

UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE
Programa de Pós-Graduação Mestrado e Doutorado
em Ciências da Reabilitação

Israel dos Reis dos Santos

Estudo do sono, risco de apneia, sonolência excessiva diurna e qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise.

São Paulo - SP
2016

Israel dos Reis dos Santos

Estudo do sono, risco de apneia, sonolência excessiva diurna e qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise.

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu da Universidade Nove de Julho como requisito para obtenção do título de Doutor em Ciências da Reabilitação.

Orientador: Prof. Dr. Luis Vicente Franco Oliveira

São Paulo - SP

2016

Ficha Catográfica

Santos, Israel Reis

Estudo do sono, risco de apneia, sonolência excessiva diurna e qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise. Israel Reis Santos. 2016.

68 f.

Tese (Doutorado) – Universidade Nove de Julho – UNINOVE, São Paulo, 2016.

Orientador (a): Prof. Dr. Luis Vicente Franco de Oliveira.

1. Distúrbios do Sono, 2. Apneia Obstrutiva do Sono, 3. Monitoramento Cardiorrespiratório, 4. Qualidade de vida.

I. Oliveira, Luis Vicente Franco de II. Título

CDU 615.8

São Paulo, 15 de dezembro de 2016.

TERMO DE APROVAÇÃO

Aluno(a): Israel dos Reis dos Santos

Titulo da Tese: "Estudo do sono, risco para apneia obstrutiva, presença de sonolência excessiva diurna e qualidade de vida em pacientes com doença renal crônica submetidos à hemodiálise".

Presidente: PROF. DR. LUIS VICENTE FRANCO DE OLIVEIRA



Membro: PROFA. DRA. LUCIANA MARIA MALOSÁ SAMPAIO



Membro: PROF. DR. RODOLFO DE PAULA VIEIRA



Membro: PROFA. DRA. VERA LUCIA DOS SANTOS ALVES



Membro: PROF. DR. SERGIO ROBERTO NACIF



DEDICATÓRIA

Dedico a Deus e minha família.

Agradecimentos

Primeiramente agradeço a Deus por tudo que tem feito em minha vida, por ser socorro bem presente nos momentos de tribulação, por me guiar por onde quer que eu vá, por seu amor incondicional, lhe agradeço meu Deus pelo privilégio de ser seu filho.

A minha querida mãe, não tenho palavras para descrever o quanto a amo, obrigado por tudo meu espelho, sempre que penso em desistir, que estou desanimado a senhora vem com uma palavra de conforto e encorajamento. Ao meu irmão grande amigo que sempre esteve ao meu lado muito obrigado. A Amanda, meu presente de Deus, obrigado por estar ao meu lado ao longo deste ano, por sua paciência, amor e dedicação.

Agradeço em especial ao meu orientador e amigo professor Luis Vicente, são tantas historias ao longo destes quase 10 anos de convivência e aprendizado, os seus ensinamentos levarei por toda minha vida. Meu muito obrigado, se hoje estou conquistando os meus objetivos tanto como professor e pesquisador saiba que o senhor tem uma parcela neste sucesso.

Aos meus queridos amigos do laboratório tantas emoções vividas em conjunto, Newton, Ezequiel, Ismael, Roger, Raquel, Nadua, Isabela, Rafael, Anderson, Jessica, Leticia, Renata, Paula, Nina, Dr. Sergio.

As meninas da secretaria Ligia, Camila e Juliana, por toda ajuda ao longo dos anos.

A Universidade Nove de Julho (UNINOVE) pelo espaço aberto e oportunidades desde a graduação, sempre acreditando no potencial dos seus alunos.

Muito obrigado a todos!

RESUMO

Introdução: Os distúrbios do sono são comuns em todo o mundo e apresentam profundos efeitos nas sociedades modernas industrializadas “24 horas”. A apneia obstrutiva do sono (AOS) apresenta uma elevada morbimortalidade, associada a uma prevalência de 9,6% em mulheres e 24,8% em homens na população geral. A AOS é mais prevalente na doença renal crônica terminal (DRCT) e está associada a hipertensão arterial sistêmica (HAS), hipertrofia do ventrículo esquerdo e aumento da mortalidade. Embora a AOS seja caracterizada pelo colapso repetitivo das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono, a sua causa ainda não é completamente estabelecida. A observação de que a AOS é mais prevalente em pacientes que apresentam estados edematosos, como a insuficiência cardíaca e DRCT mais do que na população em geral, levanta a possibilidade de que a retenção de fluidos pode aumentar o risco de AOS. **Objetivos:** Verificar o comportamento do índice de apnéia/hipopnéia no período interdialítico em pacientes com doença renal crônica terminal. **Metodologia:** Foi realizado um estudo clínico transversal, consecutivo, para investigar o comportamento do índice de apneia/hipopneia por hora de sono (IAH) em pacientes com DRCT submetidos a HD na Unidade de Nefrologia (UNEFRO) no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), e Centro de Nefrologia Zona Norte – CENENORTE, São Paulo (SP), Brasil. O desenho e a condução deste estudo seguiram as diretrizes do *Strengthening Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement*. **Resultados:** Na primeira fase do estudo, foram avaliados 243 pacientes, sendo que 61,32% do sexo masculino, com média de idade de 57 anos, apresentando como doença de base HAS (46,3%), DM (38,8%), glomeronefrite (4,7%) e outras doenças (10,3%). Na segunda fase, participaram 18 pacientes que realizaram a poligrafia noturna domiciliar na noite após a HD e em duas noites subseqüentes usando um equipamento de monitoramento cardiorrespiratório portátil tipo Apnea Link Air (ResMed Corporation, San Diego, CA, EUA). As características clínicas e demográficas da população envolvida neste estudo são muito semelhantes às descritas na literatura, ressaltando o predomínio de pacientes com HAS e DM como doença de base. Em relação à sonolência excessiva diurna, foi observado uma grande prevalência. Ao analisarmos o risco para AOS, através do questionário clínico de Berlin, foi observado um considerável número de pacientes apresentando alto risco para apneia. Quanto a qualidade de vida, foi observado um comprometimento em todos os aspectos relacionados aos domínios físico e mental, mostrando um acentuado comprometimento. Os dados preliminares do estudo realizado com as poligrafias, demonstraram que o IAH apresentou uma alteração significativa no período interdialítico, mostrando a influência dos fluidos rostrais na magnitude dos eventos respiratórios obstrutivos durante o sono.

Conclusões: Este importante achado, possibilita novas investigações quanto ao uso do suporte ventilatório não invasivo durante o sono em pacientes com DRCT submetidos à HD, o que pode melhorar a qualidade do sono, bem como reduzir o risco cardiovascular, principal causa de morbimortalidade desta população

Palavras-Chave: Distúrbios do Sono, Apneia Obstrutiva do Sono, Monitoramento Cardiorrespiratório, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction: Sleep disorders are common all over the world and have profound effects on modern industrialized societies "24 hours". Obstructive sleep apnea (OSA) has a high morbidity and mortality, associated with a prevalence of 9.6% in women and 24.8% in men in the general population. OSA is more prevalent in chronic end-stage renal disease (CKD) and is associated with systemic arterial hypertension (SAH), left ventricular hypertrophy and increased mortality. Although OSA is characterized by repetitive collapse of the upper airway (VAS) during sleep, its cause is still not completely established. The observation that OSA is more prevalent in patients with edematous states, such as heart failure and ESRD than in the general population, raises the possibility that fluid retention may increase the risk of OSA. **Objectives:** To verify the behavior of the apnea/hypopnea index in the interdialytic period in patients with CKD. **Methods:** A consecutive cross-sectional clinical study was conducted to investigate the behavior of sleep apnea/hypopnea index (AHI) in patients with CKD undergoing HD at the Unidade de Nefrologia (UNEFRO) at Hospital Santa Casa de Misericórdia in Avaré, (SP) and Centro de Nefrologia Zona Norte - CENENORTE, São Paulo (SP), Brazil. The design and conduct of this study followed the guidelines of the Strengthening Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement. **Results:** In the first phase of the study, 243 patients were evaluated, with 61.32% of males, with a mean age of 57 years, presenting as baseline SAH (46.3%), DM (38.8%), Glomeronephritis (4.7%) and other diseases (10.3%). In the second phase, 18 patients underwent home night time polygraphy at night after HD and two subsequent nights using a portable cardiorespiratory monitoring device Apnea Link Air (ResMed Corporation, San Diego, CA, USA). The clinical and demographic characteristics of the population involved in this study are very similar to those described in the literature, emphasizing the predominance of patients with SAH and DM as the underlying disease. In relation to excessive daytime sleepiness, a high prevalence was observed. When we analyzed the risk for OSA, a large number of patients with a high risk of apnea were observed through the Berlin clinical questionnaire. As for the quality of life, a commitment was observed in all aspects related to the physical and mental domains, showing a marked commitment. Preliminary data from the study with polygraphs showed that AHI showed a significant change in the interdialytic period, showing the influence of rostraine fluids on the magnitude of obstructive respiratory events during sleep. **Conclusions:** This important finding allows new investigations regarding the use of noninvasive ventilatory support during sleep in patients with CKD submitted to HD, which may improve sleep quality, as well as reduce cardiovascular risk, the main cause of morbidity and mortality in this population

Key words: Sleep Disorders, Obstructive Sleep Apnea, Cardiorespiratory Monitoring, Quality of life.

1. CONTEXTUALIZAÇÃO	4
1.1 Conceito e classificação	4
1.2. Terapia Renal Substitutiva	5
1.3. Transplante Renal	6
1.4. Qualidade de vida do paciente com DRC	6
1.5. Associação dos distúrbios do sono e a DRC	7
1.6. Tratamento da AOS	9
2. JUSTIFICATIVA	9
3. OBJETIVOS E HIPÓTESE	10
3.1. Objetivo principal	10
3.2 Objetivos específicos	10
3.3 Hipótese	10
4. Resultados	11
4.1 Estudo I	11
4.1.1 Introdução	11
4.1.2 Métodos	13
4.2 Estudo II	19
4.2.1 Introdução	20
4.2.2. Materiais e Métodos	21
4.2.3. Resultados	23
4.2.4. Discussão	26
4.2.5. Conclusão	28
4.3. Estudo III	28
4.3.1 Resultados preliminares	28
4.3.2 Resultados	30
5. CONSIDERAÇÕES FINAIS	33
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	34
7. ANEXOS	41
7.1 . Estudo I	41
7.2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CoEP	46
7.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	47
8. Publicações durante o doutorado	52
8.1 Artigos publicados em colaboração:	52

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura 1. Fluxograma do estudo -----	11
Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes -----	24
Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais da amostra estratificada por risco de apneia obstrutiva do sono através do questionário de Berlim -----	24
Tabela 3. Escala de Sonolência de Epworth e questionário clínico de Berlim -----	25
Tabela 4. Comparação dos domínios do SF-36 entre os grupos de baixo risco e alto risco de apneia obstrutiva do sono. -----	25
Figura 2. Associação do risco de apneia dos sono e sobrevida. -----	26
Tabela 5. Dados demográficos e clínicos dos pacientes. -----	30
Tabela 6. Variáveis laboratoriais. -----	30

LISTA DE ABREVIATURAS

DRC – Doença renal crônica

DM – Diabetes Mellitus

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HD- Hemodiálises

TRS – Tratamento renal de substitutiva

EUA – Estados Unidos da América

RFG – Ritmo de filtração glomerular

ml – Mililitros

min – Minutos

INSS – Instituto Nacional de Seguridade Social

AOS – Apneia obstrutiva do sono

NREM – Sono sem movimentos rápidos dos olhos

REM – Sono com movimentos rápidos dos olhos

AASM – American Academy of Sleep Medicine

PSG – Polissonografia basal noturna

Pressão positiva contínua na via aérea– CPAP

Universal Trial Number – UTN

Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos - REBEC

Kg – Quilograma

m – metros

cm – centímetros

IMC – Índice de massa corpórea

ESE – Escala de sonolência de Epworth

SF-36 – *Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey*

IAH – Índice de apneia/hipopneia por hora

1. CONTEXTUALIZAÇÃO

Os primeiros estudos, sobre a doença renal crônica (DRC), foram realizados por Richard Bright em 1820 no Guy's Hospital, na Inglaterra.¹ Quase dois séculos depois da sua descrição, a doença assumiu uma importância mundial, sendo atualmente um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo. Parte desta epidemia pode ser explicada pelo aumento do número de casos de diabetes Mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), obesidade e o aumento da expectativa de vida da população.^{2,3}

Estima-se que aproximadamente dois milhões de pessoas com DRC encontram-se em terapia renal substitutiva (TRS) em todo o mundo. A sua grande maioria situa-se nos Estados Unidos da América (EUA), onde cerca de 500 mil pacientes realizam TRS regularmente.⁴

No entanto, essa taxa de crescimento provavelmente representa muito menos do que a necessidade real de TRS, pois em muitos países, especialmente em países em desenvolvimento, é elevado o número de pacientes com DRC não diagnosticados, além de que é difícil o acesso a esta modalidade terapêutica para muitos pacientes da população comprometida.^{5,6} Os dados epidemiológicos do Brasil mostram que em 2012 havia mais de 90.000 pacientes submetidos à TRS.⁷

1.1 Conceito e classificação

A DRC geralmente se desenvolve após um comprometimento renal inicial, seguida de uma perda lenta, progressiva e irreversível das funções desse órgão. Em sua fase mais avançada, chamada de fase terminal, os rins não conseguem mais manter as suas funções reguladoras, excretoras e endócrinas. O diagnóstico da doença baseia-se na identificação dos grupos de risco, presença de alterações no exame de urina (microalbuminúria, proteinúria, hematuria) e na redução do ritmo de filtração glomerular (RFG) avaliado por um teste laboratorial chamado clearance da creatinina sérica.⁸

A classificação da DRC é feita com base no ritmo de filtração glomerular (RFG), tal como recomendado pela *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative - Kidney Foundation* (EUA, 2003) que constitui a base para a gestão da doença.

Estágio 1. Lesão com função renal normal: corresponde às fases iniciais de lesão renal (microalbuminúria, proteinúria), entretanto apresenta um RFG igual ou acima de 90mL/min/173².

Estágio 2. Insuficiência renal leve: corresponde ao início da insuficiência renal. Nesta fase, o indivíduo não apresenta sinais ou sintomas de doença renal, mas o RFG se encontra entre 60 - 89 mL/min/173².

Estágio 3. Insuficiência renal moderada: os sintomas renais podem estar presentes de forma leve e geralmente o indivíduo apresenta somente queixas relacionadas à sua doença de base como DM e HAS. O RFG se encontra entre 30 - 59 mL/min/173².

Estágio 4. Insuficiência renal grave: o paciente já percebe a disfunção renal com sinais e sintomas de uremia (náuseas, vômitos, perda de apetite, emagrecimento, falta de ar, edema, palidez, etc). O RFG se encontra entre 15 - 29 mL/min/173².

Estágio 5. Insuficiência renal terminal: os rins perdem a sua capacidade funcional tornando-se incompatíveis com a homeostase. Nesta fase, os sintomas se intensificam e as opções terapêuticas são os métodos de depuração artificial do sangue através da hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) ou o transplante renal. O RFG se encontra abaixo de 15 mL/min/173².⁹

1.2. Terapia Renal Substitutiva

A diálise pode ser caracterizada como HD ou DP, tem como objetivos a remoção dos catabólitos sanguíneos, dos excessos de líquidos e manutenção do equilíbrio hidroeletrólítico no organismo. De acordo com as Diretrizes da Sociedade Brasileira de Nefrologia, para a maior parte dos pacientes na ausência de contra-indicações, a escolha do método para o TRS pode se basear na preferência do paciente, uma vez que não há evidências que suportem a superioridade de um dos métodos, quanto a sobrevida.¹⁰

Segundo os dados do censo brasileiro de 2006, 90,7% dos pacientes sob tratamento estavam realizando HD e o restante a DP. Esses dados contrastam com os de alguns países no mundo, onde o percentual de DP chega a alcançar entre 18 e 83%. No Brasil, segundo Meleti (2003), os pacientes renais crônicos em geral, recebem tratamento em centros especializados em HD, dos quais a maioria é vinculada ao Instituto Nacional de Seguridade Social (INSS)¹⁰.

1.3. Transplante Renal

O transplante renal é uma importante opção terapêutica para o paciente com DRC, tanto do ponto de vista clínico, quanto social ou econômico. Ele está indicado quando houver insuficiência renal crônica (IRC) em fase terminal, estando o paciente em diálise ou mesmo em fase pré-dialítica (pré-emptivo).

O transplante renal pode ser oferecido para todos pacientes renais crônicos dialíticos, mas particularmente, para pacientes diabéticos a fim de reduzir a incidência de complicações vasculares, cardíacas, oculares e neurológicas próprias da diabetes e para crianças com idade inferior a 10 anos, procurando evitar prejuízo no crescimento, osteodistrofia renal e, principalmente, para contornar as dificuldades técnicas inerentes aos procedimentos dialíticos nas crianças.¹¹

1.4. Qualidade de vida do paciente com DRC

Segundo Almeida e Meleiro (2000)¹², a DRC e seu tratamento representam um estresse vital importante para todos os pacientes. Em um de seus estudos, 55% dos pacientes com DRC afirmaram que lidar com a doença foi a mais difícil experiência emocional de suas vidas. Esses pacientes precisam lidar com situações de dificuldades profissionais, em geral, abandonam o emprego e se tornam dependentes do INSS, implicando na queda da renda mensal, alterações da imagem corporal, queda no interesse sexual, além do medo da morte¹².

Pacientes com DRC podem apresentar como comorbidade transtornos alimentares, devido à dieta e às restrições hídricas durante o tratamento, o que também pode resultar em alterações comportamentais e não adesão ao tratamento. Sendo assim, estresse, ansiedade e depressão são comuns nestes pacientes e implicam no comprometimento da qualidade de vida (QV)¹².

Com o agravamento e progressão da insuficiência renal, as alterações metabólicas do estado urêmico se manifestam, comprometendo o sistema cardiovascular, gastrointestinal, hematopoiético, imunológico, nervoso e endócrino. As indicações clínicas absolutas para iniciar a TRS são a pericardite, hipervolemia, hipercalemia, HAS de difícil controle, anemia, hiperfosfatemia, osteodistrofia, hiponatremia, distúrbios hemorrágicos e neuropatia.¹³

Pacientes com DRC em HD, muitas vezes, apresentam sinais e sintomas relacionados a comorbidades pré existentes ou adquiridas com o agravamento da doença. Os mais frequentes são os distúrbios eletrolíticos, anemia, desnutrição, doença óssea, DM³, HAS^{14,15}, alterações gastrointestinais, distúrbios respiratórios¹⁶, doenças cardiovasculares^{17,18,19}, alterações neurológicas²⁰ e distúrbios do sono ^{21,22}.

1.5. Associação dos distúrbios do sono e a DRC

A prevalência de distúrbios do sono em pacientes com DRC é considerável, variando de 40% a 80%, sendo mais elevada do que na população em geral.²³ Entre estes distúrbios destacamos a insônia, os movimentos periódicos de pernas e a apneia obstrutiva do sono (AOS) associada à hipoxemia noturna.²⁴

A AOS é a doença respiratória mais importante e difundida, após a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e a asma, afetando de 3% a 7% da população masculina e 2% a 5% da população de mulheres entre 40 e 65 anos de idade no mundo ocidental.²⁵

No Brasil, a prevalência de AOS é ainda maior, sendo 24,8% nos homens e 9,6% nas mulheres, segundo um recente estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo.²⁶ A AOS é caracterizada por repetidos episódios de obstrução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) das vias aéreas superiores durante o sono com duração maior que 10 segundos na presença de esforços ventilatórios e consequente dessaturação periférica de oxigênio.

Os eventos podem acontecer em quaisquer estágios do sono, porém são mais frequentes no sono com movimentos rápidos dos olhos (REM) e no estágio 2 do sono sem movimentos rápidos dos olhos (NREM).²⁷ É comum observarmos nestes pacientes a sonolência excessiva diurna (SED), a fadiga e a depressão como consequências dos distúrbios do sono, comprometendo ainda mais a qualidade de vida destes pacientes.

A associação causal entre AOS e DRC ou se as duas doenças resultam de um processo fisiopatológico comum ainda não está bem esclarecida. A obstrução das vias aéreas superiores (VAS) pode ocorrer a partir do edema localizado na região do pescoço ou devido ao retardo da contração dos músculos dilatadores da faringe, levando a um aumento do risco para AOS. A fraqueza da musculatura ventilatória devido à acidemia metabólica/acidose, o desequilíbrio osmótico e uma redução na depuração de catabólitos poderiam potencialmente causar ou contribuir para a AOS.²⁸

O padrão ouro de diagnóstico para AOS é realizado através da polissonografia basal noturna (PSG), que consiste na avaliação de variáveis fisiológicas durante os estágios do sono, tais como, o padrão ventilatório, a função cardiorrespiratória e os movimentos corporais. Na PSG, há o registro simultâneo de variáveis do eletroencefalograma (EEG), do eletrooculograma (EOG) e do eletromiograma (EMG) para estadiamento do sono, além de registros do fluxo aéreo nasal e ou oral, do esforço respiratório, do eletrocardiograma, da oximetria digital de pulso, da atividade muscular de membros superiores e inferiores, do ronco e da posição corporal.²⁷

1.6. Tratamento da AOS

O tratamento da AOS deve ser considerado em pacientes que apresentam sintomas como fragmentação do sono e sonolência excessiva diurna e ou significativa dessaturação de oxigênio. Em pacientes que apresentam PSG positiva para a presença de AOS, índice de apneia/hipopneia por hora de sono (IAH) > 5, deve-se considerar o tratamento, uma vez que o distúrbio respiratório do sono (DRS) tem sido associado com o aumento da morbidade e mortalidade cardiovascular, devido ao agravamento de condições clínicas coexistentes, como HAS, a obesidade, hipotireoidismo, isquemia do miocárdio e insuficiência respiratória ou hipoxemia noturna.

A *pressão positiva contínua na via aérea* (CPAP) é uma modalidade terapêutica não invasiva de suporte ventilatório usado principalmente no tratamento da AOS. O gerador de fluxo CPAP fornece um fluxo de ar com uma pressão predeterminada através de uma interface (máscara) acoplada à VAS do paciente. Desta maneira, O CPAP mantém abertas as VAS, por conseguinte, reduzindo e/ou prevenindo as apneias e hipopneias. Em um estudo realizado em 1993 foi relatado que o CPAP melhora tanto a AOS quanto a apneia central na DRC, sugerindo a eliminação do padrão cíclico repetitivo de eventos apneicos.²⁸

2. JUSTIFICATIVA

O aumento do número de pacientes com DRC submetidos à TRS vem ganhando proporções epidêmicas em todo o mundo. O impacto negativo associado a disfunções cardiorespiratórias e distúrbios do sono já se encontra bem estabelecido pela literatura. A associação entre os distúrbios do sono, em particular a AOS e a DRC, ainda não está bem esclarecida, o que expande a possibilidade de novas descobertas no sentido da prevenção, diagnóstico e tratamento da AOS através do uso do suporte ventilatório não invasivo, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a morbimortalidade.

3. OBJETIVOS E HIPÓTESE

3.1. Objetivo principal

Verificar o comportamento do IAH através da poligrafia no período interdialítico em pacientes com DRC submetidos a HD.

3.2 Objetivos específicos

- 1) Caracterizar clinicamente uma população de pacientes com DRC submetidos a HD;
- 2) Verificar o risco de apneia do sono, a presença de sonolência excessiva diurna e a qualidade de vida de pacientes com DRC submetidos a HD através de questionários e escalas;
- 3) Verificar a prevalência e gravidade dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com DRC submetidos a HD, através da poligrafia;
- 4) Verificar o efeito da HD nas variáveis fisiológicas do sono em pacientes com DRC submetidos a HD, durante o período interdialítico através da poligrafia.

3.3 Hipótese

Baseado em dados científicos preliminares, pacientes com DRC submetidos a HD apresentam variações na medida da circunferência do pescoço em associação a alterações de volumes dos fluidos durante a noite e conseqüentemente refletindo na gravidade da AOS.

De acordo com estes dados, durante o dia o fluido acumula-se nos espaços intravasculares e espaços intersticiais dos membros inferiores devido à ação da gravidade, e a noite, ao deitar-se a coluna de líquido se redistribui novamente devido à gravidade. Um considerável volume desta coluna líquida acumula-se na VAS, aumentando a pressão extra luminal dos tecidos circundantes fazendo com que esta via tenha o seu calibre reduzido, aumentando assim a sua chance de colapso e predisposição para a AOS.

4. Resultados

Os resultados dos estudos realizados serão apresentados no formato de artigos científicos que foram publicados e enviados a publicação e resultados preliminares.

O estudo I, “*Effects of hemodialysis on upper airways collapsibility in patients with chronic kidney disease. Study protocol*” foi publicado no periódico *Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal*.

4.1 Estudo I

Efeitos da hemodiálise no colapso da via aérea superior em pacientes com doença renal crônica. Protocolo de estudo.

4.1.1 Introdução

A doença crônica renal (DRC) é caracterizada como uma condição clínica em que a perda progressiva da função renal por um período maior que 3 meses a anos levará ao surgimento da doença renal crônica terminal (DRCT).²⁹

A DRC e a DRCT têm se transformado em um grande problema de saúde pública mundial, com conseqüente aumento da morbimortalidade e custos para tratamento destas doenças. Nos EUA, existem aproximadamente 19 milhões de adultos com DRC e estima-se que até o ano de 2030 mais de dois milhões de pessoas necessitarão de terapia de reposição, diálise ou transplante renal.³⁰

As únicas opções terapêuticas nos estágios avançados da DRC são a terapia de reposição, diálises ou transplante renal. Neste quadro, a HD se apresenta como a principal opção de tratamento para estes pacientes, devido à escassez de doadores. Aproximadamente, 65% dos pacientes DRCT realizam HD, 25% são submetidos a transplante renal e 10% são tratados com diálise peritoneal.³¹

Em vários países da Europa também se observa uma alta prevalência de DRCT. Na Alemanha, a prevalência de pacientes em HD no ano de 2009 foi de aproximadamente 808 casos por milhão de habitantes.⁴ Os dados epidemiológicos do Brasil mostraram que em 2011 haviam mais de 90.000 pacientes submetidos à terapia renal substitutiva.⁷

Pacientes com DRCT em HD, muitas vezes, apresentam sinais e sintomas relacionados a comorbidades pré existentes ou adquiridas com o agravamento da doença. Os mais frequentes são os distúrbios eletrolíticos, anemia, desnutrição, doença óssea, DM³, HAS^{14,15}, alterações gastrointestinais, distúrbios respiratórios¹⁶, doenças cardiovasculares¹⁷⁻¹⁹, alterações neurológicas²⁰ e distúrbios do sono²¹.

A prevalência de distúrbios do sono em DRCT em HD é considerável. Aproximadamente de 50 a 80% destes pacientes apresentam queixas de sono, incluindo insônia, apneia do sono (central e ou obstrutiva), síndrome das pernas inquietas e sonolência excessiva diurna (EDS).³³⁻³⁶

A AOS apresenta uma prevalência dez vezes maior em pacientes com DRCT quando comparado com a população geral, piorando os sintomas clínicos e complicações cardiovasculares desta doença.³⁷ A AOS é uma condição clínica patológica grave caracterizada por repetidos episódios de ausência de fluxo aéreo causado pelo colapso total da VAS por pelo menos 10s na presença de esforço ventilatório durante o sono, geralmente acompanhada por roncos, hipoxemia noturna e EDS.³⁸

Alguns estudos mostraram que AOS é mais comum em patologias caracterizadas por edemas, tais como insuficiência cardíaca e insuficiência renal.³⁹⁻⁴¹ Uma das causas, pode ser devido à redistribuição de líquidos intravasculares e intersticiais dos membros inferiores (MMII) para a região torácica e cervical, aumentando a pressão extraluminal na VAS quando os pacientes assumem a posição de decúbito, principalmente durante o sono. Portanto, está demonstrado que o deslocamento do fluido rostral durante o sono contribui para a patogênese da OSA.⁴²⁻⁴⁵

O aumento do número de pacientes com DRCT submetidos à HD vem assumindo proporções epidêmicas em todo o mundo. O impacto negativo na qualidade de vida e na morbimortalidade causado pelas disfunções cardiorespiratórias e distúrbios do sono já se encontra bem estabelecido pela literatura. A associação causal entre os distúrbios respiratórios do sono, em particular a OSA e a DRCT, ainda não está bem esclarecida, o que expande a possibilidade de novas descobertas para a prevenção, diagnóstico e tratamento da AOS, melhorando a qualidade de vida e reduzindo a morbimortalidade.

Objetivos e Hipótese

O presente estudo envolvendo pacientes DRCT submetidos à HD foi desenhado com três objetivos principais:

- 1) verificar a prevalência e gravidade dos distúrbios respiratórios do sono através da poligrafia;
- 2) analisar o comportamento do IAH através da poligrafia durante o período interdialítico;
- 3) verificar o ganho de peso e as medidas antropométricas durante o período interdialítico.

De acordo com a literatura existente, podemos hipotetizar que o IAH vai variar durante o período interdialítico em pacientes DRCT.⁴²⁻⁴⁵

4.1.2 Métodos

Será realizado um estudo clínico transversal, consecutivo, para investigar o comportamento do IAH em pacientes com ESRD submetidos a HD na Unidade de Nefrologia (UNEFRO) no Hospital Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brasil. O desenho e a condução deste estudo seguiram as

diretrizes do *Strengthening Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement*, de acordo com a Figura 1.

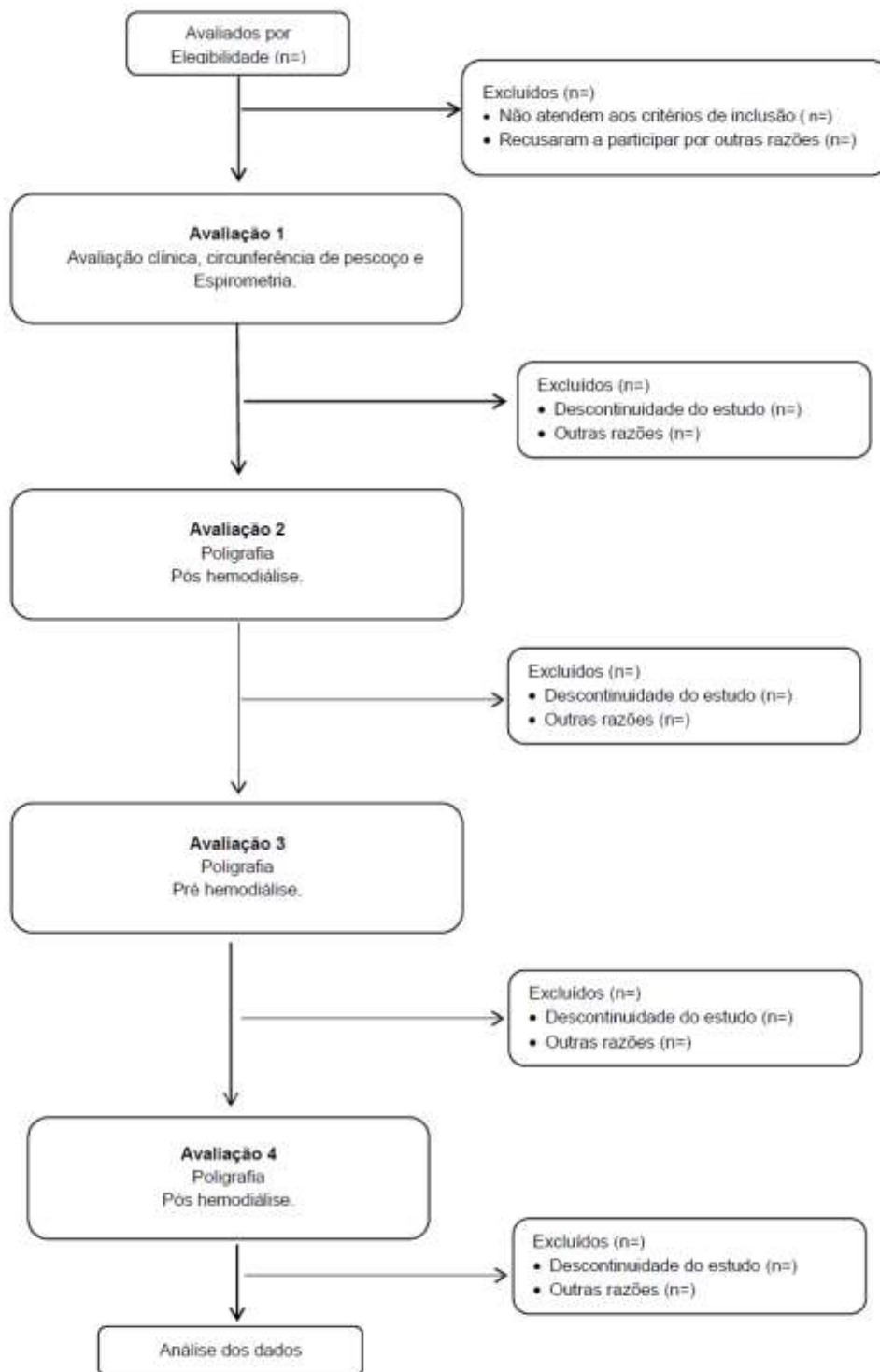


Figure 1. Fluxograma do estudo.

Participantes

Os pacientes com diagnóstico de ESRD submetidos a HD regularmente, entre 07:00 e as 17:00h, três vezes por semana, serão convidados a participar do estudo, de maneira consecutiva e selecionados pela elegibilidade de acordo com os critérios propostos. Os critérios de inclusão são pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 70 anos, candidatos ao transplante renal, com nível cognitivo suficiente para entender os procedimentos e seguir as instruções do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Serão excluídos pacientes com anomalias craniofaciais, submetidas ao tratamento ativo da AOS, que apresentarem fração de ejeção do ventrículo esquerdo $\leq 45\%$ na ecocardiografia de rotina, doença maligna ativa, uso abusivo de álcool e ou drogas ilícitas, demência ou tratamento de doenças psiquiátricas que conduzem a uma incapacidade de fornecer consentimento informado.

Desfecho primário

Variação do IAH durante o período interdialítico em pacientes ESRD.

Desfecho secundário

Prevalência e gravidade dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes ESRD submetidos a HD.

Considerações éticas

O estudo seguirá a Declaração de Helsínque e às Diretrizes e Normas Reguladoras de Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde do Brasil (dezembro de 2012). Este protocolo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Humana da Universidade Nove de Julho (Brasil) sob o processo nº. 368856/2010 e está registrado no ClinicalTrials.gov com o identificador NCT02390193. Todos os participantes forneceram consentimento informado por escrito.

Terapia Renal Substitutiva

A HD diurna será padronizado para a condução do estudo. São realizadas sessões 3 vezes por semana, com duração de 4 horas, com fluxo sanguíneo de 250 mL/min e fluxo de dialisato de 500 mL/min, utilizando dialisato com bicarbonato tamponado com concentração de cálcio ionizado de 1,25 mmol/L, temperatura de dialisado de 36,5 °C e dialisador Polyflux 17-L.

A quantidade de ultrafiltração para cada sessão de HD será determinada pelo peso seco individual, estabelecido antes do início das sessões. Os pacientes que tiverem necessidade de alteração da medicação ou iniciar novos fármacos, especialmente agentes antiplaquetários, inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas dos receptores da angiotensina II, bloqueadores dos canais de cálcio e β -bloqueadores por razões clínicas serão substituídos por outros e convidados a participar novamente após a estabilidade clínica.⁴⁶

Protocolo de Estudo

Inicialmente, os pacientes realizarão uma consulta médica com aprofundamento anamnésico para identificar as queixas de distúrbios do sono e avaliação antropométrica. As variáveis clínicas, tais como comorbidades, tempo de diálise e etiologia da doença renal e análise bioquímica do sangue serão obtidas dos prontuários dos pacientes. Todos os sujeitos envolvidos neste estudo deverão estar clinicamente estáveis por pelo menos três meses.

Avaliação Clínica

A avaliação clínica será realizada por um médico e um fisioterapeuta, incluindo anamnese clínica, verificação da circunferência da cintura e do pescoço. Para o cálculo do IMC pela fórmula $\text{peso}/\text{altura}^2$, o peso corporal (kg) e altura (cm) serão verificados através de uma balança eletrônica (modelo 200/5, Welmy Indústria e Comércio Ltda, São Paulo, Brasil).⁴⁷ Também serão verificadas as FC, FR e aferidas as pressões arteriais periféricas.

Circunferências da cintura e do pescoço

A mensuração das circunferências será realizada com os pacientes em posição ortostática, utilizando uma fita métrica não elástica, com precisão de 0,1cm e 7 mm de largura, paralela ao solo. Os pontos anatômicos para as medições serão padronizados. O perímetro da cintura será medido no ponto médio entre a borda inferior da última costela e da crista ilíaca e a circunferência do pescoço será verificada horizontalmente sobre a cartilagem cricóide.⁴⁸

Estudo do Sono

Poligrafia Noturna

A poligrafia noturna domiciliar será realizada na noite após a HD e em duas noites subsequentes através do equipamento de monitoramento portátil tipo Apnea Link Air (*ResMed Corporation, San Diego, CA, EUA*), incluindo os parâmetros de esforço respiratório, fluxo respiratório, ronco, saturação periférica da oxihemoglobina e FC.⁴⁹ Todos os eventos respiratórios serão avaliados manualmente pelo mesmo pneumologista, especialista em Medicina do Sono, de acordo com os critérios da *American Academy of Sleep Medicine*.²⁷ O IAH será calculado como o número de apnéias e hipopnéias por hora de sono e o diagnóstico de AOS será mantido para um IAH $\geq 5/h$.

Controle de qualidade

Para assegurar a qualidade dos dados, todos os profissionais de saúde envolvidos neste estudo receberão treinamento específico. Um monitoramento externo periódico será realizado para verificar o adequado desenvolvimento.

Cálculo amostral

O tamanho da amostra foi calculado de acordo com um estudo clínico publicado anteriormente⁵⁰ onde foram analisadas as variáveis fisiológicas do sono em 20 pacientes com DRCT antes e após sessões de HD através de PSG sendo observado uma prevalência de 85% de AOS utilizando um IAH >15 como ponto de corte. O poder amostral foi calculado em 19 pacientes com DRCT, adotando um nível de significância de 95%, com um erro α de 5% e um erro $\beta = 90\%$ (teste de poder).

Análise estatística

A análise estatística será realizada utilizando SPSS versão 22 (IBM, Chicago, IL, EUA). O teste Shapiro-Wilk será realizado para verificar a normalidade dos dados. A média e o desvio padrão serão utilizados para descrever as variáveis contínuas e as porcentagens serão utilizadas para descrever as variáveis categóricas. Será empregado o teste t pareado ou o teste McNemar para comparar as medidas realizadas antes e após a hemodiálise.

As associações entre variáveis contínuas serão avaliadas por regressão linear. Serão realizadas regressões lineares univariadas para explorar os fatores associados à gravidade da AOS. Para investigar ainda mais a associação entre AOS e sobrecarga de fluido, também será comparado as características dos participantes nos quais a hemodiálise efetivamente reduziu a sobrecarga de fluido em uma análise post hoc ou testes de qui-quadrado e t. O significado estatístico foi estabelecido com valor de $p < 0,05$.

4.2 Estudo II

Risco de apneia do sono, sonolência excessiva diurna, qualidade de vida e mortalidade de pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise.

4.2.1 Introdução

Os primeiros estudos, sobre a DRC, foram realizados por Richard Bright em 1820 no Guy's Hospital, na Inglaterra.¹ Quase dois séculos depois da sua descrição, a doença assumiu importância mundial, sendo atualmente um dos mais graves problemas de saúde pública em todo o mundo. Parte desta epidemia pode ser explicada pelo aumento do número de casos de DM, HAS, obesidade e o aumento da expectativa de vida da população.^{2,3,51}

Pacientes com DRC submetidos a HD, apresentam um declínio na qualidade de vida, taxas mais elevadas de desnutrição, maior número de descompensações e de hospitalizações e mortalidade acima da população em geral. A depressão, ansiedade e alterações do sono também são comuns nestes pacientes.⁵² A prevalência de distúrbios do sono em pacientes com DRC é considerável, variando de 40% a 80%, sendo mais elevada do que na população em geral.²³ Entre estes distúrbios destacamos a insônia, os movimentos periódicos de pernas e a AOS associada à hipoxemia noturna.²⁴ Em um recente estudo foi observada uma prevalência de AOS de grau moderado e grave cerca de 57% em um subgrupo de pacientes que realizavam HD quando comparados com os outros grupos.⁵³

A qualidade de vida dos pacientes com DRC incluindo os pacientes em estágio final submetidos a hemodiálises, geralmente se encontra alteada em relação com a população em geral, estas alterações tanto na saúde mental que pode se manifestar como depressão, ansiedade, e na saúde física são fatores de risco para mortalidade destes pacientes.⁵⁴⁻⁵⁶

A piora da qualidade do sono principalmente ocasionada pela presença da AOS e sonolência excessiva diurna em pacientes com DRC em tratamento dialítico compromete a qualidade de vida, além de estar associada como fator de risco para HAS, arteriosclerose e doenças vasculares, que são distúrbios comuns em pacientes com DRC. Esta prevalência pode ser maior devido ao fato da falta de diagnóstico da AOS.^{53,57--59}

O objetivo deste estudo foi verificar o risco de apneia do sono, a presença de sonolência excessiva diurna, qualidade de vida e mortalidade de pacientes com DRC submetidos a HD.

4.2.2. Materiais e Métodos

Protocolo de Estudo

As variáveis clínicas, tais como características antropométricas, sinais vitais, comorbidades, etiologia da doença, tempo de diálise e análise bioquímica do sangue foram obtidas dos prontuários dos pacientes. Todos os sujeitos envolvidos neste estudo se encontravam clinicamente estáveis por pelo menos três meses.

Participaram do estudo pacientes do Centro de Nefrologia Zona Norte (São Paulo). Os critérios de inclusão foram pacientes de ambos os sexos, com idade entre 18 e 80 anos, com DRCT submetidos a HD e candidatos ao transplante renal, com nível cognitivo suficiente para entender os procedimentos e seguir as instruções do termo de consentimento livre e esclarecido.

Foram excluídos pacientes com doença maligna ativa, uso abusivo de álcool e ou drogas ilícitas, demência ou tratamento de doenças psiquiátricas que conduzem a uma incapacidade de fornecer consentimento informado. O estudo seguiu a Declaração de Helsinki, foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Nove de Julho (UNINOVE) sob o nº 368856/2010 e está registrado junto ao Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos (Rebec RBR-7YHR4W). Todos os participantes assinaram o TCLE. Em sequência, foram aplicados os questionários por um pesquisador treinado, sempre no início da sessão de HD

Questionário SF 36

O questionário *Medical Outcomes Study 36 - Item Short-Form Health Survey* (SF-36) é composto de 36 questões com dois domínios (saúde mental e saúde física) agrupadas em oito escalas, sendo elas aspectos físicos, limitações funcionais devido à saúde física, dor corporal, percepção geral de saúde, funcionamento social e limitações de funções devido a problemas emocionais, vitalidade e saúde mental. As escalas vitalidade e percepção geral de saúde participam dos dois domínios.^{54,55,60-52}

Questionário clínico de Berlim

Este instrumento é composto por dez itens organizados em três categorias, sendo ronco e apneia (5 itens), sonolência diurna (4 itens), HAS e obesidade (1 item), qualquer resposta marcada é considerada positiva. A pontuação é dividida em categorias, onde a categoria 1 é considerada positiva quando há duas ou mais respostas positivas nos itens 1 a 5.

A categoria 2 é positiva quando há duas ou mais respostas positivas para números 6 a 8 e a categoria 3 considerada positiva quando a resposta ao item 9 é "sim" ou um IMC igual ou maior do que 30 kg/m². Duas ou mais categorias positivas indicam alto risco.⁶³

Escala de sonolência de Epworth

Esta escala é utilizada como um método simples para verificar a intensidade da sonolência diurna em adultos, baseada em questões referentes a situações envolvendo atividades da vida diária em ocorrência de sonolência excessiva diurna. Os indivíduos são orientados a classificarem de 0 a 3 a probabilidade de adormecer em oito situações cotidianas, sendo que zero é nenhuma chance de cochilar, 1 pequena chance de cochilar, 2 moderada chance de cochilar e 3 alta chance de cochilar.^{64,65}

Análise estatística

Os dados descritivos e numéricos serão relatados como média \pm desvio padrão (dp) ou como porcentagem quando for o caso. A associação do IMC, sexo e exames laboratoriais sobre a probabilidade de risco do questionário clínico de Berlim foi verificada com a análise de regressão logística. As comparações entre as medianas dos domínios da qualidade de vida SF-36 foram feitas com testes não paramétricos de Mann-Whitney. Para análise de sobrevida foi utilizado o método de Kaplan-Meier. As análises foram realizadas no programa R para Windows versão 3.3.1 adotando o nível de significância de $p < 0,05$.

4.2.3. Resultados

Foram avaliados 243 pacientes, sendo que 61,32% eram do sexo masculino, com média de idade de 57 anos, apresento como doença de base hipertensão arterial sistêmica (46,3%), diabetes mellitus (38,8%), Glomeronefrite (4,7%), outras doenças (10,3%). As variáveis demográficas e exames físicos estão apresentados na Tabela 1. As características clínicas e laboratoriais da amostra foram estratificadas em risco alto e baixo para AOS de acordo com o questionário de Berlim (Tabela 2).

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos pacientes.

Variáveis	n = 243
Homem (%)	61,32
Idade (anos)	57,07±15,01
Asiático (%)	1,65
Caucasoide (%)	60,49
Negroide (%)	38,27
Peso (kg)	68,94 ± 14,29
Altura (m)	1,66 ± 0,09
IMC (Kg/m ²)	24,92 ± 4,53
PAS (mmHg)	145,57 ± 24,91
PAD (mmHg)	82,93 ± 8,68

Legenda: IMC: índice de massa corpórea, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os dados estão apresentados e média e desvio padrão ou percentual.

Tabela 2. Características clínicas e laboratoriais da amostra estratificada por risco de apneia obstrutiva do sono através do questionário de Berlim

	Alto risco para AOS N= 169	Baixo risco para AOS N= 74	p-value
Tempo de HD(meses)	34,12 ±31,21	38,03 ±33,51	ns
PAS pré-HD	144,35 ± 25,24	146,89 ±22,75	ns
PAD pré-HD	83,14 ± 8,46	82,03 ±9,79	ns
Creatinina (mg/dl)	10,62 ± 3,69	10,50 ±4,20	ns
Ureia pré-diálise (mg/dl)	153,78 ± 41,99	155,64 ±34,11	ns
Ureia pós-diálise (mg/dl)	61,31 ± 23,53	57,73 ±21,38	ns
Kt/V	1,04±0,5	1,02±0,3	ns
Sódio (mEq/l)	140,17± 4,15	137,85 ± 14,02	ns
Potássio (mg/dl)	5,19 ± 0,92	5,25± 0,9)	ns
Cálcio (mg/dl)	8,78 ± 0,95	8,68±0,79	ns
Fosforo (mg/dl)	6,65± 6,79	6,30± 2,33	ns
Fosfatase alcalina (u/l)	128,08 ± 83,09	140,65± 92,24	ns
Proteína total (mg/dl)	7,03 ± 0,76	7,04± 0,87	ns
Ferro sérico (mcg/dl)	88,04 ±39,68	88,41± 69,54	ns
Paratormônio (pg/ml)	296,71 ±218,65	362,78± 289,04	ns
Ferritina (mg/dl)	670,43 ±545,66	666,50± 536,98	ns
Npcr (g/Kg/dia)	1,36 ±0,93	1,24± 0,67	ns
Cálcio X fósforo	54,78 ±19,33	55,50 ± 19,54	ns
Hemoglobina (mg/dl)	11,69 ±2,22	11,85± 1,79	ns
ESE	12,89 ±4,63	9,32 ± 5,40	<0.001

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; mg/dl: miligrama por decilitro; HD: hemodiálise; Kt/V: adequação da diálise; pg/ml: picograma por mililitro; u/l: unidade por litro mEq/l: miliequivalente por litro, mcg/dl: micrograma por decilitro, Npcr: taxa de catabolismo de proteína normalizada; ESE: Escala de Sonolência de Epworth; ns: não significativo.

A tabela 3, mostra os dados do questionário clínico de Berlim e da Escala de sonolência de Epworth.

Tabela 3. Escala de Sonolência de Epworth e questionário clínico de Berlim.

	N= 243	(%)
ESE Pontuação		
Normal (0-9)	72	29,63
Grave (10- 24)	171	70,37
Questionário de Berlim		
Baixo risco para AOS	74	30,45
Alto risco para AOS	169	69,55

Legenda: ESSE: escal de sonolência excessiva diurna de Epworth; AOS: Apneia Obstrutiva do Sono. Os dados estão apresentados em percentual.

A comparação dos domínios do SF-36 entre os grupos de baixo risco e alto risco para AOS estão presentes na Tabela 4.

Tabela 4. Comparação dos domínios do SF-36 entre os grupos de baixo risco e alto risco de apneia obstrutiva do sono.

Domínios do SF-36	Classificação Questionário de Berlim				P-valor
	Alto (n= 169)		Baixo (n=74)		
Capacidade Funcional	45	(25 – 60)	40	(25 - 55)	0,2696
Limitação Física	25	(0 - 75)	25	(0 - 68,75)	0,0576
Dor	52	(47 - 72)	51	(31 - 62)	0,1346
Estado Geral de Saúde	52	(37 - 67)	55	(40 - 67)	0,2892
Componentes Físicos	46,5	(35 - 63,5)	43,5	(33,5 - 59,75)	0,2645
Vitalidade	55	(45 - 65)	52,5	(40 - 65)	0,7153
Aspectos Sociais	37,5	(12,5 - 37,5)	25	(12,5 - 37,5)	0,1532
Limitação Emocional	66	(24 - 66,67)	33,33	(8,25 - 66,67)	0,1877
Saúde Mental	52	(40 - 60)	48	(40 - 60)	0,5207
Componentes Mentais	44,5	(34,25 - 55,5)	38,66	(32,94 - 50,88)	0,1468

Legenda: SF-36: *Short-Form Health Survey*.

Na Figura 2, podemos observar a curva de sobrevivência quando comaprados os grupos de pacientes estratificados por alto e baixo risco para AOS de acordo com o questionário clínico de Berlim. Destaca-se uma significativa taxa de mortalidade no grupo que apresenta alto risco para AOS.

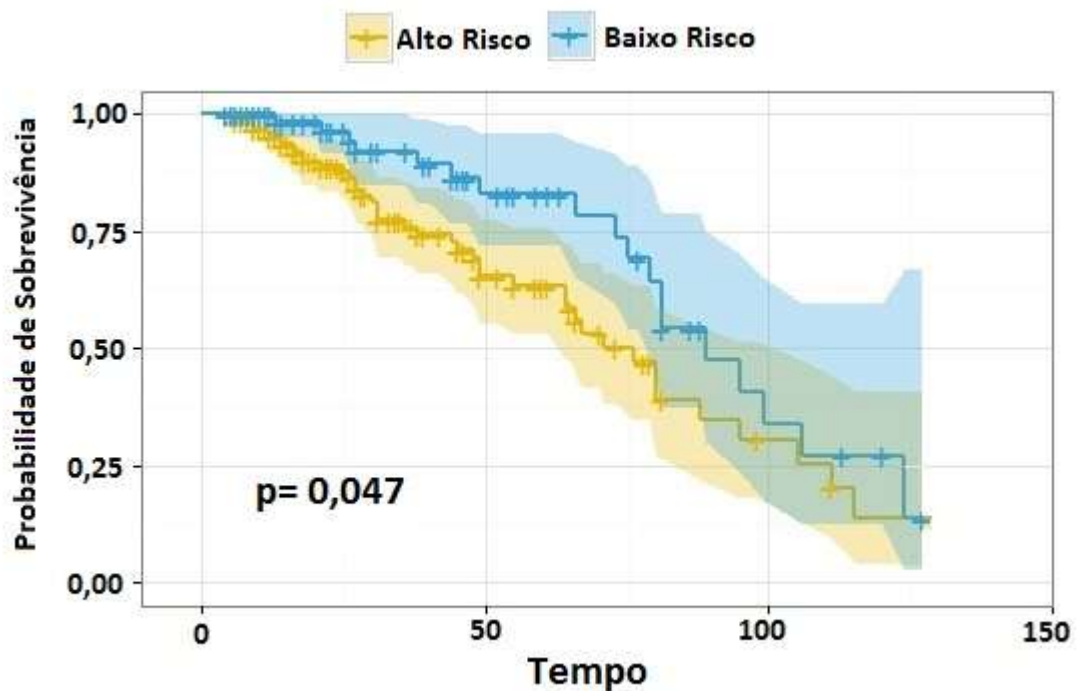


Figura 2. Associação do risco de apneia dos sono e sobrevivência.

4.2.4. Discussão

Os distúrbios do sono são mais frequentes em pacientes com DRC submetidos a HD quando comparados com a população em geral. Podemos destacar a AOS, insônia, síndromes das pernas inquietas e sonolência excessiva diurna como as manifestações mais comuns desta população.^{57,58,36,66}

Estas alterações quando relacionados ao tempo de tratamento, às comorbidades pré-existent, hospitalizações, estado nutricional e inflamações, comprometem a qualidade de vida destes pacientes favorecendo a morbimortalidade destes pacientes.^{60,61,67}

Em nosso estudo foi observado que 70,37% dos pacientes apresentam sonolência excessiva diurna, através da ESS o que vem de encontro com a literatura⁶⁸. Muitos fatores contribuem para que estes pacientes apresentem uma prevalência tão alta de sonolência excessiva diurna, entre eles a insônia e AOS. Na análise estatística foi visto uma significativa associação da sonolência excessiva diurna com o risco de apneia obstrutiva do sono.⁶⁹

A prevalência do risco para AOS foi verificada através do questionário clínico de Berlim, onde 69,55% dos pacientes apresentaram alto risco. A AOS causa sonolência excessiva diurna, comprometimento cognitivo, também está ligada à depressão, hipertensão, morbidade e mortalidade cardiovascular aumentada.^{63,70-72}

Para avaliação da qualidade de vida, foi utilizado o questionário Short Form (SF36). Foi possível observar que apesar de não termos observado uma correlação significativa entre o questionário e os grupos de baixo e alto risco para AOS, a pontuação do SF-36 ficou abaixo de 50 pontos, principalmente nos aspectos relacionados a limitações físicas 25.00 (0-75) e limitações emocionais 37.50 (12.5-37.5). Quando foram analisados os componentes físicos 46.5 (35-63.5) e os componentes mentais 44.5 (34.25-55.5). Esta baixa pontuação e conseqüente piora da qualidade de vida também é observada em vários estudos.^{52,60,61}

Ao término da pesquisa foi realizado um levantamento nos prontuários dos pacientes e foi verificado que no período de março de 2013 a setembro de 2016, ocorreram 63 óbitos dos pacientes envolvidos neste estudo. Foi realizada uma análise de probabilidade de sobrevivência através do teste de Kaplan Meier constatando uma associação da taxa de mortalidade com o alto risco para AOS.

4.2.5. Conclusão

Podemos concluir no final do estudo que as queixas de distúrbios do sono principalmente de sonolência excessiva diurna e alto risco para a AOS comprometem de forma significativa a qualidade de vida dos pacientes com DRC em HD. Este quadro, abre novas possibilidades para investigações quanto ao diagnóstico e tratamento destes distúrbios o que pode melhorar a qualidade do sono, bem como diminuir o risco para doenças cardiovasculares, que é a principal causa de morbimortalidade desta população.

4.3. Estudo III

Efeito da hemodiálise na colapsabilidade das vias aéreas superiores em pacientes com doença renal crônica.

4.3.1 Resultados preliminares

Pacientes com DRC submetidos a HD apresentam uma variedade de sintomas associados com a qualidade de vida relacionada à saúde. A presença de distúrbios do sono em pacientes com DRC é maior do que na população em geral. Dentre estes distúrbios podemos destacar a AOS.²⁴

Alguns estudos têm mostrado que AOS é mais comum em patologias caracterizadas por edemas, tais como insuficiência cardíaca e insuficiência renal.³⁹⁻⁴¹ Uma das causas é devido à redistribuição de líquidos intravasculares e intersticiais dos MMII para a região torácica e cervical, aumentando a pressão extraluminal na VAS quando os pacientes assumem a posição de decúbito, principalmente quando irão dormir.

Portanto, está demonstrado que o deslocamento do fluido rostral durante o sono contribui para a patogênese da AOS.⁴²⁻⁴⁵ O objetivo deste estudo foi verificar a influência da HD no comportamento da AOS do sono em pacientes com DRC no período interdialítico.

O estudo contou com a participação de 18 pacientes da unidade de Nefrologia (UNEFRO) do Hospital da Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brasil que preencheram os critérios de elegibilidade.

A poligrafia noturna domiciliar foi realizada na noite após HD e em duas noites subsequentes usando um equipamento de monitoramento cardiorrespiratório portátil tipo Apnea Link Air (*ResMed Corporation, San Diego, CA, EUA*), incluindo os parâmetros esforço respiratório, fluxo ventilatório, ronco, saturação periférica de oxigênio e FC. Todos os eventos respiratórios foram avaliados manualmente por um técnico leitor de polissonografia, de acordo com os critérios da *American Academy of Sleep Medicine*.²⁷ O IAH foi calculado como o número de apneias e hipopneias por hora de sono e o diagnóstico de AOS foi mantido para $AHI \geq 5/h$.

4.3.2 Resultados

A Tabela 1 apresenta as características clínicas e demográficas da população envolvida no estudo, enquanto que as variáveis laboratoriais estão na Tabela 2.

Tabela 5. Dados demográficos e clínicos dos pacientes.

Variáveis	N= 18
Homem (%)	50,00
Idade (anos)	57,39±15,47
Asiático (%)	5,56
Caucasoide (%)	50,00
Negroide (%)	44,44
Peso (kg)	66,58±19,51
Altura (m)	1,66±0,08
IMC (Kg/m ²)	23,9±5,47
PAS (mmHg)	131,67±18,93
PAD (mmHg)	79,44±8,48

Legenda: IMC: índice de massa corpórea, PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Os dados estão apresentados e média e desvio padrão ou percentual.

Tabela 6. Variáveis laboratoriais.

Características N=18	Valores
Tempo de HD (meses)	64,5(8-160)
Hemoglobina (mg/dl)	10,01±1,66
Hemacrótico (%)	28,51±4,84
Creatinina (mg/dl)	7,27±1,86
Ureia antes da HD (mg/dl)	130,11±23,42
Kt/V	1,06±0,4
Ureia pós- HD (mg/dl)	41,89±15,21
Paratormônio (pg/ml)	231,5 (27-727)
Fosfatase alcalina (u/l)	73,5 (23-404)
Ferritina (mg/dl)	85,3 (25,5-158,3)
Potássio sérico (mg/dl)	5,38±0,98
Cálcio (mg/dl)	10,07±0,67
Proteína total (mg/dl)	61,12±1,34
Ferro sérico (mcg/dl)	61,12±29,08
Fosforo (mg/dl)	4,58±1,40

Legenda: mg/dl: miligrama por decilitro; HD: hemodiálise; Kt/V: adequação da dialise; pg/ml: picograma por mililitro; u/l: unidade por litro mEq/l: miliequivalente por litro, mcg/dl: micrograma por decilitro. Os dados estão apresentados em média e desvio padrão, mediana ou percentual.

Os dados referentes aos estudos do sono através da poligrafia e avaliações das circunferências do pescoço e cintura estão na tabela 7.

Tabela 7. Estudos do sono e medidas antropométricas de pescoço e cintura.

Variáveis (n=18)	Pós HD	Pré HD	Pós HD	p
Circ. pescoço	38,5±4,57*#	39,7±4,58 [¥]	39,17± 4,41	0,001
Circ. cintura	92,74±16,76*	94,35±16,35	93,5± 16,36	0,009
TTA	6,61±2,10	5,93±2,10	6,08±2,36	ns
IA	5,28±6,50	7,51±7,84	6,55±7,93	ns
IAO	4,10±5,51	6,34±6,91	5,38±6,48	ns
IAC	0,87±1,43	0,82±1,72	0,79±2,13	ns
IAM	0,05±0,18	0,03±0,13	0,02±0,05	ns
IH	5,43±5,71	7,12±5,28	7,32±4,64	ns
IDO	10,91±7,75	15,83±12,81	14,78±11,80	ns
IAH	12,87±10,24*	18,98±10,08 [¥]	14,41±10,62	0,000
Sat. O ₂ média	93,18±2,068	92,88±1,87	92,65±2,12	ns
Sat. O ₂ mínima	81±8,86	78,31±6,91	77,25±7,39	ns

Legenda: TTA: tempo total analisado; IA: índice apneia; AO: índice apneia obstrutiva; IAC: índice apneia central; IAM: índice apneia mista; IH: índice hipopneia; IDO: índice de dessaturação da oxihemoglobina; IAH: índice de apneia/hipopneia; Sat. O₂: saturação de oxigênio.

*: p<0,05 entre os tempos 1 e 2; #: p<0,05 entre os tempos 1 e 3; ¥: p<0,05 entre os tempos 2 e 3.

4.3.3 Discussão

As características clínicas e demográficas da população envolvida neste estudo são muito semelhantes às descritas na literatura, ressaltando o predomínio de pacientes com HAS e DM como doença de base¹⁶.

Foi observada, através das poligrafias, realizadas em 18 pacientes, uma significativa alteração do IAH no período interdialítico, quando comparados os exames da primeira noite com a segunda noite pós HD³⁶.

Este comportamento, também foi observado com a circunferência do pescoço e com a circunferência da cintura, que variaram significativamente da primeira noite para a segunda noite⁴³.

Estes achados, comprovam a influência dos fluídos rostrais na magnitude dos eventos respiratórios obstrutivos durante o sono.

4.3.4 Conclusão

As características clínicas da população envolvida neste estudo são muito semelhantes às de pacientes com DRC submetidos a HD de outros países. Estes pacientes apresentam uma excessiva sonolência diurna e um alto risco para AOS com conseqüente comprometimento da qualidade de vida;

A HD apresentou um efeito significativo no comportamento do IAH em pacientes com doença renal crônica.

5. CONSIDERAÇÕES FINAIS

As características clínicas e demográficas da população envolvida neste estudo são muito semelhantes às descritas na literatura, ressaltando o predomínio de pacientes com HAS e DM como doença de base. Em relação à sonolência excessiva diurna, foi observado uma grande prevalência, apesar da subjetividade da avaliação. Ao analisarmos o risco para AOS, através do questionário clínico de Berlin, foi observado um considerável número de pacientes apresentando alto risco para apneia.

Quando foram avaliados os aspectos da qualidade de vida, foi observado um comprometimento em todos os aspectos relacionados aos domínios físico e mental, mostrando um acentuado comprometimento da qualidade de vida.

Os dados preliminares do estudo realizado com as poligrafias, incluindo 18 pacientes, demonstraram que o IAH apresentou uma alteração significativa no período interdialítico, mostrando a influência dos fluídos rostrais na magnitude dos eventos respiratórios obstrutivos durante o sono.

Este importante achado, possibilita novas investigações quanto ao uso do suporte ventilatório não invasivo durante o sono em pacientes com DRC submetidos à HD, o que pode melhorar a qualidade do sono, bem como reduzir o risco cardiovascular, principal causa de morbimortalidade desta população.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Keith NM; Keys TE. Contributions of Richard Bright and his associates to renal disease. *Arch Int Med.* v.94, p.5-21, 1954
2. Nwankwo E.; Bello AK.; El Nahas AM. Chronic Kidney Disease: Stemming the Global Tide. *Am J Kidney Dis.* v.45, n.1, 201-8, 2005.
3. Jurkovitz CT, Elliott D, Li S, Saab G, Bombback AS, Norris KC, et al. Physician utilization, risk-factor control, and CKD progression among participants in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2012;59(2):S24-33
4. El Nahas AM. The global challenge of chronic kidney disease. *Kidney Int.* v.68, n.6, p.2918-29, 2005.
5. Barsoum RS. Chronic kidney disease in the developing world. *N Engl J Med.* 2006;354(10):997-9.
6. Eggers PW. Has the incidence of end-stage renal disease in the USA and other countries stabilized? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* v.20, n.3, p.241-5, 2011.
7. Sesso, RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon Jr, Watanabe Y, Santos Dr. Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011. *J Bras Nefrol* 2012;34(3):272-7.
8. Moura L.; Schmidt MI.; Duncan BB.; Rosa RS.; Malta DC.; Stevens A.; Thome FS. Monitoring End Stage Renal Disease through the High Complexity Procedures Authorization Subsystem – Apc- in Brazil (2000-2006). *Epidemiol. Serv. Saúde.* v.18, n.2, p.121-131, 2009.
9. Mula-abed WA.; Al Rasadi K.; Al-Riyami D. Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR): A Serum Creatinine-Based Test for the Detection of Chronic Kidney Disease and its Impact on Clinical Practice. *Oman Med J.* v.27, n.2, p.108-113, 2012.
10. Meleti MR. O paciente em hemodiálise. In: *A psicologia no hospital.* São Paulo: Editora Pioneira Thonson Learning, 2003.
11. Oliveira MB; Romao JEJR; Zatz R. End-stage renal disease in Brazil: epidemiology, prevention, and treatment. *Kidney Int Suppl.* n.97, p.S82-86, 2005.
12. Almeida A; Meleiro A. Revisão: depressão e insuficiência crônica: uma revisão. *Jornal Bras. de Nefr.* v.22, n.1, p.192-200, 2000.
13. Grassmann A.; Gioberge S.; Moeller S; Brown G. DRCT patients in 2004: global overview of patient numbers, treatment modalities and associated trends. *Nephrol Dial Transplant.* v.20, n.12, p.2587-2593, 2005.

14. 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;12(14):1829-1836.
15. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive Effects of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension on Early Markers of Carotid Atherosclerosis. *Hypertension* 2009;53(1):64-69.
16. McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2210–2216.
17. London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: athophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003;16(2):85-94.
18. Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, Macleod B, Griffith JL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Recurrent Cardiovascular Disease and Mortality. *Am J Kidney Dis.* v.44, n.2, p.198-206, 2004.
19. Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):S77–S80.
20. Brouns R, De Deyn P. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):1-16.
21. Turek NF.; Ricardo AC.; Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of DRC: review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* v.60, n.5, p.823-33, 2012.
22. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 2016 May 6;5(3):224-32. doi: 10.5527/wjn.v5.i3.224.
23. Jung HH; Lee JH.; Baek HJ.; Kim SJ; Lee JJ. Nocturnal Hypoxemia and Periodic Limb Movement in Patients on Maintenance Hemodialysis. *Clin. J. AM Soc. Nephrol.* v.5, n.9, p.1607-1613, 2010.
24. Beecroft JM.; Hoffstein V.; Pierratos A.; Chan CT.; Mcfarlane PA.; Hanly PJ. Pharyngeal narrowing in end-stage renal disease: implications for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* v.30, n.5, p.965–971, 2007.
25. Punjabi, NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* v.15; 5, n.2, p.136-143, 2008.
26. Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):823-33.

27. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015..
28. Pressman MR; Benz RL; Schleifer C.R; Peterson DD: Sleep disordered breathing in DRCT: acute beneficial effects of treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Kidney Int* 1993 May;43(5):1134-9.
29. Kalamas AG, Niemann CU Patients with Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2013;97:1109–1122.
30. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180 –188.
31. Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1731–1733.
32. Abbasi M, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMJ Clinical Evidence* 2010;07:2002.
33. Hamdan Al-Jahdali. Prevalence of Sleep Apnea and Excessive Day Time Sleepiness in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(2):251-261.
34. Merlino G, Piani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, Gigli GL. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:184–190.
35. Unruh ML, Sanders MH, Redline S. Sleep Apnea in Patients on Conventional Thrice-Weekly Hemodialysis: Comparison with Matched Controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3503–3509.
36. Ognà VF, Ognà A, Pruijm M, Bassi I, Zuercher E, Halabi G, et al. Prevalence and Diagnostic Approach to Sleep Apnea in Hemodialysis Patients: A Population Study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:103686.
37. Wali SO, Alkhouli A, Howladar M, Ahmad I, Alshohaib S, Al-Ghamdi S, et al. Risk of obstructive sleep apnea among Saudis with chronic renal failure on hemodialysis. *Ann Thorac Med*. 2015 Oct-Dec;10(4):263-8.
38. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *SLEEP*, 1999, 22, 5,667-89.
39. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishiyama H, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1995;122(7):487-492.

40. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998 ;97(21):2154–2159.
41. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
42. 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;179(3):241–246.
43. Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT et al. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 27: 1569–1573.
44. 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) 28: 937–944.
45. Lyons OD, Chan CT, Yadollahi A, Bradley TD. Effect of Ultrafiltration on Sleep Apnea and Sleep Structure in Patients with End-Stage Renal Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(11):1287–1294
46. Park J, Ann SH, Chung HC, Lee JS, Kim SJ, Garg S, et al. Remote ischemic preconditioning in hemodialysis: a pilot study. *Heart Vessels*. 2014 Jan;29(1):58-64.
47. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
48. Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjeltnes J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg* 2011;21(4):485-491.
49. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737-747.
50. Ognja A, Forni Ognja V, Mihalache A, Pruijm M, Halabi G, Phan O, et al., Obstructive Sleep Apnea Severity and Overnight Body Fluid Shift before and after Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1002–1010, 2015.

51. Cusumano AM, Rosa-Diez GJ, Gonzalez-Bedat MC. Latin American Dialysis and Transplant Registry: Experience and contributions to end-stage renal disease epidemiology. *World J Nephrol.* 2016 Sep 6;5(5):389-97. doi: 10.5527/wjn.v5.i5.389.
52. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Block G, Humphreys MH. Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2001 Dec;12(12):2797-806.
53. 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 Jun;141(6):1422-30. doi: 10.1378/chest.11-1809. Epub 2012 Jan 5.
54. Feroze U, Noori N, Kovesdy CP, Molnar MZ, Martin DJ, Reina-Patton A, Benner D, Bross R, Norris KC, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Quality-of-life and mortality in hemodialysis patients: roles of race and nutritional status. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011 May;6(5):1100-11. doi: 10.2215/CJN.07690910. Epub 2011 Apr 28.
55. Joshi VD. Quality of life in end stage renal disease patients. *World J Nephrol.* 2014 Nov 6;3(4):308-16. doi: 10.5527/wjn.v3.i4.308.
56. Paul L. Kimmel, Rolf A. Peterson, Karen L. Weihs, Samuel J. Simmens, Deneane H. Boyle, Illuminado Cruz, Walter O. Umana, Sylvan Alleyne, and Judith H. Veis. Aspects of Quality of Life in Hemodialysis Patients. *J. Am. Soc. Nephrol.* 1995; 6:1418-1426.
57. Hanly P. Sleep apnea and daytime sleepiness in end-stage renal disease. *Semin Dial.* v.17, n.2, p.109, 2004.
58. Maung SC, El Sara A, Chapman C, Cohen D, Cukor D. Sleep disorders and chronic kidney disease. *World J Nephrol.* 2016 May 6;5(3):224-32. doi: 10.5527/wjn.v5.i3.224.
59. Ciconelli RM.; Ferraz MB.; Santos W; Meinão I; Quaresma MR. Tradução para a língua portuguesa e validação de questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF- 36 (Brasil SF-36). *Rev Bras de Reumatol.* v.39, n.3, p.143-150, 1999.
60. Kovacs AZ, Molnar MZ, Szeifert L, Ambrus C, Molnar-Varga M, Szentkiralyi A, Mucsi I, Novak M. Sleep disorders, depressive symptoms and health-related quality of life--a cross-sectional comparison between kidney transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2011 Mar;26(3):1058-65.

61. Lacson EJ.R.; XU J.; Lin, SF.; Dean, S.G.; Lazarus, J.M.; HAKIN, R.M. A Comparison of SF-36 and SF-12 Composite Scores and Subsequent Hospitalization and Mortality Risks in Long-Term Dialysis Patients. *Clin J Am Soc Nephrol*. v.5, n.2, p.252–260, 2010.
62. McHorney CA, Ware JE Jr, Raczek AE. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993 Mar;31(3):247-63.
63. NETZER, N.C.; STOOHS, R.A.; NETZER, C.M.; CLARK, K.; STROHL, K.P. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. v.131, n.7, p.485-491, 1999.
64. JOHNS, MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. Dec, v.14, n.6, p.540-545, 1991.
65. 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.
66. Wisit C, Charat T, Maria LGS. The effects of short sleep duration on proteinuria and chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* (2016) 0: 1–7.
67. Agnes ZK, Miklos ZM, Lilla S. Sleep disorders, depressive symptoms and health-related quality of life—a cross-sectional comparison between kidney transplant recipients and waitlisted patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 1058–1065
68. Al-Jahdali H. Prevalence of sleep apnea and excessive day time sleepiness in patients with end-stage renal disease on dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2012 Mar;23(2):251-61.
69. Wang R, Tang C, Chen X, Zhu C, Feng W, Li P, Lu C. Poor sleep and reduced quality of life were associated with symptom distress in patients receiving maintenance hemodialysis. *Health Qual Life Outcomes*. 2016 Sep 8;14(1):125
70. Sim JJ, Rasgon SA, Derose SF. Review article: Managing sleep apnoea in kidney diseases. *Nephrology (Carlton)*. 2010 Mar;15(2):146-52

71. Takahiro Masuda, Mitsunobu Murata, Sumiko Honm, et al. Sleep-disordered breathing predicts cardiovascular events and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* (2011) 26: 2289–2295
72. Parker KP1, Bliwise DL, Bailey JL, Rye DB. Daytime sleepiness in stable hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2003 Feb;41(2):394-402.

7. ANEXOS

7.1. Estudo I



Manual Therapy, Posturology
& Rehabilitation Journal

formerly REVISTA TERAPIA MANUAL

<http://dx.doi.org/10.17784/mtprhbjournal.2016.14.424>

STUDY PROTOCOL

Effects of hemodialysis on upper airways collapsibility in patients with chronic kidney disease

Israel Reis Santos¹, Aline Roberta Danaga², Anderson Soares Silva¹, Jessica Julioti Urbano¹, Ezequiel Fernandes Oliveira¹, Roger Andre de Oliveira Peixoto³, Leticia Lopes Guimarães¹, Patricia Clemente Oliveira¹, Bruno Carlos de Queiroz², Caroline de Freitas Gonçalves², Jéssica Scheurs Tomei², Eduardo Araújo Perez³, Sergio R Nacif⁴, Fatima Maria Leite de Souza⁵, Luis Cuadrado Martin⁶, Luis Vicente Franco Oliveira¹

ABSTRACT

Introduction: The Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized as a clinical condition wherein the progressive loss of renal function for a period longer than months to years will lead to the onset of end-stage renal disease (ESRD). In the advanced stages of CKD, patients can only be treated with replacement therapy, dialysis or transplantation. In this context, hemodialysis (HD) presents as the main treatment option for these patients due to the lack of donors. Patients with ESRD in HD often present signs and symptoms related to pre-existing or acquired comorbidities with worsening of the disease. The most frequent are electrolytic disturbances, anemia, malnutrition, bone disease, Mellitus diabetes, systemic arterial hypertension, gastrointestinal disorders, respiratory disorders, cardiovascular diseases, neurological changes and sleep disorders. Obstructive sleep apnea (OSA) presents a tenfold prevalence in patients with ESRD when compared to the general population, worsening the clinical symptoms and cardiovascular complications of this disease. The increase in the number of ESRD patients submitted to HD has assumed epidemic proportions worldwide. The causal association between sleep-disordered breathing, in particular OSA and ESRD, is still not well understood, which expands the possibility of new findings for the prevention, diagnosis and treatment of OSA, improving quality of life and reducing morbimortality. **Objective:** The present study involving ESRD patients undergone HD was designed with three main objectives: 1) to verify the prevalence and severity of sleep-disordered breathing; 2) to analyze the behavior of sleep apnea / hypopnea index (AHI) during the interdialytic period; 3) to verify weight gain and anthropometric measurements during the interdialytic period. A consecutive single-center cross-sectional clinical study will be performed, double-blind, non-randomized to investigate the behavior of AHI in patients with ESRD undergoing HD in the nephrology unit (UNEFRO) at the Hospital of Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brazil. The design and conduct of this study followed the guidelines of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement.

Keywords: Sleep Disorders, Obstructive Sleep Apnea, Cardiorespiratory Monitoring, Quality of life.

Trial Registration: This protocol follows the STROBE (Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology) and the study has been registered on ClinicalTrials.gov (NCT02390193).

INTRODUCTION

The Chronic Kidney Disease (CKD) is characterized as a clinical condition wherein the progressive loss of renal function for a period longer than months to years will lead to the onset of end-stage renal disease (ESRD).^[1]

The CKD and ESRD have become a major public health problem worldwide, with a consequent increase in morbimortality and costs for the treatment of these diseases. In the United States, there are approximately 19 million adults with CKD and it is estimated that by the year 2030 more than two million people will require replacement therapy, dialysis or renal transplantation.^[2]

In the advanced stages of CKD, patients can only be treated with replacement therapy, dialysis or transplantation. In this context, hemodialysis (HD) presents as the main treatment option for these patients due to the lack of donors. Approximately 65% of ESRD patients perform HD, 25% undergo renal transplantation and 10% are treated with peritoneal dialysis.^[3]

In several countries of Europe, a high prevalence is also observed. In Germany, the prevalence of HD patients in 2009 was approximately 808 cases per million inhabitants.^[4] Epidemiological data from Brazil showed that in 2011 there

Corresponding author: Luis Vicente Franco Oliveira, PT, PhD, Laboratório do Sono, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), Rua Vergueiro, 235/249, Liberdade, São Paulo, (SP), Brazil. Zip code 01504-001. E-mail: oliveira.lv@uninove.br

²Rehabilitation Science Master's and PhD Degree Programs, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo (SP) Brazil.

Full list of author information is available at the end of the article.

Financial support: Universidade Nove de Julho (Brazil); Foundation for Research Support of the State of São Paulo (local acronym FAPESP) and National Council of Scientific and Technological Development (local acronym CNPq).

Received: November 11, 2016; Accepted: November 25, 2016



Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal, ISSN 2236-5435. Copyright © 2016. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided article is properly cited.



were more than 90.000 patients undergoing renal replacement therapy.⁽²⁾

Patients with ESRD in HD often present signs and symptoms related to pre-existing or acquired comorbidities with worsening of the disease. The most frequent are electrolytic disturbances, anemia, malnutrition, bone disease, diabetes Mellitus (DM)⁽⁶⁾, systemic arterial hypertension (SAH)^(7,8), gastrointestinal disorders; respiratory disorders⁽⁹⁾; cardiovascular diseases⁽¹⁰⁻¹²⁾; neurological changes⁽¹³⁾; and sleep disorders.⁽¹⁴⁾

The prevalence of sleep disturbances in ESRD in HD is considerable. Approximately 50-80% of these patients have sleep complaints, including insomnia, sleep apnea (central and / or obstructive), restless legs syndrome and excessive daytime sleepiness (ESD).⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

The obstructive sleep apnea (OSA) presents a tenfold prevalence in patients with ESRD when compared to the general population, worsening the clinical symptoms and cardiovascular complications of this disease.¹⁹ OSA is a serious clinical pathological condition characterized by repeated episodes of absence of airflow caused by total collapse of the upper airway for at least 10 seconds in the presence of ventilatory effort during sleep, usually accompanied by snoring, nocturnal hypoxemia and EDS.⁽²⁰⁾

Some studies have shown that OSA is more common in pathologies characterized by edemas, such as heart failure and renal failure.⁽²¹⁻²³⁾ One of the causes is due to the redistribution of intravascular and interstitial fluid from the lower limbs to the thoracic and cervical region, increasing the extraluminal pressure in the upper airway when patients assume the position of decubitus, especially when they go to sleep. Therefore, it has been shown that the displacement of rostral fluid during sleep contributes to the pathogenesis of OSA.⁽²⁴⁻²⁷⁾

The increase in the number of ESRD patients submitted to HD has assumed epidemic proportions worldwide. The negative impact on the quality of life and morbimortality caused by cardiorespiratory dysfunctions and sleep disorders is already well established in the literature. The causal association between sleep-disordered breathing, in particular OSA and ESRD, is still not well understood, which expands the possibility of new findings for the prevention, diagnosis and treatment of OSA, improving quality of life and reducing morbimortality.

Aims and Hypotheses

The present study involving ESRD patients undergone HD was designed with three main objectives: 1) to verify the prevalence and severity of sleep-disordered breathing; 2) to analyze the behavior of sleep apnea / hypopnea index (AHI) during the interdialytic period; 3) to verify weight gain and anthropometric measurements during the interdialytic period. According to the existing literature, we can hypothesize

that AHI will vary during the interdialytic period in ESRD patients.⁽²⁴⁻²⁷⁾

METHODS

Study design and setting

A consecutive single-center cross-sectional clinical study will be performed, double-blind, non-randomized to investigate the behavior of AHI in patients with ESRD undergoing HD in the nephrology unit (UNEFRO) at the Hospital of Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brazil. The design and conduct of this study followed the guidelines of the Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement, according to figure 1.

Participants

The subjects, patients diagnosed with ESRD undergoing regular HD, between 07:00 and 17:00h, 3 times a week, will be invited to participate in the study, consecutively and

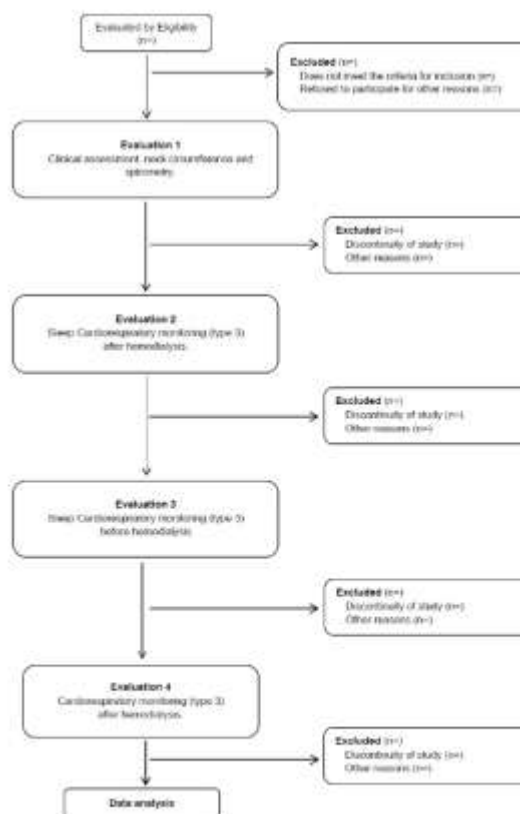


Figure 1. Flowchart of the study.



selected for eligibility in accordance with the proposed criteria. Inclusion criteria are patients of both sexes, aged between 18 and 70 years, candidates for renal transplantation, with sufficient cognitive level to understand the procedures and follow the instructions of the free and informed consent term. Will be excluded patients with craniofacial abnormalities, undergoing active treatment of OSA, had an left ventricle ejection fraction of $\leq 45\%$ on routine echocardiography, active malignant disease, abusive use of alcohol and / or illicit drugs, dementia or treatment of psychiatric illnesses leading to an inability to provide informed consent.

Variables

Primary outcome

Variation of AHI during the interdialytic period in ESRD patients.

Secondary outcome

Prevalence and severity of sleep-disordered breathing in ESRD patients submitted to HD.

Ethical considerations

The study complied with the Declaration of Helsinki, Guidelines and Rules for Research Involving Human Beings of the Brazil National Health Council of the Ministry of Health (December, 2012). This protocol received approval from the Human Research Ethics Committee of Universidade Nove de Julho (Brazil) under process no. 368856/2010 and was registered with ClinicalTrials.gov identifier NCT02390193. All participants provided written informed consent.

Renal Replacement Therapy

Hemodialysis

Regular daytime HD will be standardised during the trial. It was performed 3 times per week, with a 4h session duration, 250mL/min blood flow, and 500mL/min dialysate flow, using bicarbonate buffered dialysate with 1.25 mmol/L ionised calcium concentration, dialysate temperature of 36.5°C, and Polyflux 17L dialyser. The ultrafiltration amount for each haemodialysis session was decided by individual dry weight, which was fixed during the trial. In addition, during the trial, the patients were not permitted to change their medication or start new drugs, especially antiplatelet agents, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor antagonists, calcium channel blockers, and β blockers. The patients who required a change in medication for medical reasons were subsequently excluded from the study. Use of N acetylcysteine was also prohibited in view of its potential influence on ischemia reperfusion injury.^[29]

Study Protocol

Initially, patients underwent a medical consultation with anamnestic deepening to identify the complaints of sleep disorders and anthropometric evaluation. The clinical variables, such as comorbidities, dialysis time and renal disease etiology, and biochemical analysis of blood will be obtained from patients records. All subjects involved in this study should be clinically stable for at least three months.

Clinical Evaluation

The clinical evaluation will be performed by a doctor and a physiotherapist, including clinical history, check waist circumference and neck. For the calculation of body mass index (BMI) by weight / height², The body weight (kg) and height (cm) will be verified through an electronic scale (model 200/5, Welmy Indústria e Comércio Ltda, São Paulo, Brazil)^[20] Cardiac and respiratory rates and peripheral blood pressure will also be checked.

Waist and neck circumferences

The measurement of the circumferences will be performed with the patients in orthostatic position, using a non-elastic tape measure, with precision of 0.1cm and 7mm of width, parallel to the ground. The anatomical points for the measurements will be standardized. The waist circumference will be measured at the midpoint between the lower edge of the last rib and the iliac crest and the circumference of the neck will be checked horizontally on the cricoid cartilage.^[21]

Sleep Evaluation

Nocturnal Polygraphy

Nocturnal Home Polygraphy (PG) will be performed on the night after HD and on two subsequent nights using an type 3 portable monitoring Apnea Link Air device (ResMed Corporation, San Diego, CA, USA) including a five record signals of respiratory effort, respiratory flow, snore, blood oxygen saturation and pulse.^[31] All respiratory events were manually scored by the same experienced pulmonologist, specialist in Sleep Medicine, according to the American Academy of Sleep Medicine criteria. The AHI will be calculated as the number of apneas and hypopneas per hour of recording, and OSA diagnosis was retained for AHI $\geq 5/h$.^[32]

Quality control

To ensure data quality, all health professionals involved in this study will receive specific training. A periodic external monitoring will be performed to verify the adequate development of the proposed protocol.

Sample Calculation

Sample size was calculated according to a previously published clinical study^[33] where the physiological sleep variables were analyzed in 20 patients with ESRD before and after HD



through PSG, with a prevalence of 85% of OSA being observed using a cut off > 15 AHI. The sample power test was calculated in 19 ESRD patients, adopting a 95% level of significance, with an error α of 5% and a error β = 90% (power test).

Statistical analysis

Statistical analysis was conducted using SPSS version 22 (IBM, Chicago, IL, EUA). Mean and SD were used to describe continuous variables, and percentages were used to describe categorical variables. We used a paired t test or McNemar test to compare the measurements performed before and after hemodialysis. Associations between continuous variables were assessed by linear regression. We conducted univariate linear regressions to explore the factors associated with the severity of OSA. Significant factors were then entered into a multivariate model. To further investigate the association between OSA and fluid overload, we also compared the characteristics of participants in whom hemodialysis effectively reduced fluid overload in a post hoc analysis or chi-squared and t tests. Statistical significance was established at P value 0.05.

CONSIDERATIONS

The clinical and demographic characteristics of our population are already very similar to those described in the literature, emphasizing the predominance of patients with SAH and DM as the underlying disease.

Description of risks

There will be no risks for included patients.

Acknowledgements

The Sleep Lab receives funding from the Universidade Nove de Julho (Brazil) and research projects approved by the Brazilian agencies promoting the Foundation for Research Support of the State of São Paulo (local acronym FAPESP; Protocol n° 2003 / 01810-4) and LVFO receives the productivity in research modality IB subsidies by National Council of Scientific and Technological Development (local acronym CNPq; process n° 313.053 / 2014-6). EFO receives subsidies from the Foundation for Research Support of the State of São Paulo (local acronym FAPESP; Protocol n° 2015 / 11738-6)

AUTHOR CONTRIBUTIONS

LVFO and IRS defined the concept of the study, created the hypotheses and wrote the original proposal of the study protocol. EFO, ASS, JIU, ARD, BCC and LVFO contributed significantly to the writing of this proposal. JIU, EAP, IRS, RAOP, SRN, LLG, ASS, e FMLS, LCM, CFG, JST, PCQ, IRS and LVFO were involved in the critical review of the manuscript and final writing. All authors read and approved the final manuscript.

CONFLICTS OF INTEREST

There are no conflicts of interest.

AUTHOR DETAILS

¹Department of Physiotherapy, Faculdade Sudoeste Paulista (FSP), Avare, SP, Brazil.

²Research in Surgery Master's and PhD Degree Programs, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo (SP), Brazil.

³Hospital Servidor Público Estadual (HSPE), São Paulo (SP), Brazil.

⁴Nephrology Unit (UNEFRO), Santa Casa de Misericórdia de Avare, Avare, SP, Brazil.

⁵Department of Internal Medicine of Botucatu Medical School, Sao Paulo State University (UNESP), Botucatu, SP, Brazil.


REFERENCES

- 1- Kalamas AG, Niemann CU Patients with Chronic Kidney Disease. *Med Clin N Am* 2013;97:1109-1122.
- 2- Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, Briggs JP, Eggers PW, Lacher DA, et al. Chronic Kidney Disease Awareness, Prevalence, and Trends among U.S. Adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:180-188.
- 3- Zoccali C, Kramer A, Jager KJ. Epidemiology of CKD in Europe: an uncertain scenario. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1731-1733.
- 4- Abbasi M, Chertow GM, Hall YN. End-stage renal disease. *BMI Clinical Evidence* 2010;07:2002.
- 5- Sesso RC, Lopes AA, Thomé FS, Lugon Jr, Watanabe Y, Santos Dr. Chronic dialysis in Brazil: report of the Brazilian dialysis census, 2011. *J Bras Nefrol* 2012;34(3):272-7.
- 6- Jurkovicz CT, Elliott D, Li S, Saab G, Bomback AS, Norris KC, et al. Physician utilization, risk-factor control, and CKD progression among participants in the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis* 2012;59(2):524-33.
- 7- 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;12(14):1829-1836.
- 8- Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive Effects of Obstructive Sleep Apnea and Hypertension on Early Markers of Carotid Atherosclerosis. *Hypertension* 2009;53(1):64-69.
- 9- McIntyre CW, Selby NM, Sigrist M, Pearce LE, Mercer TH, Naish PF. Patients receiving maintenance dialysis have more severe functionally significant skeletal muscle wasting than patients with dialysis-independent chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(8):2210-2216.
- 10- London GM. Cardiovascular Disease in Chronic Renal Failure: Pathophysiologic Aspects. *Semin Dial* 2003;16(2):85-94.
- 11- Weiner DE, Tighiouart H, Stark PC, Amin MG, Macleod B, Griffith JL, et al. Kidney Disease as a Risk Factor for Recurrent Cardiovascular Disease and Mortality. *Am J Kidney Dis*. v.44, n.2, p.198-206, 2004.
- 12- Zoccali C, Mallamaci F, Tripepi G. Novel Cardiovascular Risk Factors in End-Stage Renal Disease. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(Suppl 1):S77-S80.
- 13- Brouns R, De Deyn P. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):1-16.
- 14- Turek NF, Ricardo AC, Lash JP. Sleep disturbances as nontraditional risk factors for development and progression of CKD: review of the evidence. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):823-33.
- 15- Hamdan Al-Jahdali. Prevalence of Sleep Apnea and Excessive Day Time Sleepiness in Patients with End-Stage Renal Disease on Dialysis. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23(2):251-261.
- 16- Merlino G, Plani A, Dolso P, Adorati M, Cancelli I, Valente M, Gigli GL. Sleep disorders in patients with end-stage renal disease undergoing dialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:184-190.
- 17- Unruh ML, Sanders MH, Redline S. Sleep Apnea in Patients on Conventional Thrice-Weekly Hemodialysis: Comparison with Matched Controls from the Sleep Heart Health Study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3503-3509.



- 18- Ogna V, Ognia A, Pruijm M, Bassi I, Zuercher E, Halabi G, et al. Prevalence and Diagnostic Approach to Sleep Apnea in Hemodialysis Patients: A Population Study. *Biomed Res Int.* 2015;2015:103686.
- 19- Wali SO, Alkhouli A, Hoxladar M, Ahmad I, Alshohaib S, Al-Ghamdi S, et al. Risk of obstructive sleep apnea among Saudis with chronic renal failure on hemodialysis. *Ann Thorac Med.* 2015 Oct-Dec;10(4):263-8.
- 20- Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *SLEEP.* 1999, 22, 5,667-89.
- 21- Javaheeri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishiyama H, et al. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med.* 1998;122(7):487-492.
- 22- Javaheeri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998 ;97(21):2154-2159.
- 23- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19-25.
- 24- 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;179(3):241-246.
- 25- Elias RM, Bradley TD, Kasai T, Motwani SS, Chan CT et al. Rostral overnight fluid shift in end-stage renal disease: relationship with obstructive sleep apnea. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 27: 1569-1573.
- 26- 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) 28: 937-944.
- 27- Lyons OD, Chan CT, Yaddollahi A, Bradley TD. Effect of Ultrafiltration on Sleep Apnea and Sleep Structure in Patients with End-Stage Renal Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2015;191(11):1287-1294.
- 28- Park J, Ann SH, Chung HC, Lee JS, Kim SJ, Garg S, et al. Remote ischemic preconditioning in hemodialysis: a pilot study. *Heart Vessels.* 2014 Jan;29(1):58-64.
- 29- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a World Health Organization Consultation. Geneva: World Health Organization, 2000. p. 256. WHO Obesity Technical Report Series, n. 284.
- 30- Gabrielsen AM, Lund MB, Kongerud J, Viken KE, Roislien J, Hjeltneseth J. The relationship between anthropometric measures, blood gases, and lung function in morbidly obese white subjects. *Obes Surg* 2011;21(4):485-491.
- 31- Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007;3(7):737-747.
- 32- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
- 33- Ognia A, Forni Ognia V, Mihalache A, Pruijm M, Halabi G, Phan O, et al., Obstructive Sleep Apnea Severity and Overnight Body Fluid Shift before and after Hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 10: 1002-1010, 2015.

7.2. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa – CoEP




UNINOVE
 Universidade Nove de Julho

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP

Certificamos que o projeto de pesquisa intitulado ESTUDO DA FUNÇÃO PULMONAR E PRESSÕES MÁXIMAS VENTILATÓRIAS, DO SONO E SONOLÊNCIA DIURNA, DOS MOVIMENTOS PERIÓDICOS DOS Membros, DO COMPORTAMENTO DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO, DA ANSIEDADE E DEPRESSÃO E VULNERABILIDADE AO ESTRESSE EM PACIENTES RENAIS CRÔNICAS sob número de protocolo 36886 responsabilidade de LUIS VICEUTE FRANCO OLIVEIRA sendo aprovado de acordo com a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde 31/5, de 10/10/96.

São Paulo, 10 de Novembro de 2010.


 Prof. Dra. Claudia Santos Oliveira
 Presidente do Comitê de Ética em Pesquisa

7.3 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para Participação em Pesquisa Clínica:

Nome do Voluntário: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: _____ Cidade: _____ CEP: _____

E-mail: _____

As Informações contidas neste documento foram fornecidas pelo Centro de Nefrologia Zona Norte (Cene Norte) , unidade de nefrologia (UNEFRO) no hospital Santa Casa de Misericórdia de Avaré, (SP), Brasil e o Laboratório de Sono da Universidade Nove de Julho – Uninove (São Paulo) objetivando esclarecimento dos procedimentos que serão realizados e firmar acordo escrito mediante o qual, o sujeito voluntário da pesquisa autoriza sua participação com pleno conhecimento da natureza dos procedimentos e riscos a que se submeterá, com a capacidade de livre arbítrio e sem qualquer coação.

1.Título do Estudo: “Estudo do sono, risco de apneia, sonolência excessiva diurna e qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica terminal submetidos à hemodiálise.

2.Objetivo:

Esta pesquisa tem o objetivo de estudar a qualidade do sono em pacientes com doença renal crônica em hemodiálise. Também será estudada a existência de sonolência diurna, risco de apneia e a qualidade de vida em pacientes renais crônicos submetidos à hemodiálise, alteração do índice de apneia obstrutiva do sono no período intradiálítico.

3. Justificativa:

Os pacientes portadores de insuficiência renal crônica que realizam constantemente hemodiálise geralmente apresentam uma série de alterações metabólicas e nutricionais como anemia, hipertensão arterial severa, diabetes, alterações do sono, ansiedade, estresse, depressão e conseqüentemente têm a qualidade de vida é comprometida, portanto, justifica-se um estudo com estas pessoas. A realização desta pesquisa permitirá a verificação da presença destas alterações contribuindo em muito para o desenvolvimento científico inicialmente em pacientes que apresentam insuficiência renal e, posteriormente em outras pessoas.

4. Procedimentos:

Os sujeitos da pesquisa serão submetidos inicialmente a uma consulta médica com exames clínicos objetivo e aplicação de questionários para a verificação da presença de alterações do sono e verificação da qualidade de vida. A coleta de dados será de forma totalmente anônima. Após a consulta médica, os participantes deste estudo realizarão as provas de função pulmonar também conhecida como espirometria, o teste de força dos músculos da respiração, o teste de pressão negativa expiratória na boca para avaliar a possibilidade do fechamento da garganta durante a noite quando estiverem dormindo.

O questionário de qualidade de vida é composto por 36 perguntas que avaliam o desempenho das atividades de vida diária, a capacidade de cuidar de si, de se vestir, de tomar banho e subir escadas, Também serão avaliados os aspectos físicos no desempenho das atividades diárias e ou profissionais, a presença ou não de dor, o estado geral de saúde, a vitalidade e alguns aspectos sociais e emocionais.

Utilizaremos o Questionário de Sono de Berlin e a Escala de Sonolência de Epworth para vermos a qualidade do sono e a presença de sonolência durante o dia e um. Depois da consulta e da aplicação dos questionários, os pacientes serão convidados a realizar o exame do sono durante a noite no laboratório de sono da UNINOVE.

Na clínica de Nefrologia Zona Norte será realizada a avaliação clínica e a aplicação dos questionários. Os outros exames serão realizados no laboratório de sono da UNINOVE, com o paciente sentado em posição cômoda, por meio de um equipamento que não causa dor ou desconforto algum ao paciente. Durante a realização destes exames haverá a presença de um fisioterapeuta acompanhando os pacientes participantes da pesquisa e de um técnico responsável pela realização dos exames.

Para a realização do exame do sono, os pacientes deverão dormir uma noite toda no laboratório de sono. Durante a noite da realização do exame eles serão acompanhados por um técnico especializado em polissonografia. Trata-se de um exame não invasivo e que não causa desconfortos aos pacientes. Neste exame verificamos como se comporta a respiração do paciente durante o sono e se ele apresenta movimentos das pernas. Os pacientes serão orientados a ficarem de uma maneira mais relaxada possível, tranquilos e que adormeçam naturalmente como se encontrassem em casa. Este exame já é comum em todo o mundo e não causa dor ou desconforto aos pacientes e os riscos são mínimos.

5.Desconforto ou Riscos Esperados.

Os exames do sono e aplicação de questionários não causam desconfortos aos pacientes, não oferecem riscos e serão realizados sempre por pessoal técnico competente e capacitado e sob a supervisão médica do Dr. Sergio Roberto Nacif e do Prof. Luis Vicente Franco de Oliveira e do fisioterapeuta Israel dos Reis dos Santos. Estes procedimentos são conhecidos na área de saúde e são de rotina hospitalar.

4. Informações.

O voluntário da pesquisa tem garantia que receberá informações e respostas a qualquer pergunta ou esclarecimento de qualquer dúvida quanto aos exames a serem realizados, sobre os riscos prováveis e benefícios bem como de outros assuntos relacionados com pesquisa. Também os pesquisadores assumem o compromisso de proporcionar informação atualizada obtida durante o estudo, ainda que esta possa afetar a vontade do indivíduo em continuar participando.

5. Métodos Alternativos Existentes.

Para a realização da presente pesquisa não existem métodos alternativos. Todos os exames propostos são consagrados na literatura médica e fazem parte da rotina de avaliação clínica para pacientes que apresentam estas disfunções.

6. Retirada do Consentimento.

O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo e ou obrigação.

7. Aspecto Legal.

Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução n.º 196, de 10 de outubro de 1996, do Conselho Nacional de Saúde do Ministério de Saúde – Brasília – DF.

8. Garantia do Sigilo.

Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, sendo divulgados única e exclusivamente com finalidade científica sem a identificação dos nomes participantes.

9. Formas de Ressarcimento das Despesas decorrentes da Participação na Pesquisa.

Serão ressarcidas por conta dos pesquisadores envolvidos no projeto. Quaisquer despesas com eventuais deslocamentos e outros custos.

10. Local da Pesquisa.

A pesquisa será desenvolvida no Laboratório de Sono e Laboratório de Avaliação Funcional Respiratória da Universidade Nove de Julho - UNINOVE, localizada à Rua Vergueiro, 235 CEP 09172-030, São Paulo – SP.

12. Endereços e telefones dos Pesquisadores para Contato:

Israel do Reis dos Santos Rua Vergueiro 235 (11) 3385-9243.

Prof. Luis Vicente F. Oliveira Rua Vergueiro 235 (11) 3385-9243.

Doutor Sergio Roberto Nacif Rua Vergueiro 235 (11) 3385-9243.

13. Consentimento Pós-Informação:

Eu, _____, após leitura e compreensão deste documento, chamado de termo de informação e consentimento, entendo que minha participação é voluntária, e que posso sair a qualquer momento do estudo, sem prejuízo algum. Confirmando que recebi cópia deste termo de consentimento, e autorizo a execução do trabalho de pesquisa e a divulgação dos dados obtidos neste estudo no meio científico.

* Não assine este termo se ainda tiver alguma dúvida a respeito.

São Paulo, de de 2016.

Nome (por extenso): _____

Assinatura: _____

1ª via: Instituição

2ª via: Voluntário

COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA
UNIVERSIDADE NOVE DE JULHO – UNINOVE
Rua Vergueiro, 249 CEP: 09172-030
Telefones: 3385-9243.

8. Publicações durante o doutorado

8.1 Artigos publicados em colaboração:

252

Research Article

<http://dx.doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2014.12.198>

Pulmonary function and respiratory muscle strength in myasthenia gravis.

Função pulmonar e força muscular ventilatória em Miastenia Gravis.

Ezequiel Fernandes Oliveira⁽¹⁾, Sergio Roberto Nacif⁽¹⁾, Nina Teixeira Fonseca⁽¹⁾, Nadua Apostólico⁽¹⁾, Jessica Julioti Urbano⁽²⁾, Letícia Lopes Guimarães⁽²⁾, Eduardo de Araujo Perez⁽³⁾, Valéria Cavalcante⁽⁴⁾, Acary Sousa Bulle⁽⁴⁾, Luis Vicente Franco Oliveira⁽¹⁾.

Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo (SP), Brasil.

Abstract

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is a neuromuscular autoimmune disease of unknown etiology, characterized by generalized muscle weakness and fatigue, especially after repetitive physical activities, with consequent improvement after rest. The MG follows a slowly progressive course, which can be fatal failure of the ventilatory muscles. The manifestations of the respiratory system are generally attributed to the weakness of the diaphragm and also accessory muscles of ventilation. **Objective:** The objective was to evaluate the volumes and lung capacities and maximum pressure ventilation in patients with clinically stable MG. **Methods:** This is an observational study involving 15 patients (2 men) with MG. Subjects were recruited consecutively and screened for eligibility using the standardized protocol. **Results:** Spirometry, only two patients showed abnormalities of respiratory pattern, being a moderate restrictive pattern (50-60% predicted), and another patient with the congenital form showed a severe restrictive pattern. No obstructive patterns were observed. Our results of spirometry showed an average value of FVC: 3.15 ± 0.77 and FEV1: 2.64 ± 0.65 . Regarding the maximum pressure generated by the ventilatory muscles, the average value for the MIP was 45.5 cmH₂O among women and the value of 56 cmH₂O for men was observed. To MEP it was observed the average value of 45 cmH₂O for women and 55 cmH₂O for men. **Conclusion:** We conclude that patients with MG have lower values of maximal inspiratory and expiratory ventilatory associated with normal lung function values.

Key Words: Myasthenia Gravis, spirometry, maximal ventilatory pressures.

Resumo

Introdução: A Miastenia gravis (MG) é uma doença neuromuscular auto-imune de etiologia desconhecida, caracterizada por fraqueza generalizada e fadiga muscular, especialmente após atividades físicas repetitivas, com consequente melhora após o repouso. A MG segue um curso progressivo lento, que pode ser fatal a falência dos músculos ventilatórios. As manifestações no sistema respiratório geralmente são atribuídas à fraqueza do músculo diafragma e demais músculos acessórios da ventilação. **Objetivo:** O objetivo foi avaliar os volumes e capacidades pulmonares e as pressões máximas ventilatórias em pacientes com MG clinicamente estáveis. **Método:** Trata-se de um estudo observacional envolvendo 15 pacientes (2 homens) com MG. Os sujeitos foram recrutados consecutivamente e avaliados para elegibilidade de acordo com o protocolo padronizado descrito abaixo. **Resultados:** Na espirometria, apenas dois pacientes apresentaram alteração do padrão ventilatório, sendo um padrão restritivo moderado (50 a 60% do previsto) e outro paciente, com a forma congênita apresentou um padrão restritivo grave. Não foram observados padrões ventilatórios obstructivos. Nossos resultados da espirometria mostraram um valor médio para a CVF de $3,15 \pm 0,77$ e VEF1 de $2,64 \pm 0,65$. Em relação a pressão máxima gerada pelos músculos ventilatórios, foi observado o valor médio para a PImax de 45,5 cmH₂O entre as mulheres e o valor de 56 cmH₂O para os homens. Para a PEmax observamos o valor médio de 45 cmH₂O para as mulheres e 55 cmH₂O para os homens. **Conclusão:** Podemos concluir que pacientes com MG apresentam valores reduzidos de pressões máximas ventilatória inspiratória e espiratórias associado a valores normais de função pulmonar.

Palavras-Chave: Miastenia gravis, espirometria, pressões ventilatórias máximas.

Submission date 8 August 2014; Acceptance date 4 November 2014; Publication date 10 November 2014.

1. Master's and PhD Degree Pos Graduation Programs in Rehabilitation Sciences, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, (SP), Brazil.
2. Physical Therapy student, Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo, (SP), Brazil.
3. Hospital da Luz, São Paulo (SP), Brazil.
4. Division of neuromuscular diseases; Department of Neurology and Neurosurgery; Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo (SP), Brazil.

Corresponding Author:

Ezequiel Fernandes Oliveira - Av. Felippo Sturba, 694 - C JD Anhanguera.- Zip Code: 05267-200 São Paulo (SP), Brazil. - e-mail: ezequielfo_ftso@hotmail.com



Excessive daytime sleepiness in patients with chronic kidney disease undergone hemodialysis

Sonolência excessiva diurna em pacientes com doença renal crônica submetidos a hemodiálise

Nina Teixeira Fonsêca^[a], Israel R. Santos^[a], Virgílio Fernandes^[b], Vinicius Alves Thomaz Fernandes^[b], Viviane Cristina Delgado Lopes^[b], Luis Vicente F. Oliveira^[a]

^[a] Universidade Nove de Julho (Uninove), Rehabilitation Sciences Master's and PhD Degree Program, Sleep Laboratory, Sao Paulo, SP - Brazil, e-mails: ninatf_23@hotmail.com; ireissantos@uol.com.br; oliveira.lvf@uninove.br

^[b] Centro de Nefrologia Zona Norte (Cenenorte), Sao Paulo, SP - Brazil, e-mails: fernandesvirg@uol.com.br; vifermandes@hotmail.com; vivianelopes.enf@hotmail.com

Abstract

Introduction: Approximately 80% of patients with chronic kidney disease complain about sleep disorders, which is a much higher percentage than in the general population. Excessive daytime sleepiness is the third most frequent complaint in these patients, and it is significantly associated with a higher risk of sleep apnea. The aim of this study was to assess the presence of daytime sleepiness in patients with end stage renal disease (ESRD) who were undergoing diurnal hemodialysis. **Materials and methods:** The Epworth Sleepiness Scale (ESS) was applied to patients with ESRD who underwent diurnal hemodialysis in the Centro de Nefrologia da Zona Norte in Sao Paulo, Brazil. **Results:** A total of 168 patients were included in the study. According to the ESS, 31% presented with a mild propensity to sleep, 22% with a moderate propensity, and 17% with a severe propensity. **Conclusion:** Our study concluded that 70% of the sample of patients with ESRD who were undergoing hemodialysis presented with a propensity to sleep in inappropriate circumstances on the ESS. When excessive daytime sleepiness is associated with sleep apnea and other comorbidities, it is essential to carefully assess patients' complaints.

Keywords: Sleep. Renal dialysis. Sleepiness. Chronic renal insufficiency.

Research Article

<http://dx.doi.org/10.57784/mtprehabjournal.2014.12.206>

Effect of myofascial techniques applied to the cranial region on autonomic Nervous System analyzed by Heart Rate Variability.

Efeito das técnicas miofasciais aplicado à região craniana no Sistema Nervoso Autônomo analisados por Variabilidade da Frequência Cardíaca.

Juliana Leal Ribeiro Cantalino⁽¹⁾, Afonso Shiguemi Inoue Salgado⁽²⁾, Israel Reis Santos⁽³⁾, Luis Vicente Franco Oliveira⁽⁴⁾, Claudia Santos Oliveira⁽⁵⁾, Luiz Alfredo Braun Ferreira⁽⁶⁾, Nelson José Freitas da Silveira⁽⁵⁾, Maricília Silva Costa⁽⁶⁾.

Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento (IP&D), Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), São José dos Campos (SP), Brazil.

Abstract

Introduction: To study the effect of myofascial techniques applied to the cranial region on the behavior of autonomic nervous system (ANS), using the analyses of heart rate variability. **Method:** This is a clinical trial study accomplished with 66 healthy subjects (33 male and 33 female). Myofascial techniques applied to the cranial area using craniosacral therapy were executed on the individuals. The Nerve-Express system, a fully automated system, was used before and after the application of the techniques to quantitatively assess the autonomic function based on heart rate variability analysis. To verify the existence of differences among the dependent variables the Wilcoxon Signed Ranks Test was used and Mann-Whitney Test was applied in order to compare the independent variable. **Results:** It was observed a statistically significant increase, in the values of parasympathetic nervous system (PSNS), after the application of the technique. The quantitative values of sympathetic nervous system (SNS) decreased or did not modify in female group. This profile in female group was statistically significant although in the male group the myofascial mobilization did not modify the values of SNS. The quantitative values of SNS and PSNS behaved equal relatively in both studied groups, not being significant statistically the difference between the male and female groups. **Conclusion:** These results suggest that the myofascial technical applied to the cranial area by craniosacral therapy is able to promote alterations in the behavior of ANS, generally, increasing PSNS and decreasing SNS.

Keywords: Skull; Musculoskeletal Manipulations; Autonomic Nervous System; Heart Rate.

Resumo

Introdução: Estudar o efeito das técnicas miofasciais aplicadas no crânio e seu comportamento no sistema nervoso autônomo, usando a análise da variabilidade da frequência cardíaca. **Método:** Este é um estudo ensaio clínico realizado com 66 indivíduos saudáveis (33 do sexo masculino e 33 do sexo feminino). Técnicas miofasciais aplicadas à área cranial usando terapia craniossacral foram executadas sobre os indivíduos. O sistema Nerve-Express, um sistema totalmente automatizado, foi usada antes e após a aplicação das técnicas de avaliar quantitativamente a função autonômica com base na análise da variabilidade da frequência cardíaca. Para verificar a existência de diferenças entre as variáveis dependentes foi utilizado o teste Wilcoxon Signed Ranks enquanto que o teste de Mann-Whitney foi aplicado para comparar a variável independente. **Resultados:** Foi observado um aumento estatisticamente significativo, nos valores do sistema nervoso parassimpático (SNPS), após a aplicação da técnica. Os valores quantitativos do sistema nervoso simpático (SNS) diminuiu ou não apresentou mudanças no grupo feminino. Este perfil no grupo feminino foi estatisticamente significativo, embora no grupo masculino a mobilização miofascial não alterou os valores de SNS. Os valores quantitativos do SNS e SNPS comportou relativamente igual em ambos os grupos estudados, não sendo estatisticamente significativa a diferença entre os grupos masculino e feminino. **Conclusão:** Estes resultados sugerem que a técnica miofascial aplicada à área craniana por terapia craniossacral é capaz de promover a alterações no comportamento do SNA, geralmente, aumentando o SNPS e diminuindo o SNS.

Palavras chaves: Crânio, manipulações musculoesqueléticas, sistema nervoso autônomo, frequência cardíaca.

Submission date 15 August 2014, Acceptance date 18 November 2014, Publication date 24 November 2014.

1. Professor, Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento (IP&D), Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), São José dos Campos (SP), Brazil.
2. Professor, Manual Therapy School, Londrina (PR), Brazil.
3. Professor, Rehabilitation Sciences Doctorate and Master's Program, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo (SP), Brazil.
4. Student, Rehabilitation Sciences Doctorate and Master's Program, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo (SP), Brazil.
5. Professor, Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento (IP&D), Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), São José dos Campos (SP), Brazil.
6. Professor, Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento (IP&D), Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP), São José dos Campos (SP), Brazil.

Corresponding author:

Maricília Silva Costa - Instituto de Pesquisa & Desenvolvimento (IP&D), Universidade do Vale do Paraíba (UNIVAP) - Av. Shishima Hifumi 2911, São José dos Campos (SP) Brazil. CEP: 12.244-000. - Voice: +55-12-3947-1168; fax: +55-12-3947-1149; e-mail: mscosta@univap.br.

Sleep

Effect of a rapid maxillary expansion on snoring and sleep in children: a pilot study

Lilian Chrystiane Giannasi¹, Israel Reis Santos¹, Thays Almeida Alfaya², Sandra Kalil Bussadori³, Fernando Studart Leitão-Filho¹, Luis Vicente Franco de Oliveira¹

¹Sleep Disorder Laboratory, University of Nove de Julho (UNINOVE), São José dos Campos, SP, Brazil,

²Odontotécnica, University Federal Fluminense, Niterói, RJ, Brazil, ³Rehabilitation Sciences Post Graduation Program, Nove de Julho University (UNINOVE), São Paulo, SP, Brazil

Aim: The aim of this study was to assess the efficacy of the McNamara rapid palatal expansion device for the treatment of sleep disorders in children.

Methods: The sample enrolled 12 children aged 4–11 years. Children with snoring and bruxism whose parents did not agree to tonsil surgery were included in the study. During the initial evaluation, a questionnaire addressing sleep was administered, and plaster models were made for the construction of the McNamara rapid maxillary expansion device. The expansion period was 7–15 days, and the McNamara device was removed after 6–8 months. The same questionnaire was administered again after 30 days of use of the orthopedic appliance. The data were analyzed using the McNemar test, with the level of significance set to 5% ($P < 0.05$).

Results: Significant improvements were found in tiredness upon waking ($P = 0.002$), mood ($P = 0.008$), lip seal ($P = 0.031$), drooling during sleep ($P = 0.031$), snoring ($P = 0.001$), and bruxism ($P = 0.0062$).

Conclusion: The use of non-invasive methods, such as rapid maxillary expansion, can be an effective treatment for snoring and other undesirable sleep behaviors in children.

Keywords: Sleep disorders, Child, Therapeutics

Introduction

While orthodontic and craniofacial abnormalities are common among children with obstructive sleep apnea (OSA), these conditions have not received adequate attention from specialists in sleep disorders. Children with OSA may have enlarged tonsils, a narrow upper airway, maxillary/palate narrowing, some degree of mandibular retrognathism, crossbite, long face, oral breathing, dark circles under the eyes, tooth wear, lip incompetence, and a low-positioned tongue. Moreover, parents commonly report snoring, bruxism (grinding of one's teeth), nightmares, body movements during sleep, and mood alterations upon waking.^{1–3}

The prevalence of OSA in the pediatric population is as high as 5.7%.⁴ This condition can lead to behavioral, cognition, and learning disorders.^{5,6} A

recent study reports that the prevalence of snoring and OSA in children with enlarged tonsils is 85 and 45%, respectively.⁷ Other sleep disorders in children include central hypoventilation syndrome, narcolepsy, hypersomnia, delayed sleep phase syndrome, periodic limb movements/restless leg syndrome, and sleep disorders due to psychiatric problems.¹

Treatment should involve a multidisciplinary team and, depending on the symptoms, ranges from cognitive therapy¹ to surgery.^{2,3,8,9} Studies have demonstrated a reduction in both snoring and OSA with the use of rapid maxillary expansion (RME).^{10–12} One study reports positive results with this type of therapy in children with OSA and the absence of enlarged tonsils.¹¹ Another study found that the partial response to adenotonsillectomy in children may be correlated with craniofacial abnormalities, which are responsible for the maintenance of oral breathing.^{4,13} Moreover, the persistence of the oral breathing pattern can affect the outcome of orthodontic treatment.

Correspondence to: L. C. Giannasi, R. Esperança, 265, ap 31, São José dos Campos-SP 12243-700, Brazil. Email: odontogiannasi@uol.com.br

© W. S. Maney & Son Ltd 2014
DOI 10.1177/155109031416000000029

CRANIO®: The Journal of Craniofacial & Sleep Practice 2014 VOL 000 NO 000

1

Study Protocol

<http://dx.doi.org/10.17784/mtprehabjournal.2014.12.185>

Cross-sectional analysis and prospective observational study of sleep quality, lung function, ventilatory muscle strength, ventilatory patterns, autonomic nervous activity, disease severity, clinical status and quality of life in Myasthenia Gravis: a research protocol.

Ezequiel Fernandes Oliveira⁽¹⁾, Sergio Roberto Nacif⁽¹⁾, Nina Teixeira Fosséca⁽¹⁾, Israel Reis Santos⁽¹⁾, Jessica Julioti Urbano⁽²⁾, Ismael Sousa Dias⁽²⁾, Rafael Guia Almeida⁽²⁾, Nadua Apostolico⁽¹⁾, Leonardo Macário Ferraz⁽²⁾, Ana Karina Fachini Araújo⁽³⁾, Luciana Maria Malosá Sampaio⁽¹⁾, Eduardo de Araujo Perez⁽¹⁾, Fernando Sérgio Studart Leitão Filho⁽⁴⁾, Paulo César Bosio⁽⁵⁾, Salvatore Romano⁽⁶⁾, Adriana Salvaggio⁽⁶⁾, Giuseppe Insalaco⁽⁶⁾, Alberto Braghiroli⁽⁷⁾, Claudia Santos Oliveira⁽¹⁾, Valéria Cavalcante⁽⁸⁾, Acary Sousa Bulle⁽⁶⁾, Luis Vicente Franco Oliveira⁽¹⁾.

Abstract

Introduction: The presence of sleep disorders in Myasthenia gravis (MG) patients, can negatively affect the ventilation and the mechanics of breathing in patients with neuromuscular diseases. Some studies have shown a poor quality of sleep, excessive daytime sleepiness and the presence of sleep disordered breathing, while others did not observe a positive correlation. The aim of the study is to investigate sleep quality, lung function, ventilatory patterns, autonomic nervous activity, disease severity, clinical status and quality of life in clinically stable MG patients. **Method:** We propose a cross sectional analysis and prospective observational study of sleep quality, lung function, ventilatory patterns, autonomic nervous activity, disease severity, clinical status and quality of life in MG patients which will be conducted at the Sleep Laboratory of Nove de Julho University and the Neuromuscular Research Department of the Federal University of São Paulo. The design, conduct, and reporting of this study will follow the rules of The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement. The protocol will include body weight; height; body mass index; circumferences of the neck, waist, and hip; heart and respiratory rates; Mallampati index; maximum ventilatory pressures; spirometry; and standard overnight polysomnography, as well as the administration of specific questionnaires addressing the risk of obstructive sleep apnoea, excessive daytime sleepiness and HRQoL. Moreover, specific questionnaires addressing sleep apnoea; excessive daytime sleepiness; symptoms of stress, depression, anxiety, disease severity, clinical status and quality of life will be administered. The 8 outcome variables which will be measured include subjective sleepiness Epworth Sleepiness Scale (ESS), risk of OSA through The Berlin Questionnaire, stress and its manifestations by The Inventory of Symptoms of Stress for Adults (LIPP), anxiety and depression by The Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD), general quality of life questionnaire using The Short Form 36 (SF36) and specific outcome measure MGQOL 15, MG Composite Scale and The Quantitative Myasthenia Gravis Score. **Discussion:** This protocol expects to identify the presence and severity of sleep disorders, changes of autonomic nervous activity, HRQoL and consequently contribute to an earlier diagnosis, thus reducing the impact on quality of life of MG patients.

Keywords: Myasthenia Gravis; Sleep; Pulmonary Function; Autonomic nervous activity; Disease severity; Clinical status.

Trial registration: The protocol for this study is registered with the Brazilian Registry of Clinical Trials (ReBEC RBR-7ckpdd) and World Health Organization under Universal Trial Number UTM: (U1111-1147-7853).

Received: 12 May 2014. Accepted: 5 August 2014. Published: 11 August 2014.

1. Rehabilitation Science's Master and PhD Degree Program, Nove de Julho University (UNINOVE), Sao Paulo (SP) Brazil.
2. Physiotherapy School, Nove de Julho University (UNINOVE), Sao Paulo (SP) Brazil.
3. Psychology School, Nove de Julho University (UNINOVE), Sao Paulo (SP) Brazil.
4. Medicine School, University of Fortaleza (UNIFOR) Fortaleza (CE), Brazil.
5. Physical Therapy School, Barão de Mauá University Center, Ribeirão Preto (SP), Brazil.
6. National Research Council of Italy, Institute of Biomedicine and Molecular Immunology "A. Monroy", Palermo, Italy.
7. Medical Center of Veruno, Maugeri Foundation, Veruno (NO), Italy.
8. Setor de Doenças Neuromusculares; Disciplina de Neurologia Clínica; Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) São Paulo (SP), Brazil.

Corresponding author:

Luis Vicente Franco de Oliveira, PT, PhD, Sleep Laboratory, Nove de Julho University – UNINOVE, São Paulo, (SP), Brazil. oliveira.lvf@uninove. All the authors contributed equally to this work.

BMJ Open Observational study of sleep, respiratory mechanics and quality of life in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a protocol study

Newton Santos Faria Júnior,¹ Luis Vicente Franco Oliveira,² Eduardo Araújo Perez,¹ Ezequiel Fernandes de Oliveira,² Nadua Apostolico,² Nixon Alves Pereira,² Israel dos Reis dos Santos,² Jessica Julioti Urbano,² Ismael Dias Souza,² Igor Bastos Polonio,³ José Gustavo Barian Romaldini,³ Déborah Madeu Pereira,³ Vera Lúcia dos Santos Alves,³ Ângela Honda Souza,⁴ Oliver Augusto Nascimento,⁴ José Roberto Jardim,⁴ Roberto Stirbulov¹

To cite: Faria Júnior NS, Oliveira LVF, Perez EA, et al. Observational study of sleep, respiratory mechanics and quality of life in patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis: a protocol study. *BMJ Open* 2015;5:e008183. doi:10.1136/bmjopen-2015-008183

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2015-008183>).

Received 13 March 2015
Revised 10 June 2015
Accepted 19 June 2015



For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to Newton Santos de Faria Júnior; nsdf@yahoo.com.br

ABSTRACT

Introduction: Bronchiectasis is a chronic disorder characterised by permanent and irreversible abnormal dilation of the bronchi and bronchioles, primarily caused by repeated cycles of pulmonary infections and inflammation, which lead to reduced mucociliary clearance and to the excessive production of sputum. Patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis may be predisposed to hypoxaemia during sleep, or to symptoms that may lead to arousals and thereby reduce the quality of life, because of the irreversible dilation of the bronchi and the presence of secretions and airflow obstruction.

Methods and analysis: For this cross-sectional observational study, patients with a clinical diagnosis of non-cystic fibrosis bronchiectasis will be recruited from the Bronchiectasis Clinic of the Pneumology Department of the Santa Casa de Misericórdia Hospital and the Federal University of São Paulo (São Paulo, Brazil). Patients of either sex will be included if high-resolution CT of the thorax and classic sweat test confirms they have non-cystic fibrosis bronchiectasis, are between 18 and 80 years old, use long-acting bronchodilators, are clinically stable for at least 1 month, agree to participate in the study and they sign a statement of informed consent. The first part of the study will involve a clinical evaluation, maximal respiratory pressures, spirometry and the Saint George's Respiratory Questionnaire. The Sleep Laboratory of the Master's and Doctoral Postgraduate Program in Rehabilitation Sciences of the Nove de Julho University (São Paulo, Brazil) will perform the polysomnographic studies, Berlin Questionnaire, Epworth Sleepiness Scale, waist and neck circumferences, modified Mallampati classification and tonsil index.

Ethics and dissemination: This protocol has been approved by the Human Research Ethics Committees of Santa Casa de Misericórdia Hospital (process number 178/2012) and Human Research Ethics Committee of Nove de Julho University (process

Strengths and limitations of this study

- In the past four decades, scientific interest in sleep patterns has grown steadily. The results of epidemiological studies are applicable in clinical practice, and in the planning and implementation of public policies and programmes to control sleep disorders, and to assess their impact on individuals and societies.
- We hypothesise that patients with non-cystic fibrosis bronchiectasis due to irreversible dilation of the bronchi, and the presence of secretions and airflow obstruction, may be predisposed to hypoxaemia during sleep or to symptoms that may lead to awakenings and thereby reduce the quality of life.
- There is scant research involving bronchiectasis and sleep. To our knowledge, only two studies exist. However, neither study used the gold standard—polysomnography—for evaluating sleep disorders.
- Such studies may contribute to a better understanding of the clinical course to explore potential therapeutic interventions for patients with bronchiectasis.
- The limitations of this study are related to the observational nature of its design, and due to the fact that all patients will be on medication for maintenance bronchodilator, which is relevant because the patients studied will need to undergo polysomnography with optimal medical therapy and clinical stability for at least 1 month, otherwise the results could vary substantially.

number 370474/2010). All participants will sign a statement of informed consent. The study findings will be published in peer-reviewed journals and presented at conferences.

RESEARCH ARTICLE

Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on the Masticatory Muscles and Physiologic Sleep Variables in Adults with Cerebral Palsy: A Novel Therapeutic Approach



Lilian Chrystiane Giannasi^{1,2*}, Miriam Yumi Matsui¹, Sandra Regina Batista Freitas¹, Bruna F. Caldas¹, Eduardo Grossmann², José Benedito O. Amorim¹, Israel dos Reis dos Santos², Luis Vicente Franco Oliveira², Claudia Santos Oliveira², Monica Fernandes Gomes¹

1 Bioscience, State of São Paulo University "Júlio de Mesquita Filho", UNESP/SJC, São José dos Campos, Brazil, **2** Rehabilitation Sciences Master and PhD Program, Nove de Julho University-UNINOVE, São Paulo, Brazil, **3** Anatomy Laboratory, Federal University of Rio Grande do Sul- UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil

* odontogiannasi@uol.com.br

 OPEN ACCESS

Citation: Giannasi LC, Matsui MY, Freitas SRB, Caldas BF, Grossmann E, Amorim JBO, et al. (2015) Effects of Neuromuscular Electrical Stimulation on the Masticatory Muscles and Physiologic Sleep Variables in Adults with Cerebral Palsy: A Novel Therapeutic Approach. PLoS ONE 10(8): e0128959. doi:10.1371/journal.pone.0128959

Editor: Alfonso Fasano, University of Toronto, CANADA

Received: August 22, 2014

Accepted: March 31, 2015

Published: August 6, 2015

Copyright: © 2015 Giannasi et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: Data are from the "Effects of neuromuscular electrical stimulation on the masticatory muscles and physiologic sleep variables in adults with cerebral palsy: a novel therapy approach" study whose authors may be contacted at odontogiannasi@uol.com.br.

Funding: This work was supported by Brazilian Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel/Postdoctoral National Program (CAPES/PNPD)—grant number 02495/09-0. The funders had no role in study design, data collection

Abstract

Cerebral palsy (CP) is a term employed to define a group of non-progressive neuromotor disorders caused by damage to the immature or developing brain, with consequent limitations regarding movement and posture. CP may impair oropharyngeal muscle tone, leading to a compromised chewing function and to sleep disorders (such as obstructive sleep apnea). Thirteen adults with CP underwent bilateral masseter and temporalis neuromuscular electrical stimulation (NMES) therapy. The effects on the masticatory muscles and sleep variables were evaluated using electromyography (EMG) and polysomnography (PSG), respectively, prior and after 2 months of NMES. EMG consisted of 3 tests in different positions: rest, mouth opening and maximum clenching effort (MCE). EMG values in the rest position were 100% higher than values recorded prior to therapy for all muscles analyzed ($p < 0.05$); mean mouth opening increased from 38.0 ± 8.0 to 44.0 ± 10.0 cm ($p = 0.03$). A significant difference in MCE was found only for the right masseter. PSG revealed an improved in the AHI from $7.2 \pm 7.0/h$ to $2.3 \pm 1.5/h$ ($p < 0.05$); total sleep time improved from 185 min to 250 min ($p = 0.04$) and minimum SaO₂ improved from 83.6 ± 3.0 to 86.4 ± 4.0 ($p = 0.04$). NMES performed over a two-month period led to improvements in the electrical activity of the masticatory muscles at rest, mouth opening, isometric contraction and sleep variables, including the elimination of obstructive sleep apnea events in patients with CP.

Trial Registration

ReBEC RBR994XFS <http://www.ensaiosclinicos.gov.br>

Brazilian translation, cross-cultural adaptation and validation of the Myasthenia Gravis Composite scale and Quantitative Myasthenia gravis testing form: a multicentric study protocol.

Tradução, adaptação cultural e validação da escala Composta Miastenia Gravis e do teste Quantitativo Miastenia Gravis para a língua portuguesa do Brasil: protocolo de estudo multicêntrico.

Ezequiel Fernandes de Oliveira¹, Jessica Julioti Urbano¹, Israel Reis Santos¹, Anderson Soares Silva¹, Leticia Lopes Guimarães¹, Roger André Oliveira Peixoto¹, Eduardo Araújo Perez², Paulo Cesar Bosio³, Melissa Nunes Polaro⁴, Berenice Cataldo Oliveira Valério⁴, Roberto Stirbulov⁵, João R Pereira⁵, Sergio Roberto Nacif⁵, Valéria Cavalcante⁶, Acary Souza Bulle Oliveira⁶, Claudia Santos Oliveira¹, Luis Vicente Franco de Oliveira¹

ABSTRACT

Introduction: Myasthenia gravis (MG) is a chronic and inflammatory disease characterized by progressive weakness of the skeletal muscles due to changes in the synaptic junctions between nerves and muscle fibres. Typically, patients have a history of progressive weakness and fatigue in skeletal muscles, which occurs during sustained or repeated activities and improves after rest. Scoring systems to assess the degree of disease severity are commonly used in clinical drug trials. Further, specific instruments to assess health-related quality of life (HRQOL) have been designed to measure self-perception of symptoms and wellness during the disease or after disease treatment. HRQOL is an important component of patient evaluation, as some individuals can tolerate severe impairment and disability, while others may be very unhappy even with less severe symptom profiles. The objective of the proposed study is to translate and perform a cultural adaptation and validation of two specific instruments for assessing the clinical course of patients with MG. These instruments include the Quantitative Test for Myasthenia gravis (QMG) and Myasthenia gravis Composite Scale (MGC). **Methods and analyses:** The study design will follow a multi-method approach, and will be conducted in three stages consisting of translation, cultural adaptation, and validation of the QMG and MGC for Brazilian Portuguese patients. This multi-step process will consider aspects of construct and predictive validity as well as reliability and structure of the instrument. The entire process will follow the procedures proposed and developed in other linguistic and social-cultural contexts based on previous studies. **Ethics:** This study has received approval from the Human Research Ethics Committee of Nove de Julho University (Brazil) under process no. 360.488 based on the Helsinki declaration and is registered with the World Health Organization (WHO) under Universal Trial Number (UTN) U1111-1147-7853 and the Brazilian Registry of Clinical Trials (REBEC) RBR 7cjkpdd.

Keywords: Myasthenia Gravis, translation, cross-cultural adaptation, validation, Myasthenia Gravis Composite scale, Quantitative Myasthenia gravis testing form, quality of life.

Corresponding author: Luis Vicente Franco Oliveira, Rua Itapicuru, 380 - apto 111, Perdizes, Zip Code: 05006-000, São Paulo (SP), Brazil. E-mail: oliveira.lvf@uninove.br
¹ Universidade Nove de Julho (UNINOVE), São Paulo (SP) Brazil.

Full list of author information is available at the end of the article.

Financial support: Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Submission date 30 November 2015; Acceptance date 08 February 2016; Publication date 24 February 2016



Manual Therapy, Posturology & Rehabilitation Journal, ISSN 2236-5435, Copyright © 2016. This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium provided article is properly cited.



Review

A systematic review of sleep disorders in patients with chronic kidney disease undergoing hemodialysis

NINA TEIXEIRA FONSECA, PT, MSc¹⁾, JESSICA JULIOTTI URBANO, PT¹⁾, SERGIO ROBERTO NACIE, MD, PhD²⁾, ANDERSON SOARES SILVA, PT¹⁾, ROGER ANDRE OLIVEIRA PEIXOTO, PT, MSc¹⁾, GIOVANNI JULIOTTI URBANO, BSc¹⁾, EZEQUIEL FERNANDES OLIVEIRA, PT, MSc¹⁾, ISRAEL REIS SANTOS, PT, MSc¹⁾, CLAUDIA SANTOS OLIVEIRA, PT, PhD¹⁾, GIUSEPPE INSALACO, MD, PhD²⁾, LUIS VICENTE FRANCO OLIVEIRA, PT, PhD^{1)*}

¹⁾ Sleep Laboratory, Rehabilitation Sciences Master's and PhD Degree Program, Nove de Julho University, UNINOVE, Rua Vergueiro, 235/249, Sao Paulo, CEP 01504-001, Brazil

²⁾ Institute of Biomedicine and Molecular Immunology, National Research Council of Italy, Italy

Abstract. [Purpose] The purpose of this study was to conduct a systematic review of the available evidence on sleep disorders in patients with end stage renal disease (ESRD) undergoing hemodialysis (HD). [Subjects and Methods] Two independent reviewers performed a computer-assisted search of the MEDLINE, SciELO, LILACS, and BIREME Virtual Health Library medical databases from their inception to November 2015. [Results] One thousand one hundred twenty-six articles were found that met the inclusion criteria. Articles were excluded if they were not in English, the patients did not undergo HD, or the studies were not cross-sectional or clinical trials. After reading the full text, a further 300 studies were excluded because they did not use polysomnography. The remaining 18 studies with ESRD patients undergoing HD comprised 8 clinical trials and 10 cross-sectional studies. This systematic review followed the criteria outlined by the PRISMA declaration. [Conclusion] In this systematic review, a high prevalence of sleep disorders was observed in ESRD, including sleep-disordered breathing. This knowledge may enable health professionals to devise new strategies for the diagnosis and treatment of these patients, in order to reduce morbidity and mortality and improve their quality of life.

Key words: Sleep disorders, Chronic kidney disease, Hemodialysis

(This article was submitted Dec. 17, 2015, and was accepted Apr. 7, 2016)

INTRODUCTION

Currently, chronic kidney disease (CKD) is one of the most serious public health problems. Some recent epidemiological studies have suggested that approximately one million people with end stage renal disease (ESRD) undergo replacement therapy worldwide. The increased prevalence of CKD in the developed and developing countries threatens to become a global epidemic, as exemplified by the increased number of cases of diabetes mellitus and the increased life expectancy of the population¹⁾. CKD severely affects patients' health, lifestyle and wellbeing, compromising their quality of life²⁾. According Ponggeon et al., CKD patients had "sedentary" and "inactive" levels of physical activity on dialysis and non-dialysis days, respectively³⁾. Silva and Marinho observed that the level of physical activity of most patients ESRD undergoing hemodialysis is poor and that most do not perform exercise regularly⁴⁾. The most common comorbidities observed in patients with CKD are diabetes mellitus type 2⁵⁾, dyslipidemia, coronary heart disease, heart failure^{6, 6)}, hypertension^{7, 8)}, respiratory disorders^{8, 9)}, stress¹⁰⁾, depression¹⁰⁻¹²⁾, anxiety¹³⁾, and obstructive sleep apnea (OSA)¹⁴⁾.

*Corresponding author. Luis Vicente Franco Oliveira (E-mail: oliveira.lvfi@uninove.br)

©2016 The Society of Physical Therapy Science. Published by IPEC Inc.

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial No Derivatives (by-nc-nd) License <<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>>.