

Transtornos neuropsiquiátricos e doenças renais: uma atualização

Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update

Autores

Janaina Matos Moreira¹
 Sílvia Mendonça da Matta¹
 Arthur Melo e Kummer¹
 Izabela Guimarães Barbosa¹
 Antônio Lúcio Teixeira¹
 Ana Cristina Simões e Silva¹

¹ Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

Data de submissão: 08/10/2013.
 Data de aprovação: 11/10/2013.

Correspondência para:
 Ana Cristina Simões e Silva.
 Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica - Faculdade de Medicina - UFMG.
 Av. Alfredo Balena, nº 190, 2º andar, sala 281. Belo Horizonte, MG, Brasil.
 CEP: 30130-100.
 E-mail: acssilva@hotmail.com
 Tel: (31) 3409-8073.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140056

RESUMO

Sintomas neuropsiquiátricos se associam com frequência à disfunção renal, e podem comprometer negativamente tanto a evolução clínica quanto qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes. Os transtornos neuropsiquiátricos associados à doença renal podem tomar formas diversas, de acordo com a história natural da doença, e persistem subdiagnosticados e subtratados. Há ainda poucos dados na literatura quanto à abordagem terapêutica desses pacientes. O objetivo deste artigo é descrever os transtornos neuropsiquiátricos mais frequentemente encontrados nos pacientes com doenças renais.

Palavras-chave: ansiedade; depressão; insuficiência renal crônica; lesão renal aguda.

ABSTRACT

Neuropsychiatric symptoms are frequently associated to renal dysfunction and may compromise negatively the clinical course as well as the quality of life, and the functional status of the patients. The neuropsychiatric disorders associated with renal disease may present various forms according to the natural history of the disease, and remain underdiagnosed and undertreated. There are few data in the literature regarding the treatment of these patients, and a lot of controversies still exist. The objective of this paper is to describe the most frequent neuropsychiatric disorders in patients with renal diseases.

Keywords: acute kidney injury; anxiety; depression; kidney diseases.

INTRODUÇÃO

Os quadros psiquiátricos associados à doença renal tomam formas diversas, de acordo com a história natural da doença. Classicamente, a uremia é citada como causa de *delirium*.¹ Sintomas como sonolência e agitação psicomotora podem fazer parte da descrição do quadro clínico da injúria renal aguda (IRA).² O uso de medicações também precisa ser lembrado como causa potencial de alterações psiquiátricas; os corticosteroides e a ciclosporina, usados como terapêutica para diversas glomerulopatias e no pós-transplante renal, estão associados à depressão, mania e sintomas psicóticos.³

Como todas as doenças crônicas, a doença renal crônica (DRC) tem o potencial de limitar a capacidade funcional, produtividade e a qualidade de vida das pessoas por ela afetadas.⁴ Há uma elevada

prevalência de transtornos psiquiátricos associados à DRC. Kimmel *et al.*⁵ mostraram que pacientes com DRC apresentam índices de hospitalização devido a quadros psiquiátricos (especialmente por depressão, demência e abuso de drogas) de 1,5 a 3 vezes maior do que aqueles com outras doenças crônicas. Entretanto, eles ainda são subdiagnosticados e subtratados.⁶

Neste artigo, abordaremos algumas das alterações neuropsiquiátricas mais frequentemente associadas às doenças renais.

TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS A DOENÇAS RENAIS**DELIRIUM**

O *delirium* é um transtorno comportamental agudo, causado pelo comprometimento da atividade cerebral, com alterações das funções cognitivas, geralmente secundário a distúrbios sistêmicos.⁷

As principais características de *delirium* são: início abrupto do quadro, rebaixamento do nível de consciência, alterações atencionais, desorientação temporal/espacial, pensamento desorganizado e flutuação dos sintomas ao longo do dia. Além disso, podem ocorrer agitação, delírios, alucinações visuais e alterações do humor. O eletroencefalograma geralmente se altera dentro das primeiras 48 horas de início da disfunção renal e as anormalidades podem persistir por até 3 semanas, mesmo após a diálise.⁴

Há inúmeros fatores predisponentes para o *delirium* nas doenças renais. As causas de *delirium* podem ser comuns a outros pacientes, como febre, instabilidade hemodinâmica, polifarmácia, hipo/hipernatremia, distúrbios ácido-básicos, hipercalcemia, hiper/hipoglicemia, anemia e deficiências vitamínicas (tiamina e cianocobalamina).³ Porém, em pacientes com falência renal, algumas causas específicas devem ser consideradas, como a uremia, toxicidade por alumínio, hematomas subdurais (associados à anticoagulação ou disfunção plaquetária) e síndrome de desequilíbrio pós-diálise.⁸

A síndrome de desequilíbrio pós-diálise é causada pela correção abrupta da azotemia e consequente alteração do pH e pressão osmótica, provocando um gradiente entre o sistema nervoso central e o plasma, e ocasionando edema cerebral. Pode se instalar de 3-4 horas após o início da diálise com a duração de até 8-48 horas após o término da mesma. É um quadro transitório, caracterizado por cefaleia, náuseas, câimbras, *delirium*, crises epiléticas e coma.⁴

Em todos os casos, a detecção precoce do *delirium* é imprescindível e a abordagem terapêutica deverá ser individualizada.⁹ O primeiro passo na abordagem do *delirium* é a prevenção, o que pode ser feito identificando-se e tratando os fatores precipitantes e com mobilização precoce do paciente. Não há evidências em favor do uso de fármacos para a prevenção de *delirium*.

Estratégias não farmacológicas são medidas de primeira linha no tratamento, tais como técnicas de facilitação do sono, reorientação constante, correção de privação sensorial e abordagem da dor. É prática comum usar antipsicóticos para tratar o *delirium* tanto no hospital geral quanto em unidades de cuidados intensivos. Entretanto, as evidências científicas sobre o tratamento farmacológico do *delirium* são bastante limitadas e nenhum medicamento está aprovado para esse uso.¹⁰ Apesar de os modelos fisiopatológicos do *delirium* envolverem principalmente uma desregulação

da neurotransmissão colinérgica, os anticolinesterásicos também não são recomendados. Em 2010, um ensaio clínico com uma droga anticolinesterásica no *delirium* foi interrompido em virtude da ausência de benefício e possível dano, com tendência para maior mortalidade no grupo sob tratamento.¹¹

ENCEFALOPATIA URÊMICA

O termo uremia foi utilizado pela primeira vez em 1840, por Piorry e l'Héritier, para demonstrar a visão de que o quadro clínico da falência renal estaria relacionado a uma toxicidade pela ureia. Atualmente, a uremia é descrita como a síndrome clínica associada à insuficiência renal e acúmulo de compostos nitrogenados; entretanto, ainda não foi implicada nenhuma substância específica.¹² Fatores como distúrbios hormonais, estresse oxidativo, acúmulo de metabólitos (tais como os compostos de guanidina, metabólitos da via da quinurenina), desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios e distúrbio do metabolismo intermediário foram identificados como possíveis contribuintes.¹³ A encefalopatia urêmica é mais grave e progride mais rapidamente em pacientes com uma deterioração aguda da função renal.¹⁴

Além dos sintomas presentes no *delirium*, no caso da encefalopatia urêmica os sintomas podem progredir em um *continuum*, desde uma leve alteração do nível de consciência até o coma profundo. Frequentemente estão associados cefaleia, alterações visuais, tremores, mioclonias multifocais, e crises epiléticas. Os sinais também são flutuantes ao longo de horas ou dias.¹³ Os pacientes podem notar piora cognitiva progressiva ao longo dos dias até o dia da diálise.¹⁵ Todavia, os níveis de azotemia (compostos nitrogenados) apresentam correlação pobre com a disfunção neurológica.¹⁴

A maioria dos sintomas se resolve com a terapia de substituição renal - diálise ou transplante.¹⁶

ALTERAÇÕES COGNITIVAS

Os déficits cognitivos em pacientes com doença renal crônica são comuns, mas ainda pouco reconhecidos. A sua identificação pode ter um impacto positivo na evolução do paciente, principalmente se estes forem secundários à depressão ou ao *delirium*, condições potencialmente tratáveis e que devem entrar como diagnóstico diferencial da disfunção cognitiva.^{17,18} A doença de Alzheimer e, especialmente, a demência vascular são comuns em pacientes com DRC, esta

última devido à alta comorbidade com hipertensão, diabetes e aterosclerose.¹⁹ A presença de demência está associada a maior incapacidade, mortalidade, mais hospitalizações e interrupção da diálise.^{5,17}

Pacientes em diálise por mais de um ano podem apresentar um quadro progressivo de deterioração neurológica, denominado “demência da diálise”, caracterizado por disartria, disfagia e demência global com preservação do nível de consciência, podendo progredir para a morte em cerca de 6-12 meses se não abordada. Sua fisiopatologia mais aceita é a provável toxicidade por sais de alumínio encontrados nos líquidos dialíticos. Após a instituição de medidas de prevenção (suspensão do uso de sais de alumínio nos líquidos de diálise e quelantes de fosfato contendo alumínio), houve significativa redução do número de casos.⁴

TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR, TRANSTORNO DEPRESSIVO RECORRENTE E SUICÍDIO

O transtorno depressivo é o quadro psiquiátrico mais frequentemente descrito em pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT).⁶ Sua prevalência pode chegar a até 100% dos pacientes com doenças renais, variando de acordo com os critérios utilizados e população estudada.¹⁸ No Brasil, em dois estudos com pacientes submetidos à hemodiálise, a prevalência de transtorno depressivo maior foi de 44,8% utilizando-se o Inventário de Depressão de Beck (BDI), e de 7,8% com a versão de 10 itens do *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D).^{19,20}

Em recente meta-análise, os pacientes em diálise apresentavam a maior frequência de depressão e maior risco de hospitalização devido a um transtorno psiquiátrico em comparação com aqueles em tratamento conservador e pós-transplante.^{5,21}

Entre os pacientes em diálise, aqueles submetidos à diálise peritoneal apresentam menor prevalência de sintomas depressivos e ansiosos, de alterações de sono e em comparação com os pacientes em hemodiálise.^{22,23}

Destaca-se que a presença de sintomas depressivos tem o potencial de alterar adversamente a evolução de pacientes com DRCT.²⁴ Isso pode ocorrer por redução da adesão ao tratamento, piora do estado nutricional, alteração da função do sistema imune, e elevação das taxas de mortalidade.^{18,25}

Apesar das altas prevalência e morbidade associadas à depressão, a maioria dos casos permanece subdiagnosticada e subtratada.^{6,15} Há uma

elevada frequência de queixas somáticas associadas ao quadro de DRC que podem mimetizar sintomas depressivos, como fadiga, anorexia, alteração de peso e de sono. Sugere-se que a presença de sintomas não vegetativos (humor deprimido, ideias de suicídio, pessimismo, desesperança, culpa e abulia) seria mais adequada para caracterizar a presença de quadros depressivos.⁴ O uso de instrumentos para rastreio diagnóstico como o BDI e CES-D parece ser benéfico em pacientes com DRC, devido à alta prevalência e morbidade deste quadro.²⁶

Pacientes com DRC têm risco significativamente maior de cometer suicídio do que a população geral, sendo este mais elevado entre pacientes maiores de 75 anos, pacientes que apresentem comorbidade com dependência de álcool ou drogas e hospitalização recente por transtorno psiquiátrico.²⁷

Poucos estudos avaliaram o tratamento de transtornos depressivos em pacientes com DRC. A psicoterapia cognitivo-comportamental tem eficácia descrita em relação à adesão ao tratamento e sintomas depressivos em pacientes com DRC, sendo sugerida como alternativa ou complementação ao tratamento farmacológico.^{15,26} Em relação à farmacoterapia, é importante considerar a presença de interações medicamentosas (especialmente nos pacientes transplantados em uso de imunossupressores) e efeitos colaterais.³ Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina são as drogas atuais de escolha, por seu perfil mais favorável de efeitos colaterais. Por cautela, preconiza-se iniciar o tratamento com uma dose de 30% da habitual, monitorizando-se de forma próxima quanto à resposta e potenciais sinais de toxicidade.^{4,18}

TRANSTORNOS DE ANSIEDADE

A ansiedade é um dos sintomas mais frequentemente diagnosticados em pacientes com doenças crônicas.¹⁵ Todavia, em DRC os trabalhos ainda são escassos em relação à presença de transtornos de ansiedade.

Em uma amostra com 50 pacientes com DRCT em hemodiálise, em 45% destes foi diagnosticado algum transtorno de ansiedade, com manutenção dos sintomas em cerca de 30% deles, quando não tratados, em reavaliação após 16 meses.²⁸ Os pacientes em hemodiálise têm maior frequência de sintomas ansiosos em relação àqueles em diálise peritoneal.²³

No Brasil, um estudo com pacientes com glomerulonefrite familiar e doença renal policística autosômica dominante mostraram escores de ansiedade

mais intensos quando comparados a pacientes com outras doenças crônicas.²⁹ Em outra amostra brasileira com 244 pacientes em hemodiálise, encontrou-se uma frequência de 5,3% de fobia social.³⁰

Quase não há menção ao tratamento de sintomas ansiosos em pacientes com DRC. Portanto, as propostas de tratamento são extrapoladas a partir de pessoas com transtornos ansiosos sem outro problema de saúde. Psicoterapia cognitivo-comportamental e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina estão entre as primeiras escolhas.³¹ Os benzodiazepínicos devem ser evitados e usados apenas em situações agudas e pelo menor tempo possível, visto seu potencial para causar dependência e por se associar com complicações clínicas como *delirium*.³¹ Quando necessário o uso dessas drogas, deve-se dar preferência para aqueles com metabólitos inativos, como o lorazepam e oxazepam. Ressaltamos que esses benzodiazepínicos citados podem apresentar sua meia-vida quadruplicada na DRCT e não são removidos por diálise. Dessa forma, é necessária extrema cautela na utilização dessas medicações em pacientes com DRCT.³²

FADIGA

A fadiga é um dos sintomas mais frequentemente encontrados em pacientes com doenças crônicas, e pode ser encontrada em cerca de 50% dos pacientes adultos e 25% das crianças e adolescentes com DRC.^{33,34} Entre os possíveis fatores relacionados ao desenvolvimento de fadiga, encontram-se endotoxinas circulantes, citocinas inflamatórias e maior estresse oxidativo.³³ A presença de fadiga encontra-se positivamente associada ao diagnóstico de depressão e alterações do sono e piora da qualidade de vida.^{33,34} Além disso, a presença de fadiga mostrou-se um preditor de eventos cardiovasculares, independentemente de outros fatores de risco conhecidos.³⁵ A abordagem da fadiga na DRC incluiu tratamento agressivo da anemia, atividade física e rastreamento e tratamento da depressão.³⁶

CONCLUSÃO

Apesar de maior atenção aos transtornos psiquiátricos em pacientes com doença renal, estes ainda persistem subdiagnosticados e subtratados. Além disso, são escassos na literatura científica estudos sobre o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos nessa população, permanecendo dúvidas quanto à eficácia do tratamento e seu perfil de segurança. O precoce diagnóstico desses quadros é essencial para

a melhora na qualidade de vida destes pacientes e pode influenciar diretamente a evolução da doença renal. Dessa forma, a disponibilidade de uma equipe multiprofissional para o cuidado do paciente com doença renal mostra-se cada vez mais importante.

REFERÊNCIAS

1. Menninger KA. Paranoid psychosis with uremia. *J Nerv Ment Disord* 1924;60:26-34. DOI: <http://dx.doi.org/10.1097/00005053-192407000-00003>
2. Yu L, Santos BFC, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da Associação Médica Brasileira- Sociedade Brasileira de Nefrologia - Insuficiência Renal Aguda 2007 [Acesso 04 de maio de 2013]. Disponível em: www.nefrologiaonline.com.br/Diretrizes/DiretrizesIRAnovo.doc
3. Butler J. Renal disease. In: Lloyd G & Guthrie E, editors. *Handbook of Liaison Psychiatry*. 1st ed. New York: Cambridge University Press; 2007. p.506-26.
4. Wyszynski AA. The patient with kidney disease. In: Wyszynski AA, Wyszynski B, eds. *Manual of Psychiatric Care for the Medically III*. Washington: American Psychiatric Publishing; 2005. p.69-84.
5. Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med* 1998;105:214-21. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343\(98\)00245-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0002-9343(98)00245-9)
6. Finkelstein FO, Finkelstein SH. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1911-3. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/15.12.1911>
7. Wacker P, Nunes PV, Forlenza OV. Delirium: uma perspectiva histórica. *Rev Psiq Clín* 2005;32:97-103. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-60832005000300001>
8. Polycarpou P, Anastassiades E, Antoniadis L. From the heart to the soul. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:945-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfl726>
9. De Sousa A. Psychiatric issues in renal failure and dialysis. *Indian J Nephrol* 2008;18:47-50. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/0971-4065.42337>
10. Devlin JW, Al-Qadheh NS, Skrobik Y. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in critically ill and non-critically ill hospitalised patients: a review of data from prospective, randomised studies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012;26:289-309. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpa.2012.07.005>
11. van Eijk MM, Roes KC, Honing ML, Kuiper MA, Karakus A, van der Jagt M, et al. Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 2010;376:1829-37. PMID: 21056464 DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61855-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61855-7)
12. Wills MR. Uremic toxins, and their effect on intermediary metabolism. *Clin Chem* 1985;31:5-13.
13. Scaini G, Ferreira GK, Streck EL. Mecanismos básicos da encefalopatia urêmica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010;22:206-11. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2010000200016>
14. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;65:810-21. PMID: 9854955 DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp.65.6.810>
15. Cohen LM, Levy NB, Tessier EG, Germain, MJ. Renal Disease. In: Levenson JL, ed. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine*. 1st ed. Washington: American Psychiatric Publishing; 2005 p.483-90.
16. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:1-16. PMID: 15567546 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.07.012>

17. Kurella Tamura M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int* 2011;79:14-22. PMID: 20861818 DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2010.336>
18. Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:1332-42. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03951106>
19. Finger G, Pasqualotto FF, Marcon G, Medeiros GS, Abruzzi-Junior J, May WS. Sintomas depressivos e suas características em pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev AMRIGS* 2011;55:333-8.
20. Santos PR. Depression and quality of life of hemodialysis patients living in a poor region of Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2011;33:332-7.
21. Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int* 2013;84:179-91. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2013.77>
22. Panagopoulou A, Hardalias A, Berati S, Fourtounas C. Psychosocial issues and quality of life in patients on renal replacement therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009;20:212-8.
23. Masoumi M, Naini AE, Aghaghazvini R, Amra B, Gholamrezaei A. Sleep quality in patients on maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Prev Med* 2013;4:165-72.
24. Marciano RC. Transtornos mentais e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doença renal crônica e em seus cuidadores [Dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
25. Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I, et al. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000;57:2093-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.00059.x>
26. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis* 2009;54:424-32. PMID: 19493599 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.03.017>
27. Kurella M, Kimmel PL, Young BS, Chertow GM. Suicide in the United States end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:774-81. DOI: <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2004070550>
28. Cukor D, Coplan J, Brown C, Peterson RA, Kimmel PL. Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1752-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01120308>
29. Barros BP, Nishiura JL, Heilberg IP, Kirsztajn GM. Ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes com glomerulonefrite familiar ou doença renal policística autossômica dominante. *J Bras Nefrol* 2011;33:120-8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1590/S0101-28002011000200002>
30. Junior JAM, Souza CAM, Oliveira IR, Miranda RO. Prevalence of psychiatric disorders in patients in hemodialysis in the state of Bahia. *J Bras Psiquiatr* 2006;55:178-83.
31. Bandelow B, Sher L, Bunevicius R, Hollander E, Kasper S, Zohar J, et al.; WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012;16:77-84. DOI: <http://dx.doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>
32. Robinson MJ, Owen JA. Psychopharmacology. In: Levenson JL, ed. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2005. p.903-6.
33. Joshwa B, Khakha DC, Mahajan S. Fatigue and depression and sleep problems among hemodialysis patients in a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2012;23:729-35. DOI: <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.98149>
34. Roumelioti ME, Wentz A, Schneider MF, Gerson AC, Hooper S, Benfield M, et al. Sleep and fatigue symptoms in children and adolescents with CKD: a cross-sectional analysis from the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Am J Kidney Dis* 2010;55:269-80. PMID: 20034719 DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.09.021>
35. Koyama H, Fukuda S, Shoji T, Inaba M, Tsujimoto Y, Tabata T, et al. Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:659-66. DOI: <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.08151109>
36. O'Connor NR, Corcoran AM. End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. *Am Fam Physician* 2012;85:705-10. PMID: 22534347