipertensão arterial sistêmica (HAS) diurna e aumento do risco cardiovascular ⁽⁵²⁻⁵⁵⁾. MPP são comuns nos pacientes com DRC, com uma prevalência estimada de 40 a 70% ^(56, 57). Existe uma evidente redução da prevalência dos MPP em pacientes após transplante renal ⁽⁵¹⁾.

A prevalência da SPI em pacientes com DRC é significativamente maior que na população geral e varia entre 7 e 70% em diferentes estudos ^(5, 58-61). O mesmo ocorre em relação aos MPP, com prevalências entre 40 e 70% ^(51, 62, 63). Após o transplante renal, a prevalência da SPI e do MPP varia de 5 a 27%, próximo à da população geral ^(51, 64). Os MPP podem ocorrer de forma independente tanto na população geral quanto nos pacientes com DRC ⁽⁶²⁾. Nesses pacientes, o tempo de diálise, o diagnóstico de *diabetes mellitus*, os baixos níveis de ferritina e hemoglobina e os maiores níveis de fósforo estão associados a maior risco da SPI ^(41, 59, 65).

Na população com DRC, a SPI e os MPP estão associados com dificuldade para iniciar o sono, baixa qualidade do sono ⁽⁶⁶⁾, pior qualidade de vida ^(20, 22), depressão ⁽⁶⁷⁾, maior mortalidade ⁽⁶⁸⁾ e piores resultados no Escore de Risco de Framingham ⁽⁵¹⁾.

O efeito da modalidade da terapia renal substitutiva tem sido avaliado na melhora da SPI e do MPP. Jaber e colaboradores mostraram uma redução da prevalência e da melhora da gravidade da SPI após 12 meses de conversão de hemodiálise convencional para hemodiálise domiciliar curta

diária, enquanto Hanly e colaboradores não demonstraram redução dos MPP após a conversão para hemodiálise diária longa noturna ⁽²¹⁾.

Altas doses de ferro endovenoso se associaram com uma redução transitória dos sintomas de SPI em paciente com DRC dialítica ⁽⁶⁹⁾. Um estudo randomizado e controlado mostrou redução dos sintomas de SPI com exercícios de resistência progressiva por 45 minutos durante as sessões de hemodiálise ⁽⁷⁰⁾.

1.2.2 Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono

A síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono, que vamos chamar daqui em diante simplesmente de apneia do sono (AS), é uma condição clínica na qual obstruções parciais ou completas da via aérea superior ocorrem durante o sono, gerando apneias e/ou hipopneias obstrutivas recorrentes. As apneias obstrutivas se caracterizam por ausência de fluxo aéreo associado a um aumento do esforço respiratório e as hipopneias obstrutivas por diminuição do fluxo em pelo menos 50% mantendo esforço respiratório, com duração de pelo menos 10 segundos. Apneias e hipopneias centrais são definidas por ausência e diminuição do fluxo aéreo sem esforço respiratório, caracterizando falha no comando ventilatório.

A AS apresenta alta prevalência e morbidade na cidade de São Paulo. Tufik e colaboradores (2010) demonstraram uma prevalência de 32,8% de 1.042 voluntários com idade entre 20 e 80 anos na cidade de São Paulo ⁽⁷¹⁾. Essa prevalência varia quando se analisam grupos selecionados. Na população geral, a AS é mais frequente entre os homens ⁽⁷²⁻⁷⁵⁾, os idosos ^(47, 76, 77) e os obesos ^(41, 71, 78).

Evidências mostram que a AS compromete a qualidade de vida ⁽⁷⁹⁾, aumenta o risco de hipertensão arterial sistêmica (HAS), de doenças cardiovasculares (DCV) ⁽⁸⁰⁾ e de acidentes de trânsito ⁽⁸¹⁾. Existe uma forte associação entre AS e diversas alterações cardiovasculares e muito se

discute sobre o seu papel como causa, efeito e sua associação na morbimortalidade desses pacientes. Indivíduos portadores de AS apresentam alta prevalência de HAS, cerca de 35% ^(50, 82-87). Por outro lado, distúrbios relacionados ao sono são frequentes em pacientes hipertensos ^(88, 89). A apneia e hipopneia associadas a dessaturação, despertares e ativação simpática podem causar elevação da pressão arterial durante a vigília levando, conseqüentemente, a HAS sustentada ⁽¹²⁾. A AS já é considerada uma das principais causas de HAS em alguns consensos e está entre as principais causas de hipertensão resistente ^(90, 91). Muitos estudos relacionam indiretamente a AS na etiologia da DCV, entretanto, a presença de fatores de risco comuns dificulta a comprovação da AS como fator de risco independente para DCV ^(92, 93). Apesar das evidências indiretas, estudos prospectivos e longitudinais ainda não comprovaram essa relação de causa e efeito ^(59, 94, 95). AS tem grande associação com outras DCV como insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral, com prevalências de 12 a 53% e 60%, respectivamente ⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾, além de arritmias cardíacas ⁽⁸⁵⁾ e morte súbita ⁽⁹⁹⁾. Também foram demonstradas evidências correlacionando AS com desenvolvimento e progressão da hipertrofia e disfunção ventricular esquerda ^(100, 101).

O diagnóstico de AS se faz após anamnese, exame físico e estudo polissonográfico. Neste último observa-se uma pausa respiratória maior que 10 segundos, com intervalos de 10 segundos entre elas, associado com microdespertares, que podem ser vistos ao eletroencefalograma. O índice de apneia-hipopneia (IAH) indica o número de eventos respiratórios por hora de sono. Esse índice classifica a apneia em leve (IAH de 5 a 15), moderada (IAH de 15 a 30) e grave (IAH maior que 30).

A AS é significativamente mais frequente entre pacientes com DRC do que na população geral, com uma prevalência de 50% a 73% entre pacientes em hemodiálise convencional e diálise peritoneal ambulatorial contínua, não havendo diferença entre os dois métodos ^(23, 102-104).

Alguns mecanismos podem estar relacionados com a maior prevalência de AS em pacientes com DRC. São eles: interferência da sobrecarga de volume na abertura da via aérea superior, redução do tônus muscular das vias aéreas superiores e interferências no centro respiratório e nos quimiorreceptores ⁽¹⁰⁵⁾, diminuindo a resposta a estímulos como hipoxemia e acidemia ^(102, 106-109), e supressão da musculatura respiratória causada por acidose metabólica, desequilíbrio osmótico e redução da depuração de moléculas médias.

Sakaguchi e colaboradores mostraram, em pacientes japoneses com DRC em tratamento conservador, uma alta prevalência de AS (65%) e que a redução da taxa de filtração glomerular estimada em 10 mL/min/1,73 m² estava associada a um aumento de 42% na chance de AS após ajuste para idade, IMC e diabetes ⁽¹¹⁰⁾. DRC avançada (*clearance* estimado menor que 30 mL/min/1,73 m²) está associada a um risco 2,4 vezes maior para AS grave quando comparada com controles sem DRC. Além disso, DRC em hemodiálise (HD) está associada a um maior risco para AS grave e hipoxemia noturna, quando comparada com DRC não dialítica e controles sem DRC ⁽¹¹¹⁾. Estudos subsequentes comprovaram maior risco de AS grave e maior tempo de hipoxemia noturna entre pacientes com DRC em hemodiálise quando comparados a controles sem DRC ⁽²³⁾.

A simples observação de maior prevalência de AS nos estados edematosos como DRC e insuficiência cardíaca congestiva chama a atenção para a sobrecarga de volume como fator associado a edema da via aérea superior e, consequentemente, AS e hipoxemia noturna. Além disso, o deslocamento rostral de fluidos durante o decúbito noturno se associa a gravidade da AS na DRC dialítica ⁽¹¹²⁾. Elias e colaboradores correlacionaram alterações do volume de fluidos dos membros inferiores durante o sono com a circunferência de pescoço, tempo sentado durante o dia e com o percentual de tempo de apneia e hipopneia. Existe uma correlação entre o deslocamento de fluidos dos membros inferiores e o volume da jugular direita, assim como uma associação com edema da mucosa ao redor da via aérea superior em pacientes em hemodiálise ⁽¹¹³⁾.

Dados que corroboram para essa hipótese foram demonstrados pela correlação entre IAH e deslocamento rostral de fluidos durante o decúbito noturno em homens não obesos saudáveis ⁽¹¹⁴⁾, pacientes com hipertensão arterial resistente ⁽¹¹⁵⁾ e pacientes do sexo masculino com insuficiência cardíaca congestiva ⁽¹¹⁶⁾.

Apesar do momento da realização da PSG em relação ao dia da sessão de hemodiálise não influenciar a prevalência ou gravidade da AS nos pacientes com DRC dialítica ^(23, 111, 117), estudos sugerem que o melhor controle volêmico e a melhora do *clearance* de solutos durante o sono podem melhorar ou curar a AS. A conversão de 45 pacientes em programa de hemodiálise convencional para hemodiálise diária noturna se associou com redução da frequência de apneia-hipopneia de 25 ± 25 para 8 ± 8 episódios por hora de sono ($p=0,03$) ⁽²¹⁾. Resultado semelhante foi observado quando comparados pacientes em diálise ambulatorial peritoneal contínua com diálise peritoneal automática noturna. Estes últimos apresentaram menor IAH, exibindo um melhor controle volêmico (menor valor de água corporal total) ⁽¹¹⁸⁾. O IAH também se correlacionou com a dose de diálise (*Kt/V standard*) em pacientes com DRC em HD convencional e HD curta diária ⁽¹¹⁹⁾.

Em pacientes com DRC dialítica, a hipoxemia durante o sono está associada a um aumento de 5 vezes no risco de eventos cardiovasculares ⁽¹²⁰⁾, além de estar associada à hipertensão noturna, hipertrofia ventricular esquerda e alteração do sistema nervoso simpático ⁽¹²¹⁻¹²³⁾. Como em pacientes com DRC a principal causa de mortalidade é de origem cardiovascular ⁽¹²⁴⁾, torna-se importante o reconhecimento e tratamento da AS.

Apesar de não ser o foco principal desta tese, temos a oportunidade de observar a prevalência de AS entre pacientes com HPTS em hemodiálise. Não existem dados na literatura que associem AS com DMO-DRC.

1.3 Distúrbios do sono e hiperparatireoidismo secundário

Na literatura, a situação específica de distúrbios do sono nos pacientes com HPTS sintomáticos foi pouco avaliada. Chou e colaboradores mostraram uma prevalência de 97% de queixas relacionadas ao sono em 31 pacientes em hemodiálise com indicação de PTX por hiperparatireoidismo secundário à DRC. Dificuldade de iniciar o sono e despertar durante a noite foram as principais queixas (84% e 77%, respectivamente). Neste estudo, os sintomas de insônia se correlacionaram com a gravidade do prurido, da fraqueza generalizada e dos níveis de PTH e não se correlacionaram com níveis de fósforo, cálcio e dor óssea. Além disso, foi observada uma redução das queixas de distúrbios do sono e da gravidade da insônia com relato de maior tempo de sono 3 meses após cirurgia. A SPI foi caracterizada neste estudo como despertar noturno com necessidade de andar ou se movimentar. Usando esse critério diagnóstico, a SPI foi observada em 48% desses pacientes pré-PTX; apenas 1 dos 15 pacientes permaneceu com o sintoma pós-PTX ⁽¹²⁵⁾.

Em 2008, De Santo e colaboradores compararam 22 pacientes com DRC em hemodiálise com indicação de PTX com 44 pacientes pareados por idade, sexo, tempo de diálise, IMC, albumina e hemoglobina. Os pacientes com indicação de PTX referiam menor tempo de sono e apresentavam 95% de distúrbios de sono avaliados por questionário contra 80% nos controles ($p<0,001$) ⁽¹²⁶⁾.

A melhora de outros sintomas subjetivos, como alexitimia e depressão, é relatada em pacientes com hiperparatireoidismo após a PTX ⁽¹²⁷⁾. Além disso, algumas evidências também mostraram melhora da função cognitiva após a PTX ⁽¹²⁸⁾.

No hiperparatireoidismo primário, queixas relacionadas ao sono também são frequentes, podendo chegar a 44% ^(129, 130). A PTX também se mostrou eficaz na melhora das queixas de insônia, redução dos despertares e aumento do tempo total de sono nesses pacientes avaliados por meio de questionários ⁽¹²⁸⁾. Um estudo prospectivo randomizado demonstrou, por

meio de ressonância nuclear magnética funcional, uma associação do sono com a função cerebral. Os resultados sugeriram que uma diminuição dos níveis de PTH se associou com melhora do sono e diminuição da sonolência em pacientes assintomáticos com hiperparatireoidismo primário ⁽¹³¹⁾. Também não há dados de polissonografia nessa população.

Recentemente, um único estudo avaliou a presença de SPI em pacientes com hiperparatireoidismo secundário à DRC dialítica submetidos a PTX e encontrou uma prevalência de 48% nesses pacientes. O diagnóstico de SPI foi feito por meio de um questionário para triagem da SPI, não sendo utilizado o questionário validado e indicado para o diagnóstico. Esse estudo encontrou redução tanto do escore de triagem quanto do escore de graduação da SPI no quinto dia pós-operatório e 12 meses após a PTX ⁽¹³²⁾.

Ainda não se sabe ao certo por que os sintomas relacionados ao sono melhoram após PTX. Melhora do prurido, da dor óssea e da fraqueza generalizada pode estar implicada. O PTH parece ter efeitos neurotóxicos ^(133, 134), podendo também estar implicado na etiologia desse problema.

2 Objetivo

---

2 OBJETIVO

Avaliar a SPI por meio de critérios clínicos e questionário validado em pacientes com HPTS em hemodiálise, antes e após a realização de PTX.

2.1 Objetivos secundários

Avaliar antes e após a PTX:

1. A melhora clínica dos sintomas de hiperparatireoidismo;
2. Queixas de sonolência excessiva diurna;
3. Arquitetura do sono por meio de polissonografia;
4. Prevalência de apneia do sono por meio de polissonografia;
5. Distribuição de água corporal total, intra e extracelular, assim como redistribuição rostral de fluidos.

3 Casuística e Métodos

---

3 CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1 Cálculo da amostra

O cálculo da amostra baseou-se em achado anterior que avaliou SPI, com queda da média dos escores de gravidade de pelo menos 7,6 pontos (com desvio-padrão de 2,2) ⁽¹³²⁾. Imaginando encontrar semelhante melhora, com um poder de 90%, para um erro alfa de 5% ou 1%, a amostra necessária seria de menos de 6 pacientes com o diagnóstico de SPI, em desenho de teste t pareado.

A partir dos resultados que encontramos, um novo cálculo de amostra mostrou que 10 pacientes com SPI eram suficientes quando analisamos a queda dos escores de gravidade ou 19 pacientes na amostra total se analisamos a queda percentual de pacientes com diagnóstico de SPI.

3.2 Seleção dos pacientes

Foram avaliados pacientes adultos com diagnóstico DRC estágio V em hemodiálise, com diagnóstico de HPTS e indicação de PTX, referenciados ao ambulatório de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da disciplina de nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O estudo foi prospectivo, controlado, realizado entre março de 2013 e fevereiro de 2014.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob o número 0810/11.

Os critérios de inclusão foram: pacientes com diagnóstico de DRC em hemodiálise há mais de seis meses e HPTS com indicação de PTX, idade

entre 18 e 70 anos, que aceitassem participar do estudo após assinarem o consentimento livre e esclarecido.

Os critérios de exclusão foram: pacientes portadores de infecções ativas, de neoplasias ou hospitalizados; pacientes com diagnóstico de doença pulmonar obstrutiva crônica; pacientes com insuficiência cardíaca sintomática; pacientes com índice de massa corporal maior que 40 kg/m² e pacientes diabéticos.

Vinte e cinco pacientes convidados aceitaram participar do estudo e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

3.3 Desenho do estudo

O protocolo foi realizado dentro das 4 semanas que precederam a PTX e repetido após pelo menos 12 semanas após a PTX, sempre na noite após a sessão de hemodiálise, conforme prescrição usual de cada paciente (Figura 1).

Os pacientes responderam a um questionário a respeito de queixas relacionadas ao sono e sonolência diurna (escala de sonolência de Epworth validada para o português ⁽¹³⁵⁾, avaliação médica para o diagnóstico de SPI e aplicação de questionário para avaliar a gravidade da SPI – escala de graduação da SPI do Grupo Internacional de Estudos da SPI ⁽¹³⁶⁾). Além disso, graduamos dor e prurido por meio de escala visual numérica e avaliamos história de uso de medicações, com maior destaque para hipotensores e indutores do sono. Foram coletados dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes.

O estudo de PSG foi feito individualmente, durante toda a noite, acompanhado por um técnico especializado. Todos os exames foram analisados em conjunto por um médico neurologista especialista em medicina do sono, tomando-se o cuidado de deixar às cegas o período do exame em relação à PTX.

Os pacientes foram submetidos também a um exame de bioimpedância elétrica segmentar (BIA) no mesmo dia do exame de PSG à noite, ao deitar, e pela manhã antes de se levantarem.

Peso e altura foram avaliados antes do início de cada exame. Medida de circunferência do pescoço foi avaliada na noite do exame ao deitar e ao se levantar na manhã seguinte.

Figura 1

Figura 1 - Representação gráfica do desenho do estudo

3.4 Polissonografia

Os pacientes foram submetidos a estudo de PSG em ambiente hospitalar em leito cedido pelas disciplinas de nefrologia e otorrinolaringologia do Instituto Central do Hospital das Clínicas da FMUSP. Todos os pacientes foram dialisados no dia da PSG, portanto, em seu

período com menor sobrecarga volêmica. A prescrição de diálise seguia a rotina de atingir o peso seco, sem nenhuma modificação.

A PSG foi realizada em aparelho EMBLA S 4500 System com quatro canais de eletroencefalograma (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), dois canais de eletro-oculograma, eletromiograma submentoniano e tibial anterior, sensor de ronco, fluxo aéreo medido por termistor oronasal e cânula de pressão nasal, cintas torácica e abdominal, eletrocardiograma, detector de posição, saturação de oxigênio e pulso. Todas as variáveis foram continuamente registradas em sistema computadorizado RemLogic™ PSG Software para análise posterior. Os resultados são expressos como:

1. Eficiência do sono;
2. Índice de apneia-hipopneia/ hora de sono (IAH);
3. Saturação média e mínima de oxigênio;
4. Índice de movimentos periódicos de pernas/hora de sono (IMPP);
5. Estágios do sono.

Todas as PSGs foram avaliadas de acordo com critérios estabelecidos ⁽⁸⁾. Um microdespertar foi definido como retorno à atividade alfa no eletroencefalograma por 3 a 15 segundos, evidência eletromiográfica se ocorrer em sono REM e movimento de olhos. Índice de apneia-hipopneia foi definido como o número de episódios de apneia e hipopneia por hora de sono. Quando esse índice era maior ou igual a 5, os pacientes foram diagnosticados com apneia do sono. Apneia foi definida como ausência de fluxo aéreo por mais de 10 segundos. Hipopneia foi definida como redução de 50% na amplitude de fluxo aéreo por mais de 10 segundos associada a dessaturação de oxigênio de pelo menos 3%. Episódios de apneia e hipopneia foram classificados como centrais se não houvesse esforço muscular registrado nas cintas torácica e abdominal.

Em indivíduos saudáveis, espera-se que o sono seja distribuído da seguinte forma: N1 = 5%, N2 = 50%, N3 = 20 a 25% e sono REM = 15 a

20%. Em relação aos movimentos de pernas no sono, pode-se considerar dentro do padrão de normalidade até 5 movimentos por hora de sono ⁽⁸⁾.

Os MPP foram também avaliados, consistindo em movimentos com duração média de 0,5 a 5 segundos, ocorrendo com uma frequência de um a cada 20 a 40 segundos. Considera-se um padrão patológico a incidência maior que cinco movimentos por hora durante o sono. O IMPP é o número de movimentos por hora de sono.

3.5 Bioimpedância elétrica segmentar

Exame de BIA foi realizado com aparelho InBody S10 com sistema tetrapolar com 8 eletrodos tácteis por meio de sistema segmentar direto, realizado na mesma noite da PSG e na manhã seguinte antes de o paciente se levantar. O paciente permaneceu em repouso na posição supina, em superfície não condutora, por 15 minutos antes da realização do exame. Os eletrodos foram posicionados nos quatro membros.

O aparelho de BIA, por meio de correntes elétricas imperceptíveis pelo paciente, realizou medida de resistência (1, 5, 50, 250, 500 e 1.000 KHz), reatância (5, 50 e 250 KHz) e ângulo de fase (5, 50 e 250 KHz). Para avaliação da composição corporal foram utilizados idade, peso e altura medidos previamente.

Os resultados foram expressos como:

1. Água corpotal total (ACT);
2. Água extracelular (AEC);
3. Água intracelular (AIC);
4. Variação do fluido do membro inferior direito ($\Delta FMId$).

3.6 Exames complementares

Exames complementares realizados rotineiramente na avaliação pré-operatória e no seguimento desses pacientes no ambulatório de distúrbios do metabolismo mineral e ósseo da disciplina de nefrologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo foram coletados por meio de avaliação de prontuário médico.

Os exames laboratoriais séricos avaliados foram creatinina, ureia, albumina, hemoglobina, ferro, ferritina, PTH, cálcio total, cálcio ionizado, fósforo, 25-hidroxivitamina D e fosfatase alcalina.

Foram dosados, em soro coletado pré e pós-PTX, dosagem de fetuína-A e calicreína 6 por ensaio Luminex xMAP (Milliplex Analytes, Millipore Corp, St. Charles, MI).

3.7 Medida de peso corporal, estatura e circunferência do pescoço

Todos os pacientes recrutados tiveram peso corporal e altura medidos antes da realização do exame de PSG e BIA, por meio de balança de peso corporal com régua medidora, digital, do tipo plataforma disponível na enfermaria de nefrologia do Instituto Central do HCFMUSP. No momento da avaliação, os pacientes permaneceram eretos, descalços, no centro da base da balança e somente com as vestimentas do hospital. A circunferência do pescoço foi medida ao início do exame de PSG e ao se levantar pela manhã, utilizando-se uma fita métrica à altura do osso hioide.

3.8 Escala de sonolência de Epworth

Na noite do estudo do sono, foi aplicada a escala de sonolência de Epworth validada para o português do Brasil ^(135, 137). O questionário de Epworth foi aplicado a todos os pacientes imediatamente antes da PSG.

Esse questionário avalia a probabilidade de cochilar ou dormir em 8 situações envolvendo atividades diárias por meio de uma pontuação que varia de 0 (nenhuma chance) a 3 (alta chance). A pontuação global varia de 0 a 24 pontos, sendo as pontuações acima de 10 validadas para o diagnóstico do sintoma sonolência excessiva diurna, que pode estar presente em pacientes com AS e outros distúrbios do sono ⁽¹³⁷⁾.

3.9 Síndrome das pernas inquietas

Durante a avaliação clínica foi investigado o diagnóstico de SPI, de acordo com a Classificação Internacional dos Transtornos do Sono de 2005, pela presença de uma necessidade compulsiva, irresistível e intensa de movimentar os membros, em especial os inferiores, geralmente acompanhada de sensações sensoriais parestésicas desagradáveis ou dolorosas, que melhoram ou aliviam com atividade física, exercícios ou massagens e que começam ou pioram no repouso, à noite antes de dormir ou durante o sono ⁽¹³⁸⁾.

3.10 Escala de graduação da SPI

Naqueles pacientes que preencheram critérios para o diagnóstico de SPI foi aplicada a escala de graduação da SPI (Grupo Internacional de Estudos da SPI, versão para o português do Brasil ⁽¹³⁶⁾) para avaliar a gravidade e o impacto social da SPI. Esse instrumento é composto de 10 questões, cada uma delas com 5 opções de resposta, que oferecem uma pontuação de 0 (nenhum impacto) até 4 (muito grave), com uma pontuação total variando de 0 a 40. A SPI é então classificada em leve (0 a 10 pontos), moderada (11 a 20 pontos), grave (21 a 30 pontos) ou muito grave (31 a 40 pontos) ⁽¹³⁹⁾.

3.11 Escala visual numérica

A escala visual numérica foi apresentada ao paciente para avaliação da intensidade da dor e do prurido. Ela consiste em uma régua dividida em 11 partes iguais numeradas, sucessivamente, de 0 a 10. O paciente faz a equivalência entre a intensidade do seu sintoma e a classificação numérica.

3.12 Análise estatística

Os dados contínuos foram expressos em média e desvio-padrão ou mediana e percentis 25,75%, de acordo com distribuição paramétrica ou não, respectivamente. Teste de D'Agostino-Pearson foi aplicado para testar a distribuição gaussiana dos dados. Para comparação entre os grupos (pré e pós-PTX), foi empregado o teste t pareado ou Wilcoxon, apropriadamente. Dados categóricos foram expressos em número e porcentagem e a comparação entre grupos foi feita por teste exato de Fisher ou qui-quadrado (χ^2). Correlação entre variáveis foi feita por meio de Pearson ou Spearman, de acordo com a distribuição paramétrica ou não dos dados.

Modelo de regressão logística foi aplicado para determinar as variáveis associadas ao diagnóstico de SPI. As variáveis independentes no modelo foram selecionadas a partir da análise univariada, além de variáveis clássicas associadas ao diagnóstico, como sexo e hemoglobina.

Para obtenção dos gráficos e análise estatística foi utilizado o *software* GraphPad Prism® versão 6.0 (GraphPad Software, Inc., CA, USA) e o *software* SPSS versão 22 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Significância estatística foi atribuída a $p < 0,05$.

4 Resultados

---

4 RESULTADOS

No período do estudo, 30 pacientes preencheram critérios de inclusão e exclusão para a participação no estudo, e 5 recusaram a participação. Dos 25 pacientes incluídos, 4 recusaram a realização do exame pós-PTX, 1 foi a óbito após a PTX e 1 foi excluído por não ter se adaptado à realização do exame e ter apresentado eficiência de sono menor que 30%. Características clínicas basais dos 19 pacientes incluídos na análise final estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 - Características clínicas dos pacientes

Variável	N=19
Idade (anos)	48 ± 11
Sexo Masculino, n (%)	6 (31,6)
Tempo de Hemodiálise (meses)	94 (60,131)
Peso (kg)	58,5 ± 9,2
IMC (kg/m ²)	23,4 ± 2,7
CP (cm)	36,4 ± 2,9
Doença de base, n (%)	
Nefrosclerose Hipertensiva	6 (31,6)
Glomerulonefrite Crônica	2 (10,5)
Bexiga Neurogênica	2 (10,5)
Outras causas	3 (15,8)
Indeterminada	6 (31,6)
Comorbidades, n (%)	
Hipertensão Arterial Sistêmica	16 (84,2)
<i>Diabetes Mellitus</i>	0
Tabagismo	3 (15,8)

CP = circunferência do pescoço, IMC = índice de massa corporal

Os pacientes avaliados eram relativamente jovens, a maior parte do sexo feminino e estavam em diálise por um longo tempo (variando de 20 a 192 meses). O IMC médio era normal, porém, 4 pacientes tinham sobrepeso (IMC entre 25 e 30 kg/m²). Quanto à doença de base, 42,1% dos pacientes tinham nefroesclerose hipertensiva ou glomerulonefrite crônica e nenhum era portador de nefropatia diabética, que foi critério de exclusão.

A Tabela 2 descreve as variáveis clínicas, assim como os resultados das escalas de dor, prurido e sonolência, além do uso de medicações nos períodos pré e pós-PTX. Não houve mudança no peso, IMC e circunferência de pescoço (medida à noite, antes da PSG) em comparação com os períodos pré e pós-PTX.

Tabela 2 - Características clínicas pré e pós-paratireoidectomia

Variável	Pré-PTX	Pós-PTX	p
Peso (kg)	58,5 ± 9,2	59,4 ± 9,2	0,254
IMC (kg/m ²)	23,4 ± 2,7	23,8 ± 3,3	0,225
CP (cm)	36,4 ± 2,9	36,7 ± 3,0	0,157
Dor, n (%)			
Leve (0-2)	4 (21)	13 (68,4)	0,025
Moderada (3-7)	6 (31,6)	6 (31,6)	
Intensa (7-10)	9 (47,4)	0	
Prurido, n (%)			
Leve (0-2)	10 (52,6)	16 (84,2)	0,033
Moderada (3-7)	9 (47,4)	2 (10,5)	
Intensa (7-10)	0	1 (5,3)	
Escala de Epworth	7 (4, 10)	7 (5, 12)	0,495
Escala de Epworth > 10 n (%)	6 (31,6)	7 (36,8)	0,732
Uso de Indutor de Sono, n (%)	5 (26,3)	2 (10,5)	0,209
Medicações Hipotensoras, n (%)			
1 classe	5 (26,3)	7 (36,8)	0,376
2 classes	4 (21)	2 (10,5)	
3 classes	5 (26,3)	2 (10,5)	

CP = circunferência de pescoço, IMC = índice de massa corporal

Como esperado, houve uma melhora importante na avaliação subjetiva da dor e do prurido. Nenhum paciente apresentava queixa de dor intensa após a PTX e a maioria mantinha dor de leve intensidade.

A seguir, comparamos parâmetros bioquímicos antes e após a realização da PTX (Tabela 3). Novamente, como esperado, houve uma redução significativa nos níveis séricos de PTH, cálcio total e iônico, fosfatase alcalina e fósforo. Níveis de hemoglobina, ferro, ferritina e albumina não se modificaram após a PTX. A 25-hidroxivitamina D era ≤ 15 ng/mL em 5 dos 19 pacientes pré-PTX (26,3%), estava entre 15 e 30 ng/mL em 6 pacientes (31,6%) e >30 ng/mL nos 8 pacientes restantes (42,1%). O aumento dos níveis de 25-hidroxivitamina D após a PTX ocorreu à custa de reposição com colecalciferol por via oral prescrita no início do acompanhamento ambulatorial. Os níveis de calicreína 6 e fetuína-A aumentaram após a PTX. A calicreína 6 se correlacionou positivamente com os níveis de ferritina ($r=0,900$, $p=0,037$). Também foi observado que o delta da calicreína 6 (valores pós menos pré-PTX) se correlacionou diretamente com os níveis de hemoglobina ($r= -0,721$, $p= 0,019$) e inversamente com o fósforo sérico pré-PTX ($r= -0,721$, $p= -0,019$).

Tabela 3 - Características laboratoriais pré e pós-paratireoidectomia

Variável	Pré-PTX	Pós-PTX	p
PTH (pg/mL)	1.554 (972, 2814)	71 (40, 189)	< 0,0001
Cat (mg/dL)	9,7 ± 0,8	8,1 ± 1,4	< 0,0001
Cai (mg/dL)	5,0 ± 0,3	4,3 ± 0,7	< 0,0001
P (mg/dL)	5,3 ± 1,3	4,5 ± 1,6	0,015
25 VitD (ng/mL)	24,4 ± 8,6	35,5 ± 8	0,0009
FA (U/L)	366 (260, 1357)	110 (71, 177)	< 0,0001
Hb (mg/dL)	12,3 ± 1,8	11,9 ± 2,2	0,589
Ferritina (ng/mL)	337 (167, 548)	383 (268, 663)	0,641
Ferro (µg/mL)	58 (41, 69)	62 (43, 84)	0,578
Albumina (g/dL)	4,2 ± 0,5	4,4 ± 0,5	0,277
Caliceína 6 (ng/mL)	0,76 ± 0,13	0,93 ± 0,19	0,038
Fetuína-A (ng/mL)	3.330 ± 463,7	3.879 ± 635	0,042

25 VitD = 25-hidroxivitamina D; Cai = cálcio iônico; Cat = cálcio total; FA = fosfatase alcalina; Hb = hemoglobina; P = fósforo; PTH = paratormônio

Dados obtidos com a PSG estão representados na Tabela 4. Não houve melhora objetiva nas variáveis de sono avaliadas, seja no tempo total de sono, na eficiência ou na latência do sono. A distribuição do sono nos diferentes estágios não se alterou comparando-se pré e pós-PTX em termos percentuais.

Mesmo em relação ao tempo absoluto, não houve diferença entre os diversos estágios do sono pré e pós-PTX (Figura 2).

Tabela 4 – Dados polissonográficos pré e pós-paratireoidectomia

Variável	Pré-PTX	Pós-PTX	p	VR
TTS (min)	329 ± 73	345 ± 73	0,415	> 360
Eficiência de Sono (%)	79 ± 11	83 ± 9	0,088	> 85
Latência do Sono (min)	14 ± 10	12 ± 10	0,529	< 30
Despertares/h	13,5 ± 6,8	11,3 ± 5,2	0,225	
N1, %	10 (7, 15)	10 (7, 16)	0,196	2-5
N2, %	46 (39, 51)	48 (40, 51)	0,623	40-50
N3, %	21 (17, 33)	24 (17, 32)	0,860	20
REM %	18 (12, 24)	17 (14, 22)	0,347	20-25

REM, sono REM, *rapid eye movement*; TTS = tempo total de sono; VR: valores de referência

Figura 2 - Distribuição do sono nos estágios REM e não REM (N1, N2 e N3) pré e pós-paratireoidectomia (PTX). $p > 0,05$ para todas as comparações entre as médias de tempo em minutos dos diferentes estágios do sono pré e pós-PTX

4.1 Distúrbios de movimento

Houve uma redução significativa do número de pacientes com síndrome das pernas inquietas (SPI) após a realização da PTX. Dos 19 pacientes avaliados, 10 (52,6%) tinham SPI, e somente 4 permaneceram com o diagnóstico após a PTX ($p=0,044$), como demonstrado na Figura 3. Além disso, mesmo nos pacientes que permaneceram com o diagnóstico de SPI, a gravidade dos sintomas diminuiu, ocorreu uma redução do número de pacientes diagnosticados com SPI grave e muito grave de 90% para 20% ($p=0,017$) (Figura 4), e apenas 1 paciente permaneceu com escore de gravidade maior que 30 (muito grave). Os escores de gravidade passaram de uma mediana de 26 (variando de 8 a 36) para 20 (variando de 16 a 33). A gravidade da SPI (avaliada por meio de escore) se correlacionou com a dose de eritropoietina/kg/semana ($r=0,689$, $p=0,039$).

Figura 3 - Percentual de pacientes com o diagnóstico de síndrome de pernas inquietas (SPI) antes e após paratireoidectomia (PTX), com $p=0,044$

Figura 4 - Comportamento individual dos escores de gravidade da síndrome de pernas inquietas (SPI) antes e após paratireoidectomia (PTX). Representação gráfica individual da escala de graduação da SPI de acordo com o Grupo Internacional de Estudos da SPI (versão para o português do Brasil). Observa-se uma redução de pacientes com SPI grave e muito grave de 90% para 20% ($p=0,017$) antes e após PTX

Entre os pacientes com diagnóstico de SPI, 70% apresentavam IMPP maior que 4 na fase pré-PTX, com maior número de MPP moderado a grave (IMPP $>25/h$). Apesar da melhora da SPI, não encontramos uma redução do IMPP comparando o grupo como um todo pré e pós-PTX, seja quando avaliado através do índice absoluto ou quando avaliado através do número de pacientes com esse índice acima do limite da normalidade (Tabela 5).

Tabela 5 - Dados de distúrbios do movimento pré e pós-paratireoidectomia

Variáveis	Pré-PTX	Pós-PTX	p
IMPP	7 (0, 26)	11 (0, 38)	0,154
IMPP ≥ 5 n(%)	11 (57,9)	10 (52,6)	0,744

IMPP = índice de movimento periódico de perna por hora de sono

Após análise dos dados de SPI, tentamos identificar fatores associados a essa melhora. A Tabela 6 mostra características demográficas, clínicas e bioquímicas comparando pacientes com e sem SPI, ainda antes da realização da PTX. Exceto pela intensidade da dor medida pela escala visual numérica e pelo nível sérico de fosforo, nenhuma outra diferença foi encontrada em dados demográficos, clínicos e laboratoriais estudados. A dosagem de 25-hidroxivitamina D aumentou em 16 dos 19 pacientes avaliados, e o delta de 25-hidroxivitamina D (diferença entre os níveis séricos pós e pré-PTX) não foi diferente nos pacientes com e sem SPI (mediana do delta de 25-hidroxivitamina D 12,5 (-1,8, 21) vs. 12 (3,5, 22,5), respectivamente, $p=0,474$). O modelo de regressão logística ajustado para idade, sexo e hemoglobina sérica mostrou que o fósforo sérico pré-PTX foi a única variável independente associada ao diagnóstico de SPI (OR=7,28; IC=1,14-46,3, $p=0,035$).

Tabela 6 - Comparação dos dados clínicos e laboratoriais entre os pacientes sem e com síndrome das pernas inquietas no momento pré-paratireoidectomia

Variável	Sem SPI N=9	Com SPI N=10	p
Idade (anos)	48 ± 12	47 ± 10	0,892
Sexo Masculino, n (%)	3 (33,3%)	3 (30%)	0,737
Tempo de HD (meses)	93 (40, 140)	110 (58, 140)	0,509
Peso (kg)	58,7 ± 11	58,3 ± 7,8	0,934
IMC (kg/m ²)	22,9 ± 3,6	23,8 ± 1,7	0,500
PTH (pg/mL)	1.554 (854, 2544)	1.579 (1131, 2844)	0,645
FA (U/L)	283 (184, 1359)	466 (268, 996)	0,702
P (mg/dL)	4,5 ± 0,85	6,1 ± 1,25	0,005
Cat (mg/dL)	9,7 ± 0,75	9,8 ± 0,83	0,964
Cai (mg/dL)	5,01 ± 0,34	5,0 ± 0,25	0,959
25(OH)VitD (ng/mL)	25,9 ± 9	23,1 ± 8,5	0,497
Hb (mg/dL)	12,7 ± 1,14	11,9 ± 2,2	0,328
Ferritina (ng/mL)	315 (240, 465)	359 (107, 596)	0,857
Ferro (µg/mL)	58(36, 67)	57 (42, 72)	0,679
Albumina (g/dL)	4,3 ± 0,31	4,1 ± 0,72	0,515
Calicreína 6 (ng/mL)	0,82 (0,56, 0,95)	0,74 (0,68, 0,84)	0,612
Fetuína A (ng/mL)	3.172 (2946, 3964)	3.358 (3028, 3663)	0,842
Escala de Epworth	8 (3, 12)	7 (4, 11)	0,853
Dor, n			
Leve (0-2)	4	0	0,0034
Moderada (3-7)	3	3	
Intensa (7-10)	2	7	
Prurido, n			
Leve (0-2)	5	5	0,809
Moderada (3-7)	4	5	
Intensa (7-10)	0	0	
Medicações indutoras de sono	2	3	0,701

25(OH)VitD = 25-hidroxivitamina D; Cai = cálcio iônico; Cat = cálcio total; FA = fosfatase alcalina; Hb = hemoglobina; HD = hemodiálise; IMC = índice de massa corporal; P = fósforo; PTH = paratormônio

Dados de polissonografia estão descritos na Tabela 7. Nenhum dado relacionado à arquitetura do sono foi diferente entre pacientes com e sem SPI. Houve uma tendência a maior IMPP entre pacientes com SPI.

Tabela 7 - Comparação dos dados de polissonografia entre os pacientes sem e com o diagnóstico de síndrome das pernas inquietas pré-paratireoidectomia

Variável	Sem SPI N=9	Com SPI N=10	p
IMPP ≥ 15 (eventos/h)	3	5	0,650
IMPP	3 (0, 12)	25 (2, 75)	0,063
Gravidade do IMPP			
Leve (5-24/h)	3	1	0,105
Moderado (25-49/h)	1	3	
Grave (>50 /h)	0	3	
TTS (min)	329 $\pm$ 99	329 $\pm$ 44	0,994
Eficiência de Sono (%)	80 $\pm$ 13	78 $\pm$ 10	0,685
Latência do Sono (min)	13 $\pm$ 12	16 $\pm$ 8	0,474
Despertares/h	12,1 $\pm$ 7,2	14,8 $\pm$ 6,6	0,414
N1, %	10 (7, 21)	11 (6, 16)	0,944
N2, %	45 (40, 49)	47 (39, 55)	0,437
N3, %	25 (18, 33)	21 (16, 35)	$>0,999$
REM, %	18 (13, 24)	17 (12, 21)	0,707

IMPP = índice de movimento periódico de perna por hora de sono; TTS = tempo total de sono

Comparando os 6 pacientes que melhoraram a SPI com os 4 que permaneceram com o diagnóstico após PTX, não encontramos nenhuma diferença significativa nos níveis basais de hemoglobina, PTH, ferro e ferritina. O delta de 25-hidroxivitamina D não foi diferente entre os pacientes com SPI que melhoraram e aqueles que permaneceram com o diagnóstico pós-PTX ($p=0,233$), como demonstrado na Figura 5. Dentre os 6 que melhoraram a SPI, 4 aumentaram os níveis de 25-hidroxivitamina D e, dentre os 4 que permaneceram com SPI, 2 aumentaram os níveis, o que não foi diferente ($p=1$). A única diferença encontrada foi no IMPP, que era menor nos pacientes que melhoraram [1,1 (0, 19) vs. 54 (22, 104), $p=0,019$]. O número de pacientes com diagnóstico de apneia também não foi diferente entre aqueles que melhoraram ou não a SPI (2 vs. 4, $p = 1$).

Figura 5 - Representação gráfica do comportamento individual da dosagem de 25-hidroxivitamina D (25(OH)vitD) pré e pós-paratireoidectomia (PTX) dos pacientes com o diagnóstico de síndrome de pernas inquietas (SPI). A diferença da 25(OH)vitD pré e pós-PTX não foi diferente entre o grupo que melhorou e o que permaneceu com o diagnóstico de SPI ($p=0,233$)

4.2 Parâmetros respiratórios do sono

Encontramos AS em 63,2% dos pacientes avaliados, confirmando a alta prevalência dessa desordem entre pacientes com HPTS severo (12 dos 19 pacientes estudados). Esse número e a severidade da AS não se modificaram após a PTX, sendo 6 pacientes pré e 7 pacientes pós-PTX diagnosticados com apneia moderada e grave (Tabela 8).

Tabela 8 - Parâmetros respiratórios do sono obtidos da polissonografia pré e pós-paratireoidectomia

Variáveis	Pré-PTX	Pós-PTX	p
AHI ≥ 5 n (%)	12 (63,2)	14 (73,7)	0,698
AHI	9 (2, 20)	12 (5, 20)	0,495
Classificação da Apneia do Sono n (%)			
Leve ($5 \leq \text{AHI} < 15$)	6 (31,3)	7 (36,8)	0,907
Moderada ($15 \leq \text{AHI} < 30$)	3 (15,8)	4 (21)	
Acentuado ($\text{AHI} \geq 30$)	3 (15,8)	3 (15,8)	
Saturação Média de O ₂ (%)	94 (93, 95)	95 (94, 96)	0,121
Saturação Mínima de O ₂ (%)	87 (84, 88)	88 (81, 91)	> 0,999

AHI = índice de apneia e hipopneia, O₂ = oxigênio

Tentando identificar possíveis fatores de risco para AS nesta população, analisamos as diferenças basais comparando pacientes com e sem AS pré-PTX. Essas características demográficas, clínicas e bioquímicas estão descritas na Tabela 9. Não encontramos nenhuma diferença significativa entre pacientes com e sem AS em nenhuma das variáveis avaliadas, incluindo sexo, peso, IMC, circunferência de pescoço e quantidade de fluidos deslocada dos membros inferiores durante a noite.

Tabela 9 - Comparação entre pacientes sem e com apneia do sono

Variável	Sem AS N=7	Com AS N=12	p
Idade (anos)	44 ± 12,9	50 ± 9,4	0,068
Sexo Masculino, n (%)	2 (28,6)	4 (33,3)	0,829
Tempo de HD (meses)	84 (31, 117)	101 (62, 160)	0,844
Peso (kg)	61,2 ± 8,6	57,2 ± 9,9	0,486
IMC (kg/m ²)	24,0 ± 2,0	23,0 ± 3,1	0,479
ΔCP N-M (cm)	1,0 (0, 1,5)	0,2 (0, 0,5)	0,591
PTH (pg/mL)	1.800 (773, 2814)	1.497 (1014, 2668)	0,938
FA (U/L)	554 (130, 1414)	366 (273, 1311)	0,937
P (mg/dL)	6,09 ± 1,61	4,91 ± 0,97	0,199
Cat (mg/dL)	9,8 ± 0,50	9,7 ± 0,91	0,551
Cai (mg/dL)	5,03 ± 0,28	5,00 ± 0,31	0,929
25(OH)VitD (ng/mL)	29,7 ± 5,7	21,3 ± 8,7	0,138
Hb (mg/dL)	12,1 ± 1,9	12,4 ± 1,8	0,905
Albumina (g/dL)	4,4 ± 0,1	4,2 ± 0,59	0,491
Calicreína 6 (ng/mL)	0,687 ± 0,050	0,783 ± 0,101	0,336
Fetuína-A (ng/mL)	3367 ± 497	3058 ± 540	0,569

25(OH)VitD = 25-hidroxivitamina D, ΔCP N-M = diferença entre a medida o pescoço à noite antes de deitar e pela manhã ao final do exame de PSG, Cai = cálcio iônico, Cat = cálcio total, FA = fosfatase alcalina, Hb = hemoglobina, HD = hemodiálise, IMC = índice de massa corporal, P = fósforo, PTH = paratormônio,

A Tabela 10 mostra a comparação entre pacientes sem e com AS no que diz respeito ao sono, incluindo dados de polissonografia. Da mesma forma, não encontramos nenhuma característica que identificasse pacientes com AS.

Tabela 10 - Características do sono comparando pacientes sem e com apneia do sono

Variável	Sem AS N=7	Com AS N=12	p
Escala de Epworth	8 (4, 10)	7 (4, 12)	0,750
Escala de Epworth ≥ 10 , n (%)	3 (43)	3 (25)	0,419
Dor, n			
Leve (0-2)	1	3	0,780
Moderada (3-7)	2	4	
Intensa (8-10)	4	5	
Prurido, n			
Leve (0-2)	4	6	0,764
Moderada (3-7)	3	6	
Intensa (8-10)	0	0	
Medicações Indutoras de Sono	3	2	0,326
IMPP ≥ 5 , n (%)	4 (57,1)	6 (50)	0,764
IMPP	16 (1, 7)	4.5 (0, 25)	0,109
Gravidade do IMPP			
Leve (5-24/h)	2	3	0,329
Moderado (25-49/h)	0	2	
Grave (>50/h)	2	1	
TTS (min)	330 $\pm$ 55	328 $\pm$ 84	0,697
Eficiência de Sono (%)	79 $\pm$ 8,8	79 $\pm$ 12,3	0,393
Latência do Sono (min)	12 $\pm$ 6,6	16 $\pm$ 11,1	0,293
Despertares/h	14 (8, 21)	12 (9, 14)	0,438
N1, %	12 (10, 15)	8 (6, 19)	0,688
N2, %	47 (39, 50)	46 (38, 51)	0,813
N3, %	19 (17, 33)	23 (18, 37)	0,578
REM, %	18 (10, 20)	17 (13, 24)	0,813

IMPP = índice de movimento periódico de perna por hora de sono, REM *rapid eye movement*, TTS = tempo total de sono

4.3 Dados de volemia obtidos com bioimpedância

Encontramos correlação entre o IAH e a relação água extracelular/massa magra, medida usada na avaliação de excesso de fluidos (Figura 6). Embora tenha havido uma tendência, não conseguimos encontrar correlação do IAH com o deslocamento de fluidos da perna direita ($p=0,09$).

O deslocamento de fluidos do membro inferior direito teve correlação com a água corporal total ($r=0,485$, $p=0,035$), água intracelular ($r=0,450$, $p=0,005$), água extracelular ($r=0,544$, $p=0,016$) e com a relação água extracelular/massa magra ($r=0,491$, $p=0,033$).

Não encontramos nenhuma correlação entre AS e variáveis bioquímicas, incluindo as do metabolismo mineral e ósseo.

Figura 6 - Correlação entre o índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH) e razão entre água extracelular e massa magra no momento pré-paratireoidectomia (PTX)

O IAH também se correlacionou com a circunferência do pescoço à noite na fase pré-PTX, como ilustrado na Figura 7.

Figura 7 - Correlação entre o índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH) e a circunferência do pescoço em centímetros no momento pré-paratireoidectomia (PTX)

A Tabela 11 mostra dados de distribuição de fluidos pré e pós-PTX. Como todos os pacientes foram dialisados no dia da realização da polissonografia, não encontramos hipervolemia com repercussão clínica em nenhum paciente, assim como peso muito acima do chamado “peso seco”.

Houve um aumento da circunferência do pescoço entre a noite e a manhã da polissonografia tanto na fase pré-PTX (de $36,4 \pm 2,94$ cm para $37,0 \pm 3,2$ cm, $p=0,001$) quanto na fase pós-PTX (de $36,7 \pm 3,0$ cm para $37,2 \pm 3,2$ cm, $p=0,0002$). Esses deltas não foram diferentes. A quantidade de água corporal total, intra e extracelular, no momento da polissonografia não se modificou comparando pré e pós-PTX. No entanto, observamos um maior deslocamento espontâneo de fluidos dos membros inferiores em direção rostral na fase pós-PTX, o que está também ilustrado na Figura 8.

Tabela 11 - Dados de bioimpedância

Variáveis	Pré-PTX	Pós-PTX	P
Δ Peso N-PS (g)	0(-300, 500)	300 (0, 600)	0,587
ACT (L)	31,04 $\pm$ 6,01	31,15 $\pm$ 5,16	0,170
AIC (L)	19,35 $\pm$ 3,75	19,18 $\pm$ 3,23	0,123
AEC (L)	11,88 $\pm$ 2,46	11,97 $\pm$ 2,03	0,258
Δ CP N-M (cm)	0,5 (0, 1,1)	0,5 (0, 0,5)	0,395
Δ FMId (mL)	90 (-10, 270)	310 (120, 500)	0,011

Δ CP N-M = diferença entre a medida do pescoço à noite antes de deitar e pela manhã ao final do exame de PSG; Δ FMId = delta de fluidos deslocados da perna direita; Δ Peso N-PS = diferença entre o peso na noite de realização do exame de polissonografia (PSG) e o peso seco referido pelo paciente; ACT = água corporal total; AEC = água extracelular; AIC = água intracelular

Figura 8 - Comparação entre deslocamento espontâneo rostral de fluidos nos períodos pré e pós-paratireoidectomia (PTX). Representação gráfica do deslocamento espontâneo de fluidos da perna direita em mililitros nos períodos pré e pós-PTX

A relação água extracelular/massa magra (AEC/massa magra) não se modificou comparando períodos pré e pós-PTX ($0,28 \pm 0,015$ vs. $0,28 \pm 0,013$; $p=0,889$), como representado no histograma abaixo (Figura 9). Vale ressaltar que, em indivíduos normais, essa relação varia entre 0,286 e 0,344 L/kg. Nenhum dos pacientes avaliados apresentava essa relação acima do valor de 0,344 L/kg.

Figura 9 - Representação gráfica da distribuição do número de pacientes em relação à razão entre água extracelular e a massa magra nos períodos pré e pós-paratireoidectomia ($0,28 \pm 0,015$ vs. $0,28 \pm 0,013$, respectivamente; $p=0,889$)

5 Discussão

---

5 DISCUSSÃO

Foram avaliados 19 pacientes com DRC em HD com diagnóstico de HPTS submetidos a PTX entre maio e dezembro de 2013 no Hospital das Clínicas da FMUSP. A maioria dos pacientes foi encaminhada ao ambulatório de DMO-DRC de centros de diálise da Grande São Paulo, sendo um do interior de Minas Gerais. Apesar da amostra relativamente pequena, acreditamos que tenha sido suficiente para testar a hipótese, com base no cálculo da amostra apresentado.

Conforme esperado, os pacientes incluídos no estudo estavam em diálise por longo tempo e tinham como etiologia principal da DRC a nefroesclerose hipertensiva, uma vez que *diabetes mellitus* foi um critério de exclusão. Essa exclusão decorreu da dificuldade de diferenciação entre o diagnóstico de SPI e neuropatia periférica diabética, muito frequente nesses pacientes. Ainda em relação aos dados clínicos e demográficos, os pacientes desse estudo eram predominantemente do sexo feminino e jovens.

Com a PTX, observamos um controle laboratorial do HPTS além da melhora da dor e do prurido. A melhora dos sintomas está associada na literatura à melhora da qualidade de vida nos pacientes com HPTS ⁽¹⁴⁰⁾ e a SPI pode ter impacto significativo nesses achados, visto que, nos pacientes com DRC, ela está associada também a pior qualidade de vida e depressão ^(22, 67).

A prevalência da SPI e dos MPP encontrada neste estudo estão em concordância com publicações anteriores. Interessante notar que pacientes com SPI tinham maiores níveis de P, o que também foi evidenciado por Takaki e colaboradores ⁽⁵⁾. Tanto na população geral quanto nos pacientes com DRC, sabe-se que a SPI está relacionada com menores estoques de ferro e níveis de hemoglobina ⁽¹⁴¹⁾, o que não foi evidenciada no presente estudo. Altas doses de ferro endovenoso se associaram com uma redução transitória dos sintomas de SPI em paciente com DRC dialítica ⁽⁶⁹⁾. Como

não encontramos diferença entre os níveis séricos de hemoglobina, ferritina e ferro séricos pré e pós-PTX, acreditamos que a melhora da SPI no presente estudo não esteve relacionada a maior oferta de ferro endovenoso ou melhora desses parâmetros.

Estudos anteriores sugerem uma associação entre níveis de 25-hidroxivitamina D, qualidade de sono ⁽¹⁴²⁾ e SPI ⁽¹⁴³⁾ na população geral. A vitamina D parece ter papel importante na patogênese da SPI, tendo sido associada a concentrações alteradas de dopamina no córtex ⁽¹⁴⁴⁾ e ao aumento de níveis de ferro no sangue e nos tecidos após sua reposição ⁽¹⁴⁵⁾ em modelos animais. Além disso, baixas doses de 25-hidroxivitamina D foram capazes de proteger neurônios dopaminérgicos contra a ação de toxinas seletivas à morte dessas células ⁽¹⁴⁶⁾. Patton e colaboradores relataram aumento dos níveis da proteína ligante da vitamina D no liquor de pacientes com SPI ⁽¹⁴⁷⁾. Assim, a deficiência de vitamina D poderia levar a alterações do sistema dopaminérgico, estando portanto envolvida na patogênese da SPI. No nosso estudo, a maior parte dos pacientes avaliados apresentavam níveis de 25-hidroxivitamina D abaixo de 30 ng/mL, que melhoram em decorrência da reposição oral. Não encontramos associação entre os níveis de 25-hidroxivitamina D e o diagnóstico de SPI. Da mesma forma, o aumento dos níveis de 25-hidroxivitamina D após a PTX também não se correlacionou com a melhora da SPI. Porém, como nossa amostra é pequena, não podemos tirar conclusões do benefício da reposição da 25-hidroxivitamina D em pacientes renais crônicos com SPI.

Além do impacto relacionado à qualidade de vida e de sono tanto na população geral quanto nos pacientes com DRC ^(22, 28, 66), o diagnóstico de SPI se associa a maior risco de hipertensão arterial, doenças cardiovasculares e mortalidade geral ^(51, 68, 148). Essa observação nos faz acreditar que a SPI possa contribuir para a melhora da sobrevida descrita em pacientes com HPTS após a PTX ^(149, 150). Essa conclusão é meramente especulativa e estudos são necessários para comprovar essa hipótese.

Confirmando estudos anteriores, demonstramos aumento nos níveis de fetuína-A pós-PTX em pacientes com HPTS grave. A fetuína-A é considerada um potencial inibidor de calcificação vascular em pacientes com DRC ⁽¹⁵¹⁾ e está associada a redução da mortalidade por todas as causas em pacientes urêmicos ⁽¹⁵²⁾. O mecanismo responsável pelo aumento da fetuína-A após a PTX é desconhecido. Podemos sugerir a fetuína-A como um possível marcador de atividade inflamatória envolvido na patogênese da SPI ⁽¹⁵³⁾.

Os níveis de caliceína 6 também aumentaram após a PTX. A caliceína 6 é uma serino-protease encontrada em diversos tecidos, especialmente no cérebro e na coluna espinhal. Está envolvida em inúmeros processos celulares e associada a muitos tipos de cânceres e algumas doenças neurodegenerativas, como esclerose múltipla ⁽¹⁵⁴⁾, e de lesão medular ⁽¹⁵⁵⁾, incluindo a síndrome pós-pólio ⁽¹⁵⁶⁾. A prevalência da SPI nessas doenças é maior que na população geral ⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾. Em nossa população, houve uma correlação positiva entre os níveis de caliceína 6, ferritina e hemoglobina e ela esteve inversamente associada aos níveis de fósforo, que neste estudo foi o único parâmetro associado com a SPI. Entretanto, como nossa amostra é pequena, ainda não podemos considerar a caliceína 6 um potencial marcador da SPI em pacientes em hemodiálise.

Distúrbios do sono constituem uma manifestação muito comum em outras doenças com condições dolorosas crônicas, como em doenças reumatológicas, gastrointestinais, neurológicas e tumorais. Pacientes com dor crônica apresentam redução da eficiência de sono, aumento da latência de sono e da latência para o despertar ⁽¹⁶⁰⁾. Esperávamos encontrar uma melhora objetiva do sono, a partir de dados da polissonografia, confirmando a melhora já descrita em estudos que usaram questionário de sono. Para nossa surpresa, houve somente uma tendência à melhora da eficiência do sono, sem melhora da arquitetura do sono. De qualquer forma, a presença de apneia do sono em muitos desses pacientes pode explicar esse achado. Acreditamos que a melhora subjetiva do sono nos pacientes com HPTS, observada por meio de questionários em estudos anteriores, possa ser

reflexo da melhora dos sintomas de dor e prurido encontrados, sem no entanto significar uma melhora objetiva do sono. Nenhum estudo anterior a esse avaliou parâmetros polissonográficos nessa população. A PSG mostra dados reais de latência para o início do sono, latência do sono REM, eficiência de sono e a arquitetura dos estágios do sono, que são importantes parâmetros objetivos de qualidade de sono. A PSG pode mostrar também distúrbios intrínsecos do sono que podem ser responsáveis pela má qualidade do sono. Esse estudo não encontrou melhora objetiva das variáveis de qualidade de sono analisadas. Os pacientes apresentavam tempo total de sono menor que 6 horas e eficiência de sono menor que 85%, tanto pré como pós-PTX, sendo esses parâmetros considerados abaixo do esperado para indivíduos normais. Foi observado também um aumento na porcentagem do estágio N1 e redução da porcentagem do sono REM, que sugere fragmentação e baixa qualidade do sono, além de aumento da porcentagem do estágio N3 do sono. Unruh e colaboradores mostraram padrão de arquitetura de sono semelhante ao observado neste estudo em uma população de 75 pacientes com DRC em hemodiálise 3 vezes por semana ⁽¹¹¹⁾, não especificando aqueles com HPTS.

Na avaliação de sonolência diurna realizada por meio da escala de Epworth, não houve diferença entre as fases pré e pós-PTX. Estudos anteriores mostraram melhora da qualidade de sono quando avaliada por meio de questionários ^(125, 127). Por ser uma escala que avalia sonolência excessiva e não qualidade de sono, nossos resultados não são contraditórios. Além disso, o uso dessa escala pode ainda ser questionado, visto que mesmo entre os pacientes com diagnóstico de apneia do sono pelos exames de PSG, apenas 18% apresentaram resultado da escala de Epworth maior que 10. Esse resultado sugere que pacientes com HPTS tendem a não ter queixas de sonolência excessiva diurna avaliadas pela escala de Epworth. Já foi demonstrado anteriormente que, em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e apneia do sono, também não há correlação entre IAH e sonolência excessiva diurna ^(161, 162). É importante salientar que não houve diferença significativa no uso de medicações

indutoras de sono nas fases pré e pós-PTX, o que poderia interferir no resultado da escala de Epworth.

Idade, sexo masculino, obesidade e circunferência do pescoço são características clínicas sabidamente associadas a um maior risco de apneia do sono. Como descrito anteriormente, os pacientes avaliados eram jovens, a maior parte do sexo feminino, apenas 4 apresentavam sobrepeso e nenhum apresentava IMC maior que 30 kg/m². Circunferências de pescoço maiores que 41 cm para mulheres e 43 cm para homens estão associadas com maior risco de apneia do sono, porém nenhum paciente excedia esses parâmetros na noite do exame de PSG pré-PTX. Apesar disso, foi encontrado IAH maior ou igual a 5 em 63,2% dos pacientes pré-PTX, confirmando alta prevalência de apneia do sono na população dialítica. Esse dado sugere a necessidade de avaliação para distúrbios respiratórios do sono com exames de PSG, independentemente da presença de sintomas e de fatores de risco nessa população. Não observamos melhora na prevalência de AS, como também da severidade naqueles com esse diagnóstico pré-PTX. Esse achado não nos surpreendeu, uma vez que a intervenção (PTX) não modifica fatores de risco para AS. No entanto, o fato de não ter havido melhora na AS torna a avaliação da arquitetura do sono mais fidedigna, ou seja, se encontrássemos alguma melhora da arquitetura do sono, esta poderia ser atribuída à melhora da SPI.

Sabe-se que a hipervolemia causa maior edema em região cervical, contribuindo para uma maior prevalência de AS na população com DRC ⁽¹¹³⁾. Verificamos que o IAH se correlacionou com a circunferência do pescoço e com a água extracelular, água intracelular e a relação entre água extracelular/massa magra. Esses achados confirmam fatores de risco clássicos para a apneia na população geral, mas também sugerem que a hipervolemia pode ter um papel importante entre pacientes em hemodiálise. Não conseguimos encontrar correlação com o fluido descolado de membros inferiores durante a noite e o IAH (p=0,09). Acreditamos que pode ser devido ou à amostra pequena ou ao fato de que os pacientes foram avaliados quase imediatamente após a hemodiálise, ou seja, no período com menor

excesso de fluidos. Observamos um maior deslocamento de fluidos da perna direita na fase pós-PTX, mesmo não havendo diferença entre a relação água extracelular/massa magra pré e pós-PTX. É possível que mudanças hemodinâmicas que ocorram após a PTX possam influenciar esse resultado, como o uso de dialisato com maior concentração de cálcio, além dos níveis séricos de cálcio.

6 Conclusões

---

6 CONCLUSÕES

Concluimos que a SPI melhora em pacientes com HPTS grave submetidos à PTX. Além disso, os escores de severidade diminuem naqueles pacientes que persistem com o diagnóstico. Embora esse dado não seja totalmente inédito, acreditamos ter maior impacto por ter utilizado critérios clínicos bem definidos pelo Grupo Internacional de Estudos da SPI para o diagnóstico de SPI.

Pacientes submetidos à PTX apresentam melhora da dor e prurido, sem melhora da arquitetura do sono. Da mesma forma, a PTX não influenciou a sonolência excessiva diurna, que persistiu não expressiva.

Confirmamos que a apneia do sono é frequente entre pacientes em hemodiálise, especificamente entre pacientes com HPTS severo, que não se modifica com a realização da PTX. Esse distúrbio respiratório do sono parece estar relacionado à hipervolemia de pacientes em hemodiálise. Observamos um maior deslocamento de fluidos dos membros inferiores na fase pós-PTX, cuja explicação merece novos estudos.

7 Anexos

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE
SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME: .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: .M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2. RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE : ..... SEXO: M ☐ F ☐

DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....

ENDEREÇO: ..... Nº ..... APTO: .....

BAIRRO: ..... CIDADE: .....

CEP: ..... TELEFONE: DDD (.....) .....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA **Alterações objetivas do sono pré e pós
paratireoidectomia**

PESQUISADOR : .Rosilene Motta Elias

CARGO/FUNÇÃO: médica assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº .84868

UNIDADE DO HCFMUSP: .IHC-serviço de nefrologia

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO ☐

RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 1 ano

1 – Desenho do estudo e objetivo(s)

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa descobrir as alterações do sono que podem ocorrer antes e depois da cirurgia que o senhor(a) vai realizar. Já é conhecido que pacientes com o mesmo problema renal que o senhor(a) e o mesmo problema na paratireóide como o senhor(a), o hiperparatireoidismo, podem apresentar problemas relacionados ao sono. Alguns trabalhos mostraram que estes problemas melhoram após a cirurgia para retirar a paratireóide. Como o senhor(a) internou para fazer esta cirurgia, gostaríamos de testar a qualidade do seu sono antes e depois da cirurgia.

2 – Descrição dos procedimentos que serão realizados, com seus propósitos e identificação dos que forem experimentais e não rotineiros;

A pesquisa envolve a realização de um exame do sono que normalmente é realizado em um laboratório de sono. O mesmo equipamento será utilizado nesta pesquisa. O exame será realizado enquanto o senhor dorme. Todas as informações ficam em um computador da pesquisa e depois vamos analisar cada detalhe do seu sono. Quanto tempo o senhor(a) dormiu, quais os estágios do sono e a quantidade deles, o oxigênio, a respiração, os movimentos de pernas, se ocorreu ou não alguma interrupção da respiração, a frequência dos seus batimentos cardíacos, presença de arritmias e outros. Além disso será realizado exame de Bioimpedância segmentar para avaliação da composição corporal com avaliação da quantidade de líquidos, massa magra e gordura corporal.

3 – Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados – coleta de sangue por punção periférica da veia do antebraço; exames radiológicos;

O nome do exame de sono é polissonografia. Para esse exame, alguns fios serão colocados na sua cabeça, uma faixa no seu tórax e outra no seu abdome, eletrodos para ver a parte do coração (iguais aos utilizados para fazer eletrocardiograma), um pequeno detector de oxigênio será colocado no seu dedo, eletrodo na sua perna, queixo e perto dos olhos e um pequeno caninho para ver o fluxo de ar no nariz. Todo esse material já é usado de rotina para fazer este exame em laboratório de sono e usado para qualquer diagnóstico de problema do sono.

Para a Bioimpedância Segmentar alguns fios serão colocados nos seus dedos e tornozelos para avaliação da composição corporal, este exame demora apenas alguns minutos para ser realizado.

Todo este procedimento será feito antes da cirurgia e 2 meses após a cirurgia. Para a realização destes últimos exames o senhor terá que passar uma noite no hospital novamente após a cirurgia.

Os exames que o senhor colheu antes da realização da cirurgia e durante a sua internação também serão avaliados.

4 – Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3;

Os fios e faixas usados no exame do sono não causam dor. Pequeno desconforto pode ser sentido com o caninho do nariz.

5 – Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante. Trata-se de estudo experimental testando a hipótese de que o seu sono vai melhorar após a realização da cirurgia. Caso algum problema de sono seja encontrado, o senhor será informado e orientado.

6 – Relação de procedimentos alternativos que possam ser vantajosos, pelos quais o paciente pode optar;

Esta pesquisa não vai mudar em nada o procedimento da sua internação. Não existe procedimento alternativo. O senhor(a) porém pode optar por não fazer parte da pesquisa.

7 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra Rosilene Motta Elias e o pesquisador associado é o Dr Roberto Savio Silva Santos que poderam ser encontrados no endereço Rua Enéas de Cravalho Aguiar 255, Cerqueira Cesar Telefone 2661 7167. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappelq@hcnet.usp.br

8 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

09 – Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 – Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 – Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo " **Alterações objetivas do sono pré e pós paratireoidectomia**"

Eu discuti com a Dra. Rosilene Motta Elias ou Dr Roberto Savio Silva Santos sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal   Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha   Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo   Data ____ / ____ / ____

Anexo B - Escala internacional de Graduação da Síndrome das pernas Inquietas

Escala Internacional de Graduação da Síndrome das Pernas Inquietas

Alice H Masuko; Luciane BC Carvalho; Marco AC Machado; José F Morais;
Lucicla BF Prado; Gilmar F Prado. Arq Neuropsiquiatr 2008; 66(4):832-6.#

Data: /   /

Nome do Paciente:

Idade:

Sexo:

Peso:

Altura:

Médico:

Instruções:

Responder as 10 questões que se seguem, escolhendo apenas uma das 5 alternativas após cada pergunta. A não ser que você receba outra orientação, ao responder cada questão, leve em consideração os seus sintomas da Síndrome de Pernas Inquietas que você apresentou principalmente nas duas ultimas semanas.

1. Em geral, como você considera o desconforto da Síndrome de Pernas Inquietas nas suas pernas ou braços?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

2. Em geral, como você considera a necessidade de se mexer ou andar por causa dos seus sintomas da Síndrome de Pernas inquietas?

- (4) Muito Grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

3. Em geral, quanto de alívio no desconforto das pernas ou braços você consegue ao andar?

- (4) Nenhum alívio
- (3) Pouco alívio
- (2) Alívio Moderado
- (1) Alívio total ou quase total
- (0) Sem sintomas de Síndrome de Pernas Inquietas, portanto a questão não se aplica

4. Em geral, qual a intensidade do seu distúrbio de sono por causa dos sintomas da Síndrome de Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

5. Qual a intensidade do seu cansaço ou sonolência por causa dos sintomas da Síndrome de Pernas Inquietas?

- (4) Muito intenso
- (3) Intenso
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

6. Em geral, qual a gravidade da sua Síndrome de Pernas inquietas como um todo?

- (4) Muito grave
- (3) Grave
- (2) Moderado
- (1) Leve
- (0) Nenhum

7. Com que frequência você tem sintomas da Síndrome das Pernas inquietas?

- (4) De 6 a 7 dias por semana
- (3) De 4 a 5 dias por semana
- (2) De 2 a 3 dias por semana
- (1) 1 dia ou menos por semana
- (0) Nunca

8. Quando você tem sintomas da Síndrome das Pernas inquietas, qual a duração dos sintomas num dia corriqueiro?

- (4) Dura 8 horas ou mais nas 24 horas do dia
- (3) Dura 3 a 8 horas nas 24 horas do dia
- (2) Dura 1 a 3 horas nas 24 horas do dia
- (1) Dura 1 hora ou menos nas 24 horas do dia
- (0) Nenhuma duração

9. No geral, qual a intensidade do impacto dos seus sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas na sua capacidade de realizar suas atividades diárias, como por exemplo, atividades familiares, no seu lar, na sociedade, na escola ou na vida profissional?

- (4) Muito Grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

10. Qual a intensidade do seu distúrbio de humor por causa dos sintomas da Síndrome das Pernas Inquietas, por exemplo, raiva, depressão, tristeza, ansiedade, irritação?

- (4) Muito Grande
- (3) Grande
- (2) Moderada
- (1) Pequena
- (0) Nenhuma

Pontuação	Gravidade
0 - 10 pontos	Leve
11 - 20 pontos	Moderada
21 - 30 pontos	Grave
31 - 40 pontos	Muito Grave

Translation and validation into the Brazilian Portuguese of the Restless Legs Syndrome Rating Scale of the International Restless Legs Syndrome Study Group. Tradução e validação para a língua portuguesa da escala internacional de graduação da síndrome das pernas inquietas do Grupo de Estudo Internacional da Síndrome das Pernas Inquietas. Arq Neuropsiquiatr 2008; 66(4):832-6.

Anexo C - Escala de Sonolência de Epworth em Português do Brasil

Escala de Sonolência de Epworth em Português do Brasil

Alessandra Naimaier Bertolazi, Simone Chaves Fagundes, Leonardo Santos Hoff, Vinícius Dallagasperina Pedro, Sérgio Saldanha Menna Barreto, Murray W. Johns.
J Bras Pneumol. 2009;35(9):877-883. #

Nome:

Data: Idade (anos):

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 numero mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = probabilidade média de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar publico (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no transito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação

#Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2009;35(9):877-883.

Anexo D - Escala numérica para a graduação do prurido e dor

Escolha um número de 0 a 10 que melhor represente a intensidade do sintoma questionado.

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Agradecemos a colaboração

8 Referências

---

8 REFERÊNCIAS

1. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007 Jan;14(1):82-99.
2. Walker S, Fine A, Kryger MH. Sleep complaints are common in a dialysis unit. *Am J Kidney Dis*. 1995 Nov;26(5):751-6.
3. Mucsi I, Molnar MZ, Rethelyi J, Vamos E, Csepanyi G, Tompa G, et al. Sleep disorders and illness intrusiveness in patients on chronic dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2004 Jul;19(7):1815-22.
4. Hui DS, Wong TY, Ko FW, Li TS, Choy DK, Wong KK, et al. Prevalence of sleep disturbances in chinese patients with end-stage renal failure on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2000 Oct;36(4):783-8.
5. Takaki J, Nishi T, Nangaku M, Shimoyama H, Inada T, Matsuyama N, et al. Clinical and psychological aspects of restless legs syndrome in uremic patients on hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Apr;41(4):833-9.
6. Stefanidis I, Vainas A, Dardiotis E, Giannaki CD, Gourli P, Papadopoulou D, et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: an epidemiologic survey in Greece. *Sleep Med*. 2013 Dec;14(12):1381-6.
7. Rechtschaffen AK, A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, UCLA Brain Information Service / Brain Research Institute; 1968.

8. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology, and technical specification. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
9. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993 Feb 4;328(5):303-7.
10. Hornyak M, Cejnar M, Elam M, Matousek M, Wallin BG. Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man. *Brain*. 1991 Jun;114(Pt 3):1281-95.
11. Phillips BG, Somers VK. Neural and humoral mechanisms mediating cardiovascular responses to obstructive sleep apnea. *Respir Physiol*. 2000 Feb;119(2-3):181-7.
12. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med*. 1995 Feb;98(2):118-28.
13. Sabbatini M, Minale B, Crispo A, Pisani A, Ragosta A, Esposito R, et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2002 May;17(5):852-6.
14. Iliescu EA, Coo H, McMurray MH, Meers CL, Quinn MM, Singer MA, et al. Quality of sleep and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003 Jan;18(1):126-32.
15. Lui SL, Ng F, Lo WK. Factors associated with sleep disorders in Chinese patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2002 Nov-Dec;22(6):677-82.

16. Virga G, Stanic L, Mastrosimone S, Gastaldon F, da Porto A, Bonadonna A. Hypercalcemia and insomnia in hemodialysis patients. *Nephron*. 2000 May;85(1):94-5.
17. Koch BC, Nagtegaal JE, Hagen EC, van Dorp WT, Boringa JB, Kerkhof GA, et al. Subjective sleep efficiency of hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2008 Nov;70(5):411-6.
18. Hsu CY, Lee CT, Lee YJ, Huang TL, Yu CY, Lee LC, et al. Better sleep quality and less daytime symptoms in patients on evening hemodialysis: a questionnaire-based study. *Artif Organs*. 2008 Sep;32(9):711-6.
19. Barmar B, Dang Q, Isquith D, Buysse D, Unruh M. Comparison of sleep/wake behavior in CKD stages 4 to 5 and hemodialysis populations using wrist actigraphy. *Am J Kidney Dis*. 2009 Apr;53(4):665-72.
20. Loewen A, Siemens A, Hanly P. Sleep disruption in patients with sleep apnea and end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med*. 2009 Aug 15;5(4):324-9.
21. Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11;344(2):102-7.
22. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2005 Mar;20(3):571-7.
23. Unruh ML, Sanders MH, Redline S, Piraino BM, Umans JG, Hammond TC, et al. Sleep apnea in patients on conventional thrice-weekly hemodialysis: comparison with matched controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Dec;17(12):3503-9.

-
24. Unruh ML, Buysse DJ, Dew MA, Evans IV, Wu AW, Fink NE, et al. Sleep quality and its correlates in the first year of dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006 Jul;1(4):802-10.
  25. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, et al. Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar;23(3):998-1004.
  26. Rodrigues CJ, Marson O, Togeiro SM, Tufik S, Ribeiro AB, Tavares A. Sleep-disordered breathing changes after kidney transplantation: a polysomnographic study. *Nephrol Dial Transplant*. 2010 Jun;25(6):2011-5.
  27. Rodrigue JR, Mandelbrot DA, Hanto DW, Johnson SR, Karp SJ, Pavlakis M. A cross-sectional study of fatigue and sleep quality before and after kidney transplantation. *Clin Transplant*. 2011 Jan-Feb;25(1):E13-21.
  28. Budhiraja P, Budhiraja R, Goodwin JL, Allen RP, Newman AB, Koo BB, et al. Incidence of restless legs syndrome and its correlates. *J Clin Sleep Med*. 2012 Apr 15;8(2):119-24.
  29. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV. Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev*. 2012 Aug;16(4):283-95.
  30. Trenkwalder C, Paulus W. Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol*. 2010 Jun;6(6):337-46.
  31. Yang JS, Cho YJ, Kang SH, Choi HJ. Demographic and clinical characteristics of patients with restless legs syndrome in spine clinic. *J Korean Neurosurg Soc*. 2014 Feb;55(2):83-8.

-
32. Gupta R, Lahan V, Goel D. Restless Legs Syndrome: a common disorder, but rarely diagnosed and barely treated--an Indian experience. *Sleep Med.* 2012 Aug;13(7):838-41.
33. Zwartbol RT, Jellema K, Boiten J, Rijsman R. Acute exacerbation of restless legs due to cervical spinal cord ischaemia. *BMJ Case Rep.* 2013 Jan 22;2013.
34. O'Keeffe ST, Gavin K, Lavan JN. Iron status and restless legs syndrome in the elderly. *Age Ageing.* 1994 May;23(3):200-3.
35. O'Keeffe ST. Iron deficiency with normal ferritin levels in restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2005 May;6(3):281-2.
36. Rosales FJ, Jang JT, Pinero DJ, Erikson KM, Beard JL, Ross AC. Iron deficiency in young rats alters the distribution of vitamin A between plasma and liver and between hepatic retinol and retinyl esters. *J Nutr.* 1999 Jun;129(6):1223-8.
37. Erikson KM, Jones BC, Hess EJ, Zhang Q, Beard JL. Iron deficiency decreases dopamine D1 and D2 receptors in rat brain. *Pharmacol Biochem Behav.* 2001 Jul-Aug;69(3-4):409-18.
38. Trotti LM, Bhadriraju S, Rye DB. An update on the pathophysiology and genetics of restless legs syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2008 Jul;8(4):281-7.
39. Hennessy MD, De La Torre FA. Heredity of restless legs syndrome in a pregnant population. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2013 Nov-Dec;42(6):737-48.

-
40. Minar M, Habanova H, Rusnak I, Planck K, Valkovic P. Prevalence and impact of restless legs syndrome in pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett.* 2013;34(5):366-71.
  41. Lin CH, Wu VC, Li WY, Sy HN, Wu SL, Chang CC, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: a multicenter study in Taiwan. *Eur J Neurol.* 2013 Jul;20(7):1025-31.
  42. Plantinga L, Rao MN, Schillinger D. Prevalence of self-reported sleep problems among people with diabetes in the United States, 2005-2008. *Prev Chronic Dis.* 2012;9:E76.
  43. De Vito K, Li Y, Batool-Anwar S, Ning Y, Han J, Gao X. Prospective study of obesity, hypertension, high cholesterol, and risk of restless legs syndrome. *Mov Disord.* 2014 Jul;29(8):1044-52.
  44. Scofield H, Roth T, Drake C. Periodic limb movements during sleep: population prevalence, clinical correlates, and racial differences. *Sleep.* 2008 Sep;31(9):1221-7.
  45. Trotti LM, Bliwise DL, Greer SA, Sigurdsson AP, Gudmundsdottir GB, Wessel T, et al. Correlates of PLMs variability over multiple nights and impact upon RLS diagnosis. *Sleep Med.* 2009 Jun;10(6):668-71.
  46. Stefansson H, Rye DB, Hicks A, Petursson H, Ingason A, Thorgeirsson TE, et al. A genetic risk factor for periodic limb movements in sleep. *N Engl J Med.* 2007 Aug 16;357(7):639-47.
  47. Winkelmann J, Polo O, Provini F, Nevsimalova S, Kemlink D, Sonka K, et al. Genetics of restless legs syndrome (RLS): State-of-the-art and future directions. *Mov Disord.* 2007;22 Suppl 18:S449-58.

48. Skomro R, Silva R, Alves R, Figueiredo A, Lorenzi-Filho G. The prevalence and significance of periodic leg movements during sleep in patients with congestive heart failure. *Sleep Breath*. 2009 Mar;13(1):43-7.
49. Li Y, Walters AS, Chiuve SE, Rimm EB, Winkelman JW, Gao X. Prospective study of restless legs syndrome and coronary heart disease among women. *Circulation*. 2012 Oct 2;126(14):1689-94.
50. Walters AS, Rye DB. Review of the relationship of restless legs syndrome and periodic limb movements in sleep to hypertension, heart disease, and stroke. *Sleep*. 2009 May;32(5):589-97.
51. Lindner A, Fornadi K, Lazar AS, Czira ME, Dunai A, Zoller R, et al. Periodic limb movements in sleep are associated with stroke and cardiovascular risk factors in patients with renal failure. *J Sleep Res*. 2012 Jun;21(3):297-307.
52. Ali NJ, Davies RJ, Fleetham JA, Stradling JR. Periodic movements of the legs during sleep associated with rises in systemic blood pressure. *Sleep*. 1991 Apr;14(2):163-5.
53. Sforza E, Nicolas A, Lavigne G, Gosselin A, Petit D, Montplaisir J. EEG and cardiac activation during periodic leg movements in sleep: support for a hierarchy of arousal responses. *Neurology*. 1999 Mar 10;52(4):786-91.
54. Winkelman JW. The evoked heart rate response to periodic leg movements of sleep. *Sleep*. 1999 Aug 1;22(5):575-80.
55. Allena M, Campus C, Morrone E, De Carli F, Garbarino S, Manfredi C, et al. Periodic limb movements both in non-REM and REM sleep: relationships between cerebral and autonomic activities. *Clin Neurophysiol*. 2009 Jul;120(7):1282-90.

-
56. Jung HH, Lee JH, Baek HJ, Kim SJ, Lee JJ. Nocturnal hypoxemia and periodic limb movement predict mortality in patients on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010 Sep;5(9):1607-13.
57. Winkelmann J, Stautner A, Samtleben W, Trenkwalder C. Long-term course of restless legs syndrome in dialysis patients after kidney transplantation. *Mov Disord*. 2002 Sep;17(5):1072-6.
58. Gigli GL, Adorati M, Dolso P, Piani A, Valente M, Brotini S, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med*. 2004 May;5(3):309-15..
59. Araujo SM, de Bruin VM, Nepomuceno LA, Maximo ML, Daher Ede F, Correia Ferrer DP, et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: Clinical characteristics and associated comorbidities. *Sleep Med*. 2010 Sep;11(8):785-90.
60. Hui DS, Wong TY, Li TS, Ko FW, Choy DK, Szeto CC, et al. Prevalence of sleep disturbances in Chinese patients with end stage renal failure on maintenance hemodialysis. *Med Sci Monit*. 2002 May;8(5):CR331-6.
61. 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 Mar;4(2):143-6.
62. 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 Dec;9(6):353-61.
63. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Munoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(1):c35-42.

-
64. Molnar MZ, Novak M, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs A, Pap J, et al. Restless Legs Syndrome in patients after renal transplantation. *Am J Kidney Dis.* 2005 Feb;45(2):388-96.
65. Merlino G, Lorenzuti S, Gigli GL, Romano G, Montanaro D, Moro A, et al. A case-control study on restless legs syndrome in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Mov Disord.* 2010 Jun 15;25(8):1019-25.
66. Aritake-Okada S, Nakao T, Komada Y, Asaoka S, Sakuta K, Esaki S, et al. Prevalence and clinical characteristics of restless legs syndrome in chronic kidney disease patients. *Sleep Med.* 2011 Dec;12(10):1031-3.
67. Szentkiralyi A, Molnar MZ, Czira ME, Deak G, Lindner AV, Szeifert L, et al. Association between restless legs syndrome and depression in patients with chronic kidney disease. *J Psychosom Res.* 2009 Aug;67(2):173-80.
68. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB, et al. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis.* 2004 May;43(5):900-9.
69. Sloand JA, Shelly MA, Feigin A, Bernstein P, Monk RD. A double-blind, placebo-controlled trial of intravenous iron dextran therapy in patients with ESRD and restless legs syndrome. *Am J Kidney Dis.* 2004 Apr;43(4):663-70.
70. Giannaki CD, Hadjigeorgiou GM, Karatzaferi C, Maridaki MD, Koutedakis Y, Founta P, et al. A single-blind randomized controlled trial to evaluate the effect of 6 months of progressive aerobic exercise training in patients with uraemic restless legs syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2013 Nov;28(11):2834-40.

-
71. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6.
72. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax.* 1991 Feb; 46(2):85-90.
73. Gislason T, Almqvist M, Eriksson G, Taube A, Boman G. Prevalence of sleep apnea syndrome among Swedish men--an epidemiological study. *J Clin Epidemiol.* 1988;41(6):571-6.
74. Ferini-Strambi L, Zucconi M, Palazzi S, Castronovo V, Oldani A, Della Marca G, et al. Snoring and nocturnal oxygen desaturations in an Italian middle-aged male population. Epidemiologic study with an ambulatory device. *Chest.* 1994 Jun;105(6):1759-64.
75. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 May;151(5):1459-65.
76. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
77. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998 Jan;157(1):144-8.
78. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1217-39.

-
79. Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered breathing and self-reported general health status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 1998 Nov 1;21(7):701-6.
80. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015-21.
81. Findley LJ, Weiss JW, Jabour ER. Drivers with untreated sleep apnea. A cause of death and serious injury. *Arch Intern Med*. 1991 Jul;151(7):1451-2.
82. O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, Quan SF, Rapoport DM, Redline S, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Jun 15;179(12):1159-64.
83. Sjostrom C, Lindberg E, Elmasry A, Hagg A, Svardsudd K, Janson C. Prevalence of sleep apnoea and snoring in hypertensive men: a population based study. *Thorax*. 2002 Jul;57(7):602-7.
84. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000 Apr 12;283(14):1829-36.
85. Shepard JW, Jr. Hypertension, cardiac arrhythmias, myocardial infarction, and stroke in relation to obstructive sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992 Sep;13(3):437-58.
86. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med*. 1976 Dec;85(6):714-9.

-
87. Millman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf AR, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest*. 1991 Apr;99(4):861-6.
88. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J*. 1984 Aug;108(2):373-6.
89. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med*. 1985 Aug;103(2):190-5.
90. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):811-7.
91. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003 Dec;42(6):1206-52.
92. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Loth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):179-84.
93. Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al. Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Aug 24;56(9):742-3.
94. Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest*. 2008 Apr;133(4):927-33.

95. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010 Jul 27;122(4):352-60.
96. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007 Mar;9(3):243-50.
97. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009 May;15(4):279-85.
98. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart*. 2009 May;95(10):819-24.
99. Rossner S, Lagerstrand L, Persson HE, Sachs C. The sleep apnoea syndrome in obesity: risk of sudden death. *J Intern Med*. 1991 Aug;230(2):135-41.
100. Bradley TD. Right and left ventricular functional impairment and sleep apnea. *Clin Chest Med*. 1992 Sep;13(3):459-79.
101. Bradley TD, Floras JS. Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Card Fail*. 1996 Sep;2(3):223-40.
102. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am J Med*. 1989 Mar;86(3):308-14.

103. Wadhwa NK, Seliger M, Greenberg HE, Bergofsky E, Mendelson WB. Sleep related respiratory disorders in end-stage renal disease patients on peritoneal dialysis. *Perit Dial Int.* 1992;12(1):51-6.
104. Wadhwa NK, Mendelson WB. A comparison of sleep-disordered respiration in ESRD patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 1992;8:195-8.
105. Beecroft J, Duffin J, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Enhanced chemo-responsiveness in patients with sleep apnoea and end-stage renal disease. *Eur Respir J.* 2006 Jul;28(1):151-8.
106. Beecroft JM, Duffin J, Pierratos A, Chan CT, McFarlane P, Hanly PJ. Decreased chemosensitivity and improvement of sleep apnea by nocturnal hemodialysis. *Sleep Med.* 2009 Jan;10(1):47-54.
107. Mendelson WB, Wadhwa NK, Greenberg HE, Gujavarty K, Bergofsky E. Effects of hemodialysis on sleep apnea syndrome in end-stage renal disease. *Clin Nephrol.* 1990 May;33(5):247-51.
108. Fein AM, Niederman MS, Imbriano L, Rosen H. Reversal of sleep apnea in uremia by dialysis. *Arch Intern Med.* 1987 Jul;147(7):1355-6.
109. Markou N, Kanakaki M, Myrianthefs P, Hadjiyanakos D, Vlassopoulos D, Damianos A, et al. Sleep-disordered breathing in nondialyzed patients with chronic renal failure. *Lung.* 2006 Jan-Feb;184(1):43-9.
110. Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H, Niihata K, Suzuki A, Kaneko T, et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May;6(5):995-1000.

-
111. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011 May; 6(5):986-94.
112. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant*. 2012 Apr;27(4):1569-73.
113. Elias RM, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, et al. Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Apr; 28(4):937-44.
114. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb 1;179(3): 241-6.
115. Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010 Dec;56(6):1077-82.
116. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation*. 2010 Apr 13;121(14):1598-605.
117. Hanly PJ, Gabor JY, Chan C, Pierratos A. Daytime sleepiness in patients with CRF: impact of nocturnal hemodialysis. *Am J Kidney Dis*. 2003 Feb;41(2):403-10.

118. Tang SC, Lam B, Ku PP, Leung WS, Chu CM, Ho YW, et al. Alleviation of sleep apnea in patients with chronic renal failure by nocturnal cyclor-assisted peritoneal dialysis compared with conventional continuous ambulatory peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006 Sep;17(9):2607-16.
119. Elias RM, Castro MC, de Queiroz EL, Abensur H, Romao JE, Jr., Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea in patients on conventional and short daily hemodialysis. *Am J Nephrol*. 2009;29(6):493-500.
120. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Nocturnal hypoxemia predicts incident cardiovascular complications in dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 2002 Mar;13(3):729-33.
121. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Cambareri F, Panuccio V, Candela V, et al. Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney Int*. 1998 Apr;53(4):1078-84.
122. Zoccali C, Benedetto FA, Mallamaci F, Tripepi G, Candela V, Labate C, et al. Left ventricular hypertrophy and nocturnal hypoxemia in hemodialysis patients. *J Hypertens*. 2001 Feb;19(2):287-93.
123. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G, Benedetto FA. Autonomic neuropathy is linked to nocturnal hypoxaemia and to concentric hypertrophy and remodelling in dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2001 Jan;16(1):70-7.
124. Yeo FE, Villines TC, Bucci JR, Taylor AJ, Abbott KC. Cardiovascular risk in stage 4 and 5 nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2004 Apr;11(2):116-33.

125. Chou FF, Lee CH, Chen JB, Huang SC, Lee CT. Sleep disturbances before and after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2005 Apr;137(4):426-30.
126. De Santo RM, Esposito MG, Cesare CM, Cice G, Perna A, Violetti E, et al. High prevalence of sleep disorders in hemodialyzed patients requiring parathyroidectomy. *J Ren Nutr*. 2008 Jan;18(1):52-5.
127. De Santo RM, Livrea A, De Santo NG, Conzo G, Bilancio G, Celsi S, et al. The high prevalence of alexithymia in hemodialyzed patients with secondary hyperparathyroidism unsuppressed by medical therapy is cured by parathyroidectomy. *J Ren Nutr*. 2010 Sep;20(5 Suppl):S64-70.
128. Chou FF, Chen JB, Hsieh KC, Liou CW. Cognitive changes after parathyroidectomy in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2008 Apr;143(4):526-32.
129. Mittendorf EA, Wefel JS, Meyers CA, Doherty D, Shapiro SE, Lee JE, et al. Improvement of sleep disturbance and neurocognitive function after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism. *Endocr Pract*. 2007 Jul-Aug;13(4):338-44.
130. Perrier ND, Balachandran D, Wefel JS, Jimenez C, Busaidy N, Morris GS, et al. Prospective, randomized, controlled trial of parathyroidectomy versus observation in patients with "asymptomatic" primary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2009 Dec;146(6):1116-22.
131. Perrier ND, Coker LH, Rorie KD, Burbank NS, Kirkland KA, Passmore LV, et al. Preliminary report: functional MRI of the brain may be the ideal tool for evaluating neuropsychologic and sleep complaints of patients with primary hyperparathyroidism. *World J Surg*. 2006 May;30(5):686-96.

-
132. Schneider R, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K. The influence of parathyroidectomy on restless legs syndrome in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg.* 2013 Dec;37(12):2866-71.
133. Bro S, Olgaard K. Effects of excess PTH on nonclassical target organs. *Am J Kidney Dis.* 1997 Nov;30(5):606-20.
134. Guisado R, Arieff AI, Massry SG, Lazarowitz V, Kerian A. Changes in the electroencephalogram in acute uremia. Effects of parathyroid hormone and brain electrolytes. *J Clin Invest.* 1975 Apr;55(4):738-45.
135. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009 Sep;35(9):877-83.
136. 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 Dec;66(4):832-6.
137. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991 Dec;14(6):540-5.
138. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J, et al. 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 Mar;4(2):101-19.
139. Walters AS, LeBrocq C, Dhar A, Hening W, Rosen R, Allen RP, et al. Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):121-32.

-
140. Cheng SP, Lee JJ, Liu TP, Yang TL, Chen HH, Wu CJ, et al. Parathyroidectomy improves symptomatology and quality of life in patients with secondary hyperparathyroidism. *Surgery*. 2014 Feb;155(2):320-8.
141. Quinn C, Uzbek M, Saleem I, Cotter P, Ali J, O'Malley G, et al. Iron status and chronic kidney disease predict restless legs syndrome in an older hospital population. *Sleep Med*. 2011 Mar;12(3):295-301.
142. Massa J, Stone KL, Wei EK, Harrison SL, Barrett-Connor E, Lane NE, et al. Vitamin D and actigraphic sleep outcomes in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. *Sleep*. 2015;38(2):251-7.
143. Oran M, Unsal C, Albayrak Y, Tulubas F, Oguz K, Avci O, et al. Possible association between vitamin D deficiency and restless legs syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:953-8.
144. Baksi SN, Hughes MJ. Chronic vitamin D deficiency in the weanling rat alters catecholamine metabolism in the cortex. *Brain Res*. 1982 Jun 24; 242(2):387-90.
145. Masuhara T, Migicovsky BB. Vitamin D and the intestinal absorption of iron and cobalt. *J Nutr*. 1963 Jul;80:332-6.
146. Shinpo K, Kikuchi S, Sasaki H, Moriwaka F, Tashiro K. Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D(3) on cultured mesencephalic dopaminergic neurons to the combined toxicity caused by L-buthionine sulfoximine and 1-methyl-4-phenylpyridine. *J Neurosci Res*. 2000 Nov 1;62(3):374-82.
147. Patton SM, Cho YW, Clardy TW, Allen RP, Earley CJ, Connor JR. Proteomic analysis of the cerebrospinal fluid of patients with restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. *Fluids Barriers CNS*. 2013;10(1):20.

-
148. Molnar MZ, Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of incident restless legs syndrome with outcomes in a large cohort of US veterans. *J Sleep Res.* 2015 Sep 17.
149. Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L, Coelho FO, Magalhaes LP, Antunes GL, et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One.* 2013;8(8):e68870.
150. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH, Moyses RM, Krieger EM, De Lima JJ. Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery.* 2007 Nov;142(5):699-703.
151. Matsui I, Hamano T, Mikami S, Fujii N, Takabatake Y, Nagasawa Y, et al. Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure. *Kidney Int.* 2009 May;75(9):915-28.
152. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Kooman JP, van der Sande FM, Boeschoten EW, et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int.* 2007 Jul;72(2):202-7.
153. Higuchi T, Abe M, Mizuno M, Yamazaki T, Suzuki H, Moriuchi M, et al. Association of restless legs syndrome with oxidative stress and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Sleep Med.* 2015 Aug;16(8):941-8.
154. Hebb AL, Bhan V, Wishart AD, Moore CS, Robertson GS. Human kallikrein 6 cerebrospinal levels are elevated in multiple sclerosis. *Curr Drug Discov Technol.* 2010 Jun;7(2):137-40.
155. Scarisbrick IA, Sabharwal P, Cruz H, Larsen N, Vandell AG, Blaber SI, et al. Dynamic role of kallikrein 6 in traumatic spinal cord injury. *Eur J Neurosci.* 2006 Sep;24(5):1457-69.

-
156. Gonzalez H, Ottervald J, Nilsson KC, Sjogren N, Miliotis T, Von Bahr H, et al. Identification of novel candidate protein biomarkers for the post-polio syndrome - implications for diagnosis, neurodegeneration and neuroinflammation. *J Proteomics*. 2009 Jan 30;71(6):670-81.
157. Nollet F, Beelen A, Prins MH, de Visser M, Sargeant AJ, Lankhorst GJ, et al. Disability and functional assessment in former polio patients with and without postpolio syndrome. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999 Feb;80(2):136-43.
158. Italian RSG, Manconi M, Ferini-Strambi L, Filippi M, Bonanni E, Iudice A, et al. Multicenter case-control study on restless legs syndrome in multiple sclerosis: the REMS study. *Sleep*. 2008 Jul;31(7):944-52.
159. Romigi A, Placidi F, Evangelista E, Desiato MT. Circadian variation of fatigue in paralytic poliomyelitis and postpolio syndrome: just fatigue or masked restless legs syndrome? *Arq Neuropsiquiatr*. 2014 Jun;72(6):475-6.
160. Wittig RM, Zorick FJ, Blumer D, Heilbronn M, Roth T. Disturbed sleep in patients complaining of chronic pain. *J Nerv Ment Dis*. 1982 Jul;170(7):429-31.
161. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, et al. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2006 Sep 18;166(16):1716-22.
162. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003 Mar 27;348(13):1233-41.

9 Apêndices

APÊNDICES

Apendice 1 – Artigo submetido ao Journal of Clinical Sleep Medicine

Apendice 2 – Artigo submetido ao Current Hypertension Reviews

APÊNDICE 1 -

Parathyroidectomy improves Restless Leg Syndrome in patients on hemodialysis: a pilot study

Running Title: Restless Leg Syndrome after Parathyroidectomy

Word count: 3260; **Abstract word count:** 232; **References:** 40

Authors: Roberto Savio Silva Santos¹, Fernando Morgadinho Coelho², Bruno Caldin Silva¹, Gracioli, Fabiana Giorgetti¹, Dominguez, Wagner Vasquez¹, Vanda Jorgetti¹, Rosa Maria Afonso Moyses^{1,3}, and Rosilene Motta Elias¹

Affiliations: 1. Department of Medicine, Division of Nephrology, Universidade de São Paulo, Brazil; 2. Department of Medicine, Division of Neurology, Universidade Federal de São Paulo, Brazil; 3. Universidade Nove de Julho – UNINOVE, São Paulo, Brazil.

Conflict of interest: nothing to declare

Author contributorship: Santos, RSS: 1, 2, 3, 4; Coelho, FM: 2, 3, 4; Silva, BC: 3, 4; Gracioli, FG: 1, 4; Dominguez, WV: 1, 4; Jorgetti, V: 2, 3, 4; Moyses, RMA: 1, 2, 3, 4; Elias, RM: 1, 2, 3, 4

1. Conception or design, or analysis and interpretation of data, or both.
2. Drafting the article or revising it.
3. Providing intellectual content of critical importance to the work described.
4. Final approval of the version to be published

Corresponding author:

Rosilene Motta Elias¹, M.D., Ph.D. Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar, São Paulo, SP, Brazil, CEP 05403-000; Phone: +55-11-3085 5350 Fax: +55-11-3096 7683; E-mail: rosilenemotta@hotmail.com

Rational

Restless legs syndrome (RLS) is a sleep disorder with high prevalence among patients on hemodialysis, which underlying mechanism is still unknown. This current study evaluated the role of parathyroidectomy on RLS among patients with severe hyperparathyroidism on hemodialysis.

Impact

This study provides new perspective of treatment of RLS among patients on hemodialysis, by demonstrating that:

- Parathyroidectomy may alleviate RLS.
- RLS among patients on hemodialysis can be related to hyperphosphatemia.

Abstract

Background/objective: Restless legs syndrome (RLS) is a sleep disorder with high prevalence among patients on hemodialysis, which underlying mechanism is still unknown. It has been postulate that bone metabolism disorder, especially secondary hyperparathyroidism may be implicated in the pathogenesis.

Methods: We prospectively evaluated 19 patients (6 men, aged 48 ± 11 years) with severe hyperparathyroidism pre and post-surgical treatment, parathyroidectomy. RLS diagnosis and rating scale were accessed based on the International RLS Study Group. Patients underwent standard polysomnography pre and post parathyroidectomy. Biochemical and bone biomarkers were evaluated.

Results: At baseline, RLS was present in 10 patients (52.6%). These patients had higher phosphate ($p=0.008$) and a tendency tower to high periodic leg movement of sleep/hour. The severity of RLS pre-parathyroidectomy correlated with the dose of erythropoietin/kg/week ($r=0.689$, $p=0.039$). After parathyroidectomy, there was a reduction of serum parathyroid hormone, phosphate, calcium and alkaline phosphatase, and an increase of 25(OH)-vitamin D, and Fetuin-A. Parathyroidectomy improved RLS from 52% to 21% ($p=0.04$), accompanied by a decrease in rating scale, in association with alleviation of pain and pruritus. Logistic regression shows that serum phosphate pre parathyroidectomy was independently associated with RLS (HR=7.28; CI=1.14-46.3, $p=0.035$), in a model adjusted for hemoglobin, age and gender.

Conclusion: parathyroidectomy provided an opportunity to improve RLS, a restricting condition for which usually only symptomatic treatment is available. Whether RLS may be improved by reduction of serum phosphorus or parathyroid hormone, merits further investigation.

Keywords: restless leg syndrome, hyperparathyroidism, end-stage renal disease, hyperphosphatemia, parathyroid hormone.

Introduction

Restless legs syndrome (RLS) is a sleep disorder characterized by voluntary leg movements prompted by an urge to move, which is often associated with unpleasant paresthesia. The prevalence of RLS is approximately 5 to 10 percent in adults ^{1,2} and is associated with diabetes mellitus ³, pregnancy ⁴, and end-stage renal disease (ESRD) ⁵. The prevalence in patients with ESRD, and especially among those on hemodialysis, is reported to be as high as 70% ⁵⁻⁹.

Despite the fact that uremic RLS has been less studied compared to idiopathic RLS, recent studies now shed light in many aspects of the syndrome including clinical characteristics, and impact on cardiovascular events and mortality, which is high for both general population ¹⁰ and patients with ESRD ¹¹⁻¹³. Still, its underlying pathophysiology is not completely elucidated. There are two currently theories involved, iron and dopamine metabolism, suggesting a dysfunction of hypothalamic dopaminergic cells that are the source of spinal cord dopamine ^{14,15}. However, among patients with ESRD, other factors such as elevated levels of serum phosphate ¹⁶ and parathyroid hormone (PTH) ^{17,18} can play a role, suggesting an impact of mineral and bone metabolism disorder (MBD) on its pathogenesis. Secondary hyperparathyroidism (SHPT) is one of the most important and well-recognized MBD in patients with kidney disease, with complications that are not limited to the skeleton, usually exhibiting high levels of PTH and also serum phosphate. In severe cases, surgical treatment, parathyroidectomy (PTX), is sometimes required. PTX is, indeed, the treatment of choice for patients resistant to medical therapy, such as calcitriol and cinacalcet, and can reduce mortality ¹⁹.

As PTX improves immediately both serum phosphate and PTH, we hypothesized

that PTX would alleviate RLS in patients on hemodialysis. In addition, we assessed Fetuin-A, a potential biomarker of RLS. Fetuin-A is involved in both CKD-MBD and inflammation^{20, 21}.

Materials and Methods

Subjects

Patients were recruited from the CKD-MBD outpatient clinic, in a tertiary care hospital in São Paulo, Brazil (Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo), from March 1, 2013 to February 31, 2014. Consecutive patients attended during the study period, with a pre-established date for PTX, were invited to participate, regardless of sleep symptoms. Inclusion criteria were patients with ESRD at least 18 years of age undergoing conventional hemodialysis thrice a week for at least 12 months, with severe HPTS and indication for surgery treatment. All patients underwent total PTX with a forearm parathyroid auto graft or subtotal PTX.

We excluded diabetic patients and anyone who was been treated for obstructive sleep apnea, polyneuropathy or RLS. Prior to polysomnography (PSG), demographic characteristics, medical history, laboratory data and prescribed medications were recorded. Pain and pruritus were evaluated using the visual numeric scale.

Protocol

This clinical study was in conformity with the principles outlined by the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the Research Ethics Boards of the Universidade de São Paulo (Cappesq #0810/11), and all subjects provided written informed consent before participation. We prospectively studied a selected sample of

patients with ESRD and severe SHPT, on hemodialysis. Patients were invited to undergo clinical evaluation, PSG, and blood work within 2-4 weeks pre- and 12-16 weeks post-PTX.

Parathyroidectomy (PTX)

Patients selected for PTX were entered in a waiting list according to the chronological order. As our Institution is a tertiary academic Hospital, patients on PTX waiting list were referred from many other dialysis facilities in Sao Paulo province. Even though the original criterion for surgery was time on the waiting list, the severity of symptoms (such as worsening of pain, tendon rupture, new fractures) was actually a main guide to anticipate surgery. Total PTX with autotransplantation in the forearm is the procedure of choice at our Institution.

Laboratory Data

All laboratory analyses were performed by standard techniques, specifically: ionic calcium [reference range (RR)=4.6 to 5.3 mg/dl; selective ion method]; serum phosphate (RR=2.7 to 4.5 mg/dl; enzymatic colorimetric method); iron (RR=59 to 158 µg/dL; enzymatic colorimetric method); ferritin (RR=30 to 400 ng/mL; eletroquimioluminescence method); transferrin saturation index (RR=20 to 40%); alkaline phosphatase (RR=32 to 122 U/L); parathyroid hormone (RR=11 to 62 pg/ml, immunoradiometric assay); 25(OH)-vitamin D (RR=30 to 100 ng/mL; quimioluminescence method); serum Fetuin-A (RR=0.244 to 1,000 ng/mL; Luminex xMAP, Milliplex Analytes, Millipore Corp, St. Charles, MI). All samples were collected in fasting state.

Subjective daytime sleepiness

The Epworth Sleepiness Scale (ESS) assessed subjective daytime sleepiness. The ESS is a self-administered questionnaire designed to measure the general level of daytime sleepiness. Patients rate on a scale of 0–3 how likely they are to fall asleep in eight different situations commonly encountered in daily life. Total ESS score ranges from 0 to 24; higher scores indicate more subjective sleepiness ²².

Restless Leg Syndrome evaluation

The diagnosis of RLS was established according to the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) in a face-to-face interview. Essential diagnostic criteria for RLS included urge to move the legs, worse during rest or inactivity, relieved by activity such as walking, and worse in the evening or night. The urge to move is worse at rest and at night and relieved by movement. Patients with diagnosis of RLS were asked to fill the international RLS Severity Scale (IRLS) questionnaire. The IRLS has been developed by the IRLSSG and comprises a 10-item scale to enable a well-validated and easily administered measurement of RLS severity. Patients are classified as having mild, moderate, severe and very severe RLS according to scores 1-10, 11-20, 21-30 and 31-40, respectively ²³.

Polysomnography

Full-night assisted PSG was performed to assess all sleep parameters, focusing in periodic leg movements (PLM), as such disorder is associated to RLS, and has a negative impact on heart structure and mortality ²⁴⁻²⁶. All subjects underwent overnight PSG in the Sleep Laboratory of Otorhinolaryngology of Hospital das Clínicas, which was performed using a digital system (EMBLA®S4500, Embla Systems Inc., Broomfield, CO, USA) during their usual sleep time. The following physiological tests were performed:

electroencephalography, electrooculography, electromyography, electrocardiography, and airflow detection by a thermocouple and by nasal pressure. In addition, the following physiological parameters were evaluated: respiratory effort using thoracic and abdominal x-trace belts, snoring and body position by EMBLA® sensors, and arterial oxygen saturation (SaO₂) and pulse rate by an EMBLA® oximeter. Signals were recorded on a computerized sleep recording system (RemLogicT PSG Software) and seen by a neurologist and sleep specialist blind to the moment of study (pre or post PTX) according standard criteria.

The EEG and leg movements were classified with the use of standard techniques and scoring criteria for sleep stages and arousals from sleep²⁷. Obstructive apnea was defined as a >90% reduction of tidal volume for ≥ 10 seconds in the presence of out-of-phase thoracoabdominal motion, and obstructive hypopnea was defined as a 50% to 90% reduction in tidal volume from baseline for ≥ 10 seconds with out-of-phase thoracoabdominal motion or airflow limitation on nasal pressure. Apneas were classified as central in the absence of thoracoabdominal motion, and hypopneas were classified as central in the presence of in-phase thoracoabdominal motion and without airflow limitation on nasal pressure. The severity of sleep apnea was classified according to AHI: mild (AHI between 5 and 15), moderate (AHI between 15 and 30) and severe (AHI >30).

Statistical analysis

Comparisons of continuous values from pre to post-PTX were done by paired t test or Wilcoxon matched test, appropriately. For categorical variables, a chi-square test was performed. Relationships between single variables were examined by the Spearman or Pearson correlation coefficient according to data distribution. Logistic regression

analysis was also undertaken with RLS as the dependent variable and with age, hemoglobin and gender as the independent variables. Data are presented as mean $\pm$ standard deviation (SD) unless indicated otherwise. A p value <0.05 was considered significant. Analyses were performed with the use of SPSS 21.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and GraphPad Prism 6 software (GraphPad Software Inc., San Diego, CA, USA).

Results

In total, 30 patients were approached of whom 5 did not agree to participate, 2 were excluded because of insufficient sleep at sleep laboratory (sleep efficiency $<20\%$), and four underwent pre- but refused to perform post-PTX PSG. Demographic, clinical and biochemical characteristics pre- and post-PTX of the remaining 19 patients (6 males) who underwent both pre- and post-PTX PSG are described. In general, our study population was relatively young 48 ± 11 years, with long dialysis vintage [94 (60,131), ranging for 20 to 192 months]. The etiology of ESRD was hypertension in 6 patients (31.6%), chronic glomerulonephritis in 2 patients (10.5%), chronic pyelonephritis in other 2 patients (10.5%), three patients with other causes (15.8%) and 6 patients with unknown cause (31.6%). Three patients (15.8%) informed that they had smoking habits. Five patients were taking vitamin D analogues (2 with and 3 without RLS). None of them were receiving cinacalcet.

Table 1 shows demographic, clinical, biochemical and sleep parameters characteristics regarding RLS diagnostic. There were no significant differences in most of the baseline characteristics among patients with and without RLS, with the exception of

the severity of pain assessed by the visual numeric scale and the high serum phosphorous in those with RLS. There were no differences in any sleep parameter, with a trend towards higher PLMI in patients with RLS. Logistic regression showed that serum phosphate pre PTX was the only independent variable associated with RLS (HR=7.28; CI=1.14-46.3, $p=0.035$), in a model adjusted for hemoglobin, age and gender. The severity of RLS pre-PTX correlated with the dose of erythropoietin/kg/week ($r=0.689$, $p=0.039$). There was no correlation between the severity of RLS and serum 25(OH)-vitamin D ($p=0.656$) or any other MBD marker.

As shown in Table 2, from pre to post PTX, there were no changes in weight, body mass index and neck circumference. There was an improvement in RLS after surgery: RLS was present among 10 of 19 patients (52.6%) but only 4 (21%) patients remained with this diagnosis post-PTX ($p=0.044$). In addition, the percentage of those suffering from severe-to-very severe RLS (IRLS score > 20) decreased from 90% to 20% in these patients ($p=0.017$; Figure 1). As expected, there was an alleviation of pain and pruritus, accompanied by a reduction of serum PTH, phosphate, calcium and alkaline phosphatase. No significant differences were shown in hemoglobin, ferritin, iron and serum albumin levels between pre- and post-PTX. Serum levels of 25(OH)-vitamin D increased after PTX due to supplementation that was started right after the first appointment in our service. Fetuin-A also increased following PTX.

Polysomnography data are shown in Table 3. PTX had no effect on apnea-hypopnea index or any other sleep parameter, although there was a tendency towards improvement of sleep efficiency.

Discussion

The major findings of this study are that (1) there was an alleviation of RLS following PTX, (2) the serum phosphate was independently associated with the presence of RLS (3), and there was an increase of serum Fetuin-A following PTX.

In agreement of previous studies ⁵⁻⁹, we also found a high prevalence of RLS (52.6%), by using the IRLSSG standardized diagnostic criteria. High levels of phosphorus before surgery were independently associated to the presence of RLS, a finding that was previously verified by Takaki and col. in patients on hemodialysis ¹⁶. Phosphate can be considered a uremic toxin ²⁸ based on its biological effects, and also in the adverse effects of hyperphosphatemia. It's already known that high levels of phosphate are deleterious to the cardiovascular system ⁴. Perhaps, phosphate may configure as a uremic toxin also due to effects on sleep disorders. Another marker of CKD-MBD, PTH, which is elevated in patients with SHPT, decreased following PTX, which may be contributed to the alleviation of RLS. We found no association between RLS and iron metabolism, although the severity of RLS was correlated with the erythropoietin/kg/week dose. After PTX, RLS diagnosis remained present among only 4 of 19 patients. As far we known, this is the first study to evaluate the association of RLS diagnosis using the IRLSSG standardized diagnostic criteria and SHPT, correlating with biochemical and clinical parameters and the rule of PTX to resolve the RLS. Besides the complete cure of RLS in most patients, those that still remained with the diagnosis had a significant drop in scores of severity. Schneider and col. had previously suggested that PTX may improve RLS symptoms ²⁹, in a study not based on standard criteria.

SHPT is almost universal in ESRD. PTX remains the primary therapeutic means

for medication-refractory SHPT patients. Bone pain, pruritus, fractures, cardiovascular disease and mortality are its major outcomes and all of them can be reduced by such surgical treatment³⁰, with a significantly reduction in rates of all-cause and cardiovascular mortality in these patients^{19,31}. We evaluated patients with severe HPTS [median serum levels of iPTH 1554 (972, 2814)] refractory to available medical therapy, including dietary phosphate restriction, calcium-free phosphate binders, and calcitriol. This situation has given us a unique opportunity to assess an alleviation of PTX-related RLS.

Besides RLS, SHPT is associated with increased risk of other sleep disorders, especially insomnia, accompanied by bone pain, pruritus and general weakness³². Previous studies have shown an improvement of sleep disorders, sleep hours per night and severity of insomnia following PTX, in association with amelioration of those symptoms³³. However, there is no PSG data confirming these findings. In the present study, we have confirmed that successful PTX relieved the symptoms of pain and pruritus, although objective data only demonstrated a tendency towards improvement of sleep efficiency. Subjective daytime sleepiness measured by the Epworth Sleepiness Scale (ESS) was no different when comparing patients with and without RLS, and did not improve after PTX. This observation raises the question about the diagnostic utility of the ESS in patients with CKD and ESRD^{34,35}. Based on these results, a reported improvement in sleep was mainly based on alleviation of symptoms, without, however, an objective proof based on PSG data. It is important to highlight that although there was an improvement in RLS, no significant impact on PLM was observed.

Additionally, we showed that Fetuin-A levels significantly increased after PTX in

patients with severe uremic SHPT, confirming previous study by Wang and col. Since Fetuin-A is one of the several potential vascular calcification inhibitors in chronic kidney disease patients³⁶, an increase in its levels may be beneficial, as it was associated with a significant reduction in the all-cause mortality of uremic patients³⁷. The underlying mechanism of correlation between PTX and Fetuin-A level is still unknown. We can postulate that Fetuin-A is acting as an inflammatory marker, another factor involved in the pathogenesis of RLS^{38,39}.

Levels of 25(OH)-vitamin D increased after PTX as a result of oral supplementation. We cannot exclude the impact of vitamin D as playing a role in the alleviation of RLS, as some authors already shown that vitamin D supplementation improves the severity of RLS symptoms⁴⁰. However, there was association between serum levels of 25(OH)-vitamin D and the severity of RLS pre PTX, and there was no difference between baseline levels of 25(OH)-vitamin D between patients with and without RLS. In addition, the supplementation of vitamin D was not yet tested in patients on dialysis and this still deserves investigation.

Certain limitations of this study should be considered. First, the relatively small sample size might have reduced the ability to find differences between patients with and without RLS. We partially overcome this issue, by analysing the same patient pre and post a major intervention (PTX). Also, it might influence the multivariable analyses, and the overfitting should not be completely eliminated. Another limitation is that our population should not be representative of a globally population on hemodialysis. In addition, we have tested the RLS in a short time period after PTX, and this result must be confirmed in a long-term study.

Nevertheless, the straight of the present study is demonstrating, based on standard criteria, that PTX improved RLS. Moreover, serum phosphate should be remind not only as risk factor for cardiovascular mortality but also as a risk factor for sleep disorder in a hemodialysis population.

Disclosures: None of the authors has any conflicts to disclose.

Acknowledgements: operating grant 12/05236-0 provided by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, supported this work. R. Moyses and V. Jotgetti were supported by Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPQ), Brazil. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

1. Ohayon MM, O'Hara R, Vitiello MV Epidemiology of restless legs syndrome: a synthesis of the literature. *Sleep Med Rev* 2012;16:283-95.
2. Trenkwalder C, Paulus W Restless legs syndrome: pathophysiology, clinical presentation and management. *Nat Rev Neurol* 2010;6:337-46.
3. Merlino G, Fratticci L, Valente M et al. Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study. *Sleep* 2007;30:866-71.
4. Suzuki K, Ohida T, Sone T et al. The prevalence of restless legs syndrome among pregnant women in Japan and the relationship between restless legs syndrome and sleep problems. *Sleep* 2003;26:673-7.
5. Lin CH, Wu VC, Li WY et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease: a multicenter study in Taiwan. *Eur J Neurol* 2013;20:1025-31.
6. Gigli GL, Adorati M, Dolso P et al. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Sleep Med* 2004;5:309-15.
7. 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.
8. 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.

9. 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.
10. Li Y, Wang W, Winkelman JW, Malhotra A, Ma J, Gao X Prospective study of restless legs syndrome and mortality among men. *Neurology* 2013;81:52-9.
11. Lin CH, Sy HN, Chang HW et al. Restless legs syndrome is associated with cardio/cerebrovascular events and mortality in end-stage renal disease. *Eur J Neurol* 2015;22:142-9.
12. La Manna G, Pizza F, Persici E et al. Restless legs syndrome enhances cardiovascular risk and mortality in patients with end-stage kidney disease undergoing long-term haemodialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:1976-83.
13. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C et al. Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *Am J Kidney Dis* 2004;43:900-9.
14. Erikson KM, Pinero DJ, Connor JR, Beard JL Regional brain iron, ferritin and transferrin concentrations during iron deficiency and iron repletion in developing rats. *J Nutr* 1997;127:2030-8.
15. Erikson KM, Jones BC, Beard JL Iron deficiency alters dopamine transporter functioning in rat striatum. *J Nutr* 2000;130:2831-7.
16. 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.
17. Stefanidis I, Vainas A, Dardiotis E et al. Restless legs syndrome in hemodialysis patients: an epidemiologic survey in Greece. *Sleep Med* 2013;14:1381-6.
18. Gade K, Blaschke S, Rodenbeck A, Becker A, Anderson-Schmidt H, Cohrs S Uremic restless legs syndrome (RLS) and sleep quality in patients with end-stage renal disease on hemodialysis: potential role of homocysteine and parathyroid hormone. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:458-63.
19. Goldenstein PT, Elias RM, Pires de Freitas do Carmo L et al. Parathyroidectomy improves survival in patients with severe hyperparathyroidism: a comparative study. *PLoS One* 2013;8:e68870.
20. Moe SM, Chen NX Inflammation and vascular calcification. *Blood Purif* 2005;23:64-71.
21. Yilmaz MI, Sonmez A, Saglam M et al. Comparison of calcium acetate and sevelamer on vascular function and fibroblast growth factor 23 in CKD patients: a randomized clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2012;59:177-85.
22. Johns MW A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991;14:540-5.
23. 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. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2008;66:832-6.
24. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1052-60.

25. Mirza M, Shen WK, Sofi A et al. Frequent periodic leg movement during sleep is associated with left ventricular hypertrophy and adverse cardiovascular outcomes. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:783-90.
26. Yumino D, Wang H, Floras JS et al. Relation of periodic leg movements during sleep and mortality in patients with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2011;107:447-51.
27. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597-619.
28. Burke SK Phosphate is a uremic toxin. *J Ren Nutr* 2008;18:27-32.
29. Schneider R, Karakas E, Bartsch DK, Schlosser K The influence of parathyroidectomy on restless legs syndrome in patients with renal hyperparathyroidism. *World J Surg* 2013;37:2866-71.
30. Costa-Hong V, Jorgetti V, Gowdak LH, Moyses RM, Krieger EM, De Lima JJ Parathyroidectomy reduces cardiovascular events and mortality in renal hyperparathyroidism. *Surgery* 2007;142:699-703.
31. Sharma J, Raggi P, Kutner N et al. Improved long-term survival of dialysis patients after near-total parathyroidectomy. *J Am Coll Surg* 2012;214:400-7; discussion 07-8.
32. Sabbatini M, Minale B, Crispo A et al. Insomnia in maintenance haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:852-6.
33. Chou FF, Lee CH, Chen JB, Huang SC, Lee CT Sleep disturbances before and after parathyroidectomy for secondary hyperparathyroidism. *Surgery* 2005;137:426-30.
34. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:986-94.
35. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH et al. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med* 2012;8:381-7.
36. Matsui I, Hamano T, Mikami S et al. Fully phosphorylated fetuin-A forms a mineral complex in the serum of rats with adenine-induced renal failure. *Kidney Int* 2009;75:915-28.
37. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M et al. Association of serum fetuin-A levels with mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 2007;72:202-7.
38. Razeghi E, Sahraian MA, Heidari R, Bagherzadeh M Association of inflammatory biomarkers with sleep disorders in hemodialysis patients. *Acta Neurol Belg* 2012;112:45-9.
39. Higuchi T, Abe M, Mizuno M et al. Association of restless legs syndrome with oxidative stress and inflammation in patients undergoing hemodialysis. *Sleep Med* 2015.
40. Wali S, Shukr A, Boudal A, Alsaiani A, Krayem A The effect of vitamin D supplements on the severity of restless legs syndrome. *Sleep Breath* 2015;19:579-83.

Figure Legend

Figure 1. Scoring obtained with the international restless leg syndrome (RLS) severity scale questionnaire, pre- and post-parathyroidectomy (PTX).

Table 1 – Characteristics stratified by the presence or absence of RLS.

Variable	Absence of RLS N = 9	Presence of RLS N = 10	p
Age (yr.)	48 ± 12	47 ± 10	0.892
Male n (%)	3 (33.3%)	3 (30%)	0.737
Dialysis vintage (months)	93 (40; 140)	110 (58; 140)	0.509
Weight (kg)	58.7 ± 11	58.3 ± 7.8	0.934
Body mass index (kg/m ²)	22.9 ± 3,6	23.8 ± 1,7	0.500
ESS (score)	8 (3; 12)	7 (4; 11)	0.853
Pain (n)			
Mild (0-2)	4	0	0.034
Moderate (3-7)	3	3	
Severe (7-10)	2	7	
Pruritus (n)			
Mild (0-2)	5	5	0.809
Moderate (3-7)	4	5	
Severe (7-10)	0	0	
Sleeping pills use, n (%)	2	3	0.701
Erythropoietin (UI/kg/week)	183 (59; 287)	197 (166; 284)	0.549
iPTH (pg/mL)	1554 (854; 2544)	1579 (1131; 2844)	0.645
Alkaline phosphatase (U/L)	283 (184; 1359)	466 (268; 996)	0.702
Serum phosphate (mg/dL)	4.50 ± 0.85	6.1 ± 1,25	0.005
Serum calcium (mg/dL)	9.7 ± 0.75	9.8 ± 0,83	0.964
Ionic Serum calcium (mg/dL)	5.01 ± 0.34	5.0 ± 0,25	0.959
25 (OH)-vitamin D (ng/mL)	25.9 ± 9	23.1 ± 8,5	0.497
Hemoglobin (mg/dL)	12.7 ± 1.14	11.9 ± 2,2	0.328
Serum Ferritin (ng/mL)	315 (240; 465)	359 (107; 596)	0.857
Iron (µg/mL)	58(36; 67)	57 (42; 72)	0.679
Albumin (g/dL)	4,3 ± 0,31	4,1 ± 0,72	0.515
Fetuin-A (ng/mL)	3172 (2946; 3964)	3358 (3028; 3663)	0.842
PLMI	3 (0; 12)	25 (2; 75)	0.063
PLMI >15 (events/hr)	3	5	0.650

Values are presented as mean ± SD or median (25th, 75th percentile), unless indicated otherwise.
ESS, Epworth sleepiness scale; iPTH, intact parathyroid hormone; PLMI, periodic leg movement index;
AHI, apnea and hypopnea index.

Table 2 – Demographic, clinical and biochemical characteristics pre e post parathyroidectomy (PTX).

Variable	Pre-PTX	Post-PTX	p
Weight (kg)	58.5 ± 9.2	59.4 ± 9.2	0.254
Body mass index (kg/m ²)	23.4 ± 2.7	23.8 ± 3.3	0.225
Neck circumference (cm)	36.4 ± 2.9	36.7 ± 3.0	0.157
Pain, n (%)			
Mild (0-2)	4 (21.0)	13 (68.4)	0.025
Moderate (3-7)	6 (31.6)	6 (31.6)	
Severe (7-10)	9 (47.4)	0	
Pruritus, n (%)			
Mild (0-2)	10 (52.6)	16 (84.2)	0.033
Moderate (3-7)	9 (47.4)	2 (10.5)	
Severe (7-10)	0	1 (5.3)	
ESS score	7 (4, 10)	7 (5, 12)	0.495
ESS score > 10, n (%)	6 (31.6)	7 (36.8)	0.732
Sleeping pills use, n (%)	5 (26.3)	2 (10.5)	0.209
Erythropoietin (UI/kg/week)	195 (162, 267)	185 (113, 261)	0.376
Antihypertensive drugs, n (%)			
1 class	5 (26.3)	7 (36.8)	0.376
2 class	4 (21)	2 (10.5)	
3 class	5 (26.3)	2 (10.5)	
Restless Leg Syndrome, n (%)	10 (52.6)	4 (21.0)	0.044
Restless Leg Syndrome severity scores	27.9 ± 5.2	9.9 ± 12.6	0.0003
iPTH (pg/mL)	1554 (972, 2814)	71 (40, 189)	< 0.0001
Alkaline phosphatase (U/L)	366 (260, 1357)	110 (71, 177)	< 0.0001
Serum total calcium (mg/dL)	9.7 ± 0.8	8.1 ± 1.4	< 0.0001
Serum ionic calcium (mg/dL)	5.0 ± 0.3	4.3 ± 0.7	< 0.0001
Serum phosphate (mg/dL)	5.3 ± 1.3	4.5 ± 1.6	0.015
25 (OH)-vitamin D (ng/mL)	24.4 ± 8.6	35.5 ± 8	0.0009
Hemoglobin (mg/dL)	12.3 ± 1.8	11.9 ± 2.2	0.589
Ferritin (ng/mL)	337 (167, 548)	383 (268, 663)	0.641
Iron (µg/mL)	58 (41, 69)	62 (43, 84)	0.578
Serum Albumin (g/dL)	4.2 ± 0,5	4.4 ± 0,5	0.277
Fetuin-A (ng/mL)	3330 ± 464	3879 ± 635	0.042

Values are presented as mean ± SD or median (25th, 75th percentile), unless indicated otherwise. ESS, Epworth sleepiness scale; iPTH, intact parathyroid hormone.

Table 3 – Polysomnographic findings pre- and post-PTX.

Variable	Pre PTX	Post PTX	p
TST (min)	329 ± 73	345 ± 73	0.415
Sleep efficiency (%)	79 ± 11	83 ± 9	0.088
Sleep onset (min)	14 ± 10	12 ± 10	0.529
Arousals/h	13.5 ± 6.8	11.3 ± 5.2	0.225
N1 (%)	10 (7; 15)	10 (7; 16)	0.196
N2 (%)	46 (39; 51)	48 (40; 51)	0.623
N3 (%)	21 (17; 33)	24 (17; 32)	0.860
REM (%)	18 (12; 24)	17 (14; 22)	0.347
PLMI (events/hr of sleep)	7 (0; 26)	11 (0; 38)	0.154
AHI (events/hr of sleep)	9 (2; 20)	12 (5; 20)	0.495
Sleep apnea, n (%)			
Absent	8	5	0.761
Mild	5	7	
Moderate	3	4	
Severe	3	3	
Mean Oxygen Saturation (%)	94 (93; 95)	95 (94; 96)	0.121
Lowest Oxygen Saturation (%)	87 (84; 88)	88 (81; 91)	>0.999

Values are presented as mean ± SD or median (25th, 75th percentile), unless indicated otherwise.

TST, total sleep time; REM, rapid eye movement; PLMI, periodic leg movement index; AHI, apnea and hypopnea index.

APÊNDICE 2

Current Hypertension Reviews

Chief Editor: Prof. Kazuomi Kario Jichi Medical University

Chronic kidney disease and Sleeping disordered breathing (SDB)

Authors: Roberto S. Silva Santos^{1,2} MD, Shveta S. Motwani³ MD, and Rosilene Motta Elias¹MD, Ph.D.

Institutions:

1. Department of Medicine, Division of Nephrology, University of Sao Paulo School of Medicine, Sao Paulo, Brazil
2. Department of Medicine, Division of Nephrology, Federal University of Espirito Santo, Vitoria, Brazil
3. Department of Medicine, Division of Nephrology, Brigham and Women's Hospital, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

Corresponding author:

Rosilene Motta Elias, M.D., Ph.D.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Serviço de Nefrologia.

Rua Dr. Enéas de Carvalho Aguiar 255, 7º andar,

São Paulo, SP, Brazil,

CEP 05403-000

Phone: +55 11 3085 5350; Fax: +55 11 3096 7683; +55 11 98187 5578 (mobile)

E-mail: rosilenemotta@hotmail.com

Chapter Outline:

Re-establish the link between hypertension and SDB including prevalence, mechanism, reversal of process (i.e. improvement in hypertension with improvement in SDB), why it is important-CV mortality with numbers.

Re-establish the link between hypertension and CKD including same points as above

Then ask if both CKD and SDB are combined, what happens to hypertension and CV mortality. Then talk about links between CKD and SDB on how each process feeds on the other and is a growing, common problem.

Introduction

Sleep disorders are highly prevalent in patients with chronic kidney disease (CKD), although remain under-recognized [1, 2]. The most common sleep disorders that affect this population are insomnia, restless leg syndrome, periodic limb movements during sleep, and sleep-disordered breathing (SDB). Among all these sleep disorders, SDB, and particularly sleep apnea, is recognized worldwide as having impact on mortality and cardiovascular events. In recent years, the literature suggests that various medical specialties are taking a growing interest in sleep disorders.

SDB is described in more than 50% of patients with CKD [2, 3], which is substantially higher than the described prevalence in the general population [4]. The reasons for this high prevalence are still being debated. However, several hypotheses have been generated to explain, at least partially, this high prevalence:

- Firstly, comorbidities such as hypertension and diabetes are the leading global causes of CKD and are associated with high prevalence of SDB. Type 2 diabetes increased with SDB severity, which is independent of obesity and other confounding factors [5]. In addition, the severity of sleep apnea is associated with worse diabetic control in these patients.
- Second, patients with CKD present more inflammation, which is also associated with SDB [6].
- Third, the patients with CKD are prone to have hypervolemia, with consequent overnight fluid shift, another potential mechanism that has recently gained attention in the pathogenesis of SDB [7-11].

Last, but not least, it has also been proposed that “uremia” itself might somehow contribute to this increased prevalence, as suggested by case reports that have

pointed to the alleviation of sleep apnea following kidney transplant. [12, 13]. In addition, the dialysis dose was implicated in the pathogenesis of SDB [14, 15], suggesting a role of uremic toxins in this sleep disease. Taken together, the presence of comorbidities, inflammation and hypervolemia may contribute to the high prevalence of SDB in this population. Figure 1 illustrates the inter-relationship between SDB and CKD.

In addition to the high prevalence of SDB in CKD population, the recognition of the association of this sleep disorder with cardiovascular mortality is important in this population [16, 17]. Several reports in the literature have established links between SDB and cardiovascular mortality by way of increasing the risk of atrial fibrillation in patients with left ventricular systolic dysfunction [18], triggering sympathetic activity, which in-turn can promote arrhythmia, particularly atrial fibrillation [19], as well as increased snoring [20]. These are highly prevalent in patients with CKD and end-stage renal disease (ESRD) on hemodialysis [16] and also in peritoneal dialysis [17].

Interestingly, despite its high prevalence and increased mortality, SDB remains under-recognized in patients with CKD, and the diagnosis is still underestimated. The reasons for this may be related to the lack of knowledge of sleep disorders by nephrologists, the absence of specific clinical factors that facilitate the diagnosis, and the need for additional tests, that may not always be available. To address this, this chapter will review several aspects of the SDB in patients with CKD, in an effort to summarize the growing body of literature in this field.

Presentation of SDB in CKD population

Patients with CKD exhibit symptoms of SDB at much lower frequency compared to those without CKD, making recognition of this disorder difficult despite higher frequency compared to the general population [21-23]. The presence of snoring, witnessed apnea, daytime sleepiness, unrefreshing sleep and morning headaches are significantly less frequent in patients with OSA with CKD compared to those without CKD [22]. Moreover, these symptoms identified on screening questionnaires appear to be noted at similar frequency in patients with CKD, even without OSA. Hence, the standard screening questionnaires appear to have no diagnostic power amongst patients with CKD. Agarwal et al have reported significant lower sleep efficiency and higher sleep fragmentation in patients with CKD [24]. This implies different characteristics rather than absence of sleep-related

symptoms in patients with CKD.

More recently, there has been a growing interest in understanding the bidirectional relationship between CKD and sleep apnea. Not only is there higher incidence of sleep apnea in patients with CKD, but also sleep apnea is thought to contribute to progression of CKD. This is mediated by intra-renal hypoxia [25, 26] and activation of RAS [22] as primary mechanisms. In addition, OSA is known to have an impact on insulin resistance, onset of diabetes [27, 28], hypertension [29], and obesity [30], all of which are known risk factors for CKD [2].

Diagnosis

Most individual signs and symptoms have limited utility in determining the likelihood of sleep apnea, and no clinical feature is sufficiently sensitive or specific to confirm or exclude the diagnosis. A variety of clinical prediction scores have been evaluated using common signs and symptoms of SDB relating to snoring, observed apneas, body mass index, age, neck circumference, gender and sleepiness, that are easily obtained and interpreted. Unfortunately, their sensitivity is generally much higher than their specificity and these scores are more useful for exclusion of the diagnosis of SDB. Examples of such questionnaires include the STOP-Bang questionnaire, the sleep apnea clinical score (SACS), and the Berlin questionnaire. Their sensitivity and specificity range from 80 to 86% and 46 to 56% respectively, when OSA is defined as an AHI > 5 events per hour [31-33].

The diagnosis of SDB is based upon the presence or absence of related symptoms, as well as the frequency of respiratory events during sleep as measured by polysomnography (PSG). Full night, attended, in-laboratory polysomnography is considered the gold-standard diagnostic test for SDB. Out-of-center sleep testing is an alternative for patients without comorbidities and in whom there is a high probability of SDB.

During PSG, the patient sleeps while connected to a variety of monitoring devices that record physiologic variables. PSG, although considered the gold standard for the diagnosis of SDB, is expensive and time consuming. In addition, night-to-night variability makes it possible for a single study to underestimate the severity of SDB. Therefore, it is reasonable to consider repeating the baseline PSG if there is a strong clinical suspicion for SDB with a negative PSG [34].

According to the International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, published in 2014 by The American Academy of Sleep Medicine, the diagnosis of

obstructive sleep apnea is confirmed if there are five or more predominantly obstructive respiratory events (obstructive and mixed apneas, hypopneas, or Respiratory effort-related arousal -RERAs) per hour of sleep (for polysomnography) or recording time (for out-of center sleep testing) in a patient with one or more associated symptoms or comorbidities or if there are 15 or more predominantly obstructive respiratory events per hour of sleep or recording time.

CSA diagnosis requires five or more predominantly central apneas and/or central hypopneas per hour of sleep in a PSG study in a patient with one or more associated symptoms and this finding could not be better explained by another concurrent sleep disorder or a certain medication use such as opioid [\[35, 36\]](#).

Central and Obstructive sleep apnea in CKD population

A proportion of patients appear to exhibit features of both types (OSA and CSA), a condition often described as mixed apnea. OSA occurs due to intermittent closure of the upper airway during sleep and CSA occurs due to intermittent loss of respiratory drive.

Daytime sleepiness, moodiness, irritability, lack of concentration, memory impairment, morning headaches, history of hypertension, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular disease, cerebrovascular disease, or renal disease are common features of SDB.

There is a high prevalence of SDB in hemodialysis patients [\[37, 38\]](#), and OSA is the predominant type affecting approximately 75% of the cases [\[39\]](#). The prevalence of CSA appears to be higher among patients who are elderly, male, or have certain comorbid conditions as left ventricular dysfunction, stroke or CKD [\[39\]](#). In patients on dialysis as well as in patients with congestive heart failure (CHF), fluid overload and pulmonary congestion activate lung vagal irritant receptors and stimulate hyperventilation and hypocapnia, which induces a central apnea [\[40, 41\]](#). Atrial fibrillation, CHF, and metabolic acidosis might have an important role in the occurrence of CSA in hemodialysis patients [\[39\]](#).

Impact of renal replacement therapy on SDB

As the kidney function declines, the prevalence of SDB increases [\[22\]](#), such that patients on dialysis have the highest prevalence of this sleep disorder. Both SDB (mainly obstructive) and hypoxemia are more frequent in patients on hemodialysis than non-dialysis CKD patients possibly reflecting a dose-response

relationship between severity of CKD and incidence of SDB [21].

The reported prevalence of SDB in patients under conventional hemodialysis and peritoneal dialysis are usually >50% [42, 43]. New methods with intensified dialysis regimens that change frequency and duration of sessions have been proposed in order to optimize the uremic parameters as well as fluid control. These new renal replacement therapies include short daily dialysis (1.5-2hours, 5-6 times a week), hemodialysis, usually during nocturnal period (6-8hours, 5-6 times a week), and nocturnal peritoneal automated dialysis. Brief overview of impact of these on SDB is described below:

Short daily dialysis: one study demonstrated a prevalence of OSA of 33.3% in patients receiving short daily dialysis as compared to 53.3% of patients receiving conventional hemodialysis ($p=0.083$) [14]. Authors found that higher the dialysis dose correlates with lower risk for obstructive sleep apnea. It is important to note that this was a non-randomized observational study.

Nocturnal long hemodialysis (NHD): Hanly et al have demonstrated that this modality of dialysis was associated with a significant improvement of sleep apnea, by switching fourteen patients who were undergoing conventional hemodialysis to nocturnal hemodialysis (eight hours during each of six or seven nights a week) [44]. Patients underwent PSG at baseline and again 6 to 15 months later on one dialysis and a non-dialysis night. Authors showed that the conversion from conventional hemodialysis to nocturnal hemodialysis was associated with a reduction in the AHI from 25 ± 25 to 8 ± 8 events per hour of sleep ($p=0.03$). They also showed that the AHI measured on the non-dialysis nights was greater than on dialysis nights, however still lower than the AHI on conventional hemodialysis ($P=0.05$).

Nocturnal automatic peritoneal dialysis: The conversion from continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) to nocturnal automatic peritoneal dialysis (NPD) was associated with an improvement of sleep apnea in this study by Tang et al [45]. The authors showed that the prevalence of an AHI>15 events per hour of sleep was 41.1% and 21.1%, while on CAPD or NPD, respectively. In addition, authors demonstrated by magnetic resonance imaging that there was a reduction in pharyngeal volume and an increase in the minimal pharyngeal cross-sectional area after conversion from CAPD to NPD. The imaging findings along with the differences in the bioimpedance spectroscopy measurements of third-spaced fluid of CAPD and NPD patients helped authors conclude that better volume status and possibly, better uremic control helps improve SDB in these patients.

Influence of SDB in outcomes

Sleep apnea has been widely recognized as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. There have been small studies evaluating the direct relationship of sleep apnea with some suggestion of increased mortality amongst CKD and end-stage renal disease (ESRD) patients [17, 46]. The reasons for these are likely confounding effects of kidney disease over established relationships of OSA with hypertension [29], atrial fibrillation [47, 48], coronary artery disease [49, 50], stroke [51] amongst other precursors of cardiovascular mortality. Sleep apnea is also known to increase oxidative stress, inflammation and possibly atherosclerosis [52-55]. Zoccali et al have shown that nocturnal hypoxemia was associated with non-dipping arterial pressure profile in dialysis patients, suggesting that SDB may represent an important cardiovascular risk factor in this population [56]. Further studies are necessary to independently evaluate impact of SDB on mortality amongst patients with kidney disease.

Cognitive impairment is common in ESRD patients, especially on hemodialysis, and is associated with significant morbidity [57]. SDB significantly impairs cognitive performance especially, attention, memory and executive function in the general population [58, 59]. Kang et al have recently evaluated the cognitive performance in CKD patients with appreciable impact on cognitive function, most prominently verbal memory [60]. They have acknowledged the difficulty in assessing executive function given baseline deficits. Therefore, the evaluation of cognitive function in a large proportion of CKD patients is still needed. Unfortunately, OSA and various sleep disorders that impact sleep quality also markedly impair quality of life amongst patients with kidney disease [61-64]. Effect of OSA on renal function has been discussed previously. See “Presentation of SDB in CKD”

Treatment

The objectives of therapy are to improve signs and symptoms of OSA, ameliorate sleep disturbances, and normalize the apnea hypopnea index and oxyhemoglobin saturation levels. This in-turn is direct towards positively impacting the high cardiovascular morbidity and mortality in patients with CKD.

Continuous positive airway pressure (CPAP) is considered the modality of choice for treatment of SBD, which has been shown to improve mortality in the general population [65, 66]. However, the compliance of CPAP is far less than

satisfactory. Decreased adherence can lessen the potential benefits of positive airway pressure devices. It is estimated that 20 to 40 percent of patients do not use their positive airway pressure device and many others do not use it all night, every night as directed [67]. As an alternative, oxygen therapy was tested in a population of 40 individuals on peritoneal dialysis and it was shown to be effective in decreasing hypopneas and central apneas by ameliorating the oxygen desaturation [68]. Whether simply improving the desaturations without changing the mechanical effects of sleep apnea truly impacts outcomes in this population is yet to be determined.

Although OSA has been associated with increased cardiovascular risk and mortality in CKD patients [17], to our knowledge, no studies have demonstrated improvement in mortality with treatment of OSA amongst patients with CKD and ESRD. The treatment of sleep apnea in this population is extrapolated from results obtained from the general population. It is plausible to consider that patients with CKD who have high risk of mortality may benefit from CPAP therapy the most by reducing the multiplicative effect of the risk factors. Nevertheless, studies confirming this benefit are lacking. Until further evidence emerges, it is prudent to suggest behavior modification such as weight loss, exercise, and avoidance of alcohol and/or medications with effects on the central nervous system as well as offer CPAP therapy to all patients.

Conclusions

This chapter has summarized the importance of recognizing SDB among patients with CKD, emphasizing the association of this sleep disorder with cardiovascular risk and mortality in this population. The future challenge is to verify if the treatment would change the prognosis through randomized studies. Until then, it seems reasonable to recognize the importance of a diagnosis and treatment of SDB in CKD and ESRD patients, based on the already demonstrated benefit for the general population with normal renal function. In addition, for these patients on dialysis, until further evidence emerges, ultrafiltration goals should be individualized and optimized so as to minimize SDB.

References

1. Ozkok A, Kanbay A, Odabas AR, Covic A, Kanbay M: Obstructive sleep apnea syndrome and chronic kidney disease: a new cardiorenal risk factor. *Clinical and experimental hypertension* 2014, 36(4):211-216.

2. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP: Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012, 60(5):823-833.
3. Hanly P: Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Seminars in dialysis* 2004, 17(2):109-114.
4. Simpson L, Hillman DR, Cooper MN, Ward KL, Hunter M, Cullen S, James A, Palmer LJ, Mukherjee S, Eastwood P: High prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnoea in the general population and methods for screening for representative controls. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 2013, 17(3):967-973.
5. Kent BD, Grote L, Ryan S, Pepin JL, Bonsignore MR, Tkacova R, Saaresranta T, Verbraecken J, Levy P, Hedner J et al: Diabetes mellitus prevalence and control in sleep-disordered breathing: the European Sleep Apnea Cohort (ESADA) study. *Chest* 2014, 146(4):982-990.
6. Nadeem R, Molnar J, Madbouly EM, Nida M, Aggarwal S, Sajid H, Naseem J, Loomba R: Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2013, 9(10):1003-1012.
7. Ehlenz K, Peter JH, Kaffarnik H, von Wichert P: Disturbances in volume regulating hormone system--a key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnea syndrome? *Pneumologie* 1991, 45 Suppl 1:239-245.
8. White LH, Bradley TD: Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *The Journal of physiology* 2013, 591(Pt 5):1179-1193.
9. White LH, Bradley TD, Logan AG: Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *Journal of human hypertension* 2014.
10. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT: Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2012, 27(4):1569-1573.
11. Elias RM, Chan CT, Paul N, Motwani SS, Kasai T, Gabriel JM, Spiller N, Bradley TD: Relationship of pharyngeal water content and jugular volume with severity of obstructive sleep apnea in renal failure. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2013, 28(4):937-944.
12. Auckley DH, Schmidt-Nowara W, Brown LK: Reversal of sleep apnea hypopnea syndrome in end-stage renal disease after kidney transplantation. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1999, 34(4):739-744.
13. Lee JJ, Kim GS, Kim JA, Kim SJ, Kang JG, Kim GH, Jung HH: Improvement of sleep-related breathing disorder in patients with end-stage renal disease after kidney transplantation. *Clinical transplantation* 2011, 25(1):126-130.
14. Elias RM, Castro MC, de Queiroz EL, Abensur H, Romao JE, Jr., Lorenzi-Filho G: Obstructive sleep apnea in patients on conventional and short daily hemodialysis. *American journal of nephrology* 2009, 29(6):493-500.
15. Perl J, Unruh ML, Chan CT: Sleep disorders in end-stage renal disease: 'Markers of inadequate dialysis'? *Kidney international* 2006, 70(10):1687-1693.
16. Masuda T, Murata M, Honma S, Iwazu Y, Sasaki N, Ogura M, Onishi A, Ando Y, Muto S, Shimada K et al: Sleep-disordered breathing predicts

- cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011, 26(7):2289-2295.
17. Tang SC, Lam B, Yao TJ, Leung WS, Chu CM, Ho YW, Ip MS, Lai KN: Sleep apnea is a novel risk predictor of cardiovascular morbidity and death in patients receiving peritoneal dialysis. *Kidney international* 2010, 77(11):1031-1038.
18. Grimm W, Sass J, Sibai E, Cassel W, Hildebrandt O, Apelt S, Nell C, Koehler U: Severe Central Sleep Apnea Is Associated with Atrial Fibrillation in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Pacing and clinical electrophysiology : PACE* 2014.
19. Mallamaci F, Tripepi G: Comment accompanying: obstructive sleep apnoea: a stand-alone risk factor for chronic kidney disease by Chou Yu-Ting. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2011, 26(7):2072-2074.
20. Torino C, Mattace-Raso F, van Saase JL, D'Arrigo G, Tripepi R, Tripepi GL, Postorino M, Mallamaci F, Zoccali C, Group PW: Snoring amplifies the risk of heart failure and mortality in dialysis patients. *American journal of nephrology* 2014, 39(6):536-542.
21. Roumelioti ME, Buysse DJ, Sanders MH, Strollo P, Newman AB, Unruh ML: Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in chronic kidney disease and hemodialysis. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011, 6(5):986-994.
22. Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, Hemmelgarn BR, Sola DY, Beecroft JM, Turin TC, Hanly PJ: Declining kidney function increases the prevalence of sleep apnea and nocturnal hypoxia. *Chest* 2012, 141(6):1422-1430.
23. Beecroft JM, Pierratos A, Hanly PJ: Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with end-stage renal disease. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2009, 5(2):115-121.
24. Agarwal R, Light RP: Sleep and activity in chronic kidney disease: a longitudinal study. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011, 6(6):1258-1265.
25. Ahmed SB, Ronksley PE, Hemmelgarn BR, Tsai WH, Manns BJ, Tonelli M, Klarenbach SW, Chin R, Clement FM, Hanly PJ: Nocturnal hypoxia and loss of kidney function. *PLoS one* 2011, 6(4):e19029.
26. Sakaguchi Y, Hatta T, Hayashi T, Shoji T, Suzuki A, Tomida K, Okada N, Rakugi H, Isaka Y, Tsubakihara Y: Association of nocturnal hypoxemia with progression of CKD. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2013, 8(9):1502-1507.
27. Knutson KL, Ryden AM, Mander BA, Van Cauter E: Role of sleep duration and quality in the risk and severity of type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2006, 166(16):1768-1774.
28. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E: Impact of untreated obstructive sleep apnea on glucose control in type 2 diabetes. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010, 181(5):507-513.
29. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine* 2000, 342(19):1378-1384.

30. Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES, Butner KL: Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. *Nature and science of sleep* 2013, 5:27-35.
31. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM: STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008, 108(5):812-821.
32. Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE: Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *American journal of respiratory and critical care medicine* 1994, 150(5 Pt 1):1279-1285.
33. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP: Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine* 1999, 131(7):485-491.
34. Ahmadi N, Shapiro GK, Chung SA, Shapiro CM: Clinical diagnosis of sleep apnea based on single night of polysomnography vs. two nights of polysomnography. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 2009, 13(3):221-226.
35. Duchna HW: [Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie* 2006, 60(9):568-575.
36. Sateia MJ: International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 2014, 146(5):1387-1394.
37. Stepanski E, Faber M, Zorick F, Basner R, Roth T: Sleep disorders in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 1995, 6(2):192-197.
38. Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB: Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *The American journal of medicine* 1989, 86(3):308-314.
39. Tada T, Kusano KF, Ogawa A, Iwasaki J, Sakuragi S, Kusano I, Takatsu S, Miyazaki M, Ohe T: The predictors of central and obstructive sleep apnoea in haemodialysis patients. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2007, 22(4):1190-1197.
40. Bradley TD, Floras JS: Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation* 2003, 107(13):1822-1826.
41. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998, 97(21):2154-2159.
42. Al-Jahdali H: A comparison of sleep disturbances and sleep apnea in patients on hemodialysis and chronic peritoneal dialysis. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia* 2011, 22(5):922-930.
43. Tang SC, Lai KN: Sleep disturbances and sleep apnea in patients on chronic peritoneal dialysis. *Journal of nephrology* 2009, 22(3):318-325.
44. Hanly PJ, Pierratos A: Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *The New England journal of medicine* 2001, 344(2):102-107.
45. Tang SC, Lam B, Lai AS, Pang CB, Tso WK, Khong PL, Ip MS, Lai KN: Improvement in sleep apnea during nocturnal peritoneal dialysis is associated with reduced airway congestion and better uremic clearance. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2009, 4(2):410-418.
46. Benz RL, Pressman MR, Hovick ET, Peterson DD: Potential novel predictors of mortality in end-stage renal disease patients with sleep disorders.

- American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2000, 35(6):1052-1060.
47. Gami AS, Friedman PA, Chung MK, Caples SM, Somers VK: Therapy Insight: interactions between atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Nature clinical practice Cardiovascular medicine* 2005, 2(3):145-149.
48. Mehra R, Ziegler P, Sarkar S, Ritscher D, Warman E: Management of atrial tachyarrhythmias. Rhythm control using implantable devices. *IEEE engineering in medicine and biology magazine : the quarterly magazine of the Engineering in Medicine & Biology Society* 2006, 25(6):52-62.
49. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AG: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005, 365(9464):1046-1053.
50. Moos T, Franklin KA, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K: Cardiac rhythm in patients with sleep-disordered breathing and coronary artery disease. *Scandinavian cardiovascular journal : SCJ* 2000, 34(3):272-276.
51. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM *et al*: Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2010, 182(2):269-277.
52. Larkin EK, Rosen CL, Kirchner HL, Storfer-Isser A, Emancipator JL, Johnson NL, Zambito AM, Tracy RP, Jenny NS, Redline S: Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation* 2005, 111(15):1978-1984.
53. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G: Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest* 2011, 140(2):534-542.
54. Polesel DN, Okazaki KM, Nozoe KT, Andersen ML, Tufik S: Obstructive sleep apnea as a potential confounding factor in atherosclerosis in the Asian population. *Journal of the neurological sciences* 2014, 346(1-2):333-334.
55. Einvik G, Rosjo H, Randby A, Namtvedt SK, Hrubos-Strom H, Brynildsen J, Somers VK, Omland T: Severity of obstructive sleep apnea is associated with cardiac troponin I concentrations in a community-based sample: data from the Akershus Sleep Apnea Project. *Sleep* 2014, 37(6):1111-1116, 1116A-1116B.
56. Zoccali C, Benedetto FA, Tripepi G, Cambareri F, Panuccio V, Candela V, Mallamaci F, Enia G, Labate C, Tassone F: Nocturnal hypoxemia, night-day arterial pressure changes and left ventricular geometry in dialysis patients. *Kidney international* 1998, 53(4):1078-1084.
57. Drew DA, Weiner DE, Tighiouart H, Scott T, Lou K, Kantor A, Fan L, Strom JA, Singh AK, Sarnak MJ: Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015, 65(2):303-311.
58. Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K: The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep* 2003, 26(3):298-307.
59. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D: Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 2004, 10(5):772-785.
60. Kang EW, Pike F, Ramer S, Abdel-Kader K, Myaskovsky L, Dew MA, Unruh M: The association of mental health over time with cardiac outcomes in HEMO study patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2012, 7(6):957-964.

61. Jhamb M, Liang K, Yabes J, Steel JL, Dew MA, Shah N, Unruh M: Prevalence and correlates of fatigue in chronic kidney disease and end-stage renal disease: are sleep disorders a key to understanding fatigue? *American journal of nephrology* 2013, 38(6):489-495.
62. Elder SJ, Pisoni RL, Akizawa T, Fissell R, Andreucci VE, Fukuhara S, Kurokawa K, Rayner HC, Furniss AL, Port FK *et al*: Sleep quality predicts quality of life and mortality risk in haemodialysis patients: results from the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2008, 23(3):998-1004.
63. Eryilmaz MM, Ozdemir C, Yurtman F, Cilli A, Karaman T: Quality of sleep and quality of life in renal transplantation patients. *Transplantation proceedings* 2005, 37(5):2072-2076.
64. Unruh ML, Levey AS, D'Ambrosio C, Fink NE, Powe NR, Meyer KB, Choices for Healthy Outcomes in Caring for End-Stage Renal Disease S: Restless legs symptoms among incident dialysis patients: association with lower quality of life and shorter survival. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2004, 43(5):900-909.
65. Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A: Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005, 128(2):624-633.
66. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R: Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008, 134(4):686-692.
67. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Redline S, Henry JN, Getsy JE, Dinges DF: Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *The American review of respiratory disease* 1993, 147(4):887-895.
68. 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. *Clinical nephrology* 2008, 70(4):332-339.

Figure 1. Relationship between sleeping disordered breathing, especially obstructive sleep apnea and chronic kidney disease.

Legend: ANS, autonomic nervous system; RAAS, renin angiotensin aldosterone system.