

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE**

Leopoldo Antônio Pires

Avaliação neuropsicológica, marcadores inflamatórios e de neuroimagem no comprometimento cognitivo em indivíduos com doença renal crônica não dialítica

Juiz de Fora

2022

Leopoldo Antônio Pires

Avaliação neuropsicológica, marcadores inflamatórios e de neuroimagem no comprometimento cognitivo em indivíduos com doença renal crônica não dialítica

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do título de Doutor em Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula

Coorientadora: Profa. Dra. Natália da Silva Fernandes

Juiz de Fora

2022

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Pires, Leopoldo Antônio.

Avaliação neuropsicológica, marcadores inflamatórios e de neuroimagem no comprometimento cognitivo em indivíduos com doença renal crônica não dialítica / Leopoldo Antônio Pires. -- 2022. 222 f. : il.

Orientador: Rogério Baumgratz de Paula

Coorientadora: Natália da Silva Fernandes

Tese (doutorado) - Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Saúde Brasileira, 2022.

1. Comprometimento Cognitivo. 2. Doença Renal Crônica. 3. Inflamação. 4. Imagem por Ressonância Magnética. 5. Testes Neuropsicológicos. I. de Paula, Rogério Baumgratz, orient. II. Fernandes, Natália da Silva, coorient. III. Título.



AVALIAÇÃO DA BANCA EXAMINADORA

Tendo o(a) senhor(a) Presidente declarado aberta a sessão, mediante o prévio exame do referido trabalho por parte de cada membro da Banca, o(a) discente procedeu a apresentação de seu Trabalho de Conclusão de Curso de Pós-graduação *stricto sensu* e foi submetido(a) à arguição pela Banca Examinadora que, em seguida, deliberou sobre o seguinte resultado:

APROVADO (Conceito A)

APROVADO CONDICIONALMENTE (Conceito B), mediante o atendimento das alterações sugeridas pela Banca Examinadora, constantes do campo Observações desta Ata.

REPROVADO (Conceito C), conforme parecer circunstanciado, registrado no campo Observações desta Ata e/ou em documento anexo, elaborado pela Banca Examinadora.

Novo título da Dissertação/Tese (só preencher no caso de mudança de título):

Nenhuma

Observações da Banca Examinadora caso:

- O discente for Aprovado Condicionalmente
- Necessidade de anotações gerais sobre a dissertação/tese e sobre a defesa, as quais a banca julgue pertinentes

Nenhuma

Nada mais havendo a tratar, o(a) senhor(a) Presidente declarou encerrada a sessão de Defesa, sendo presente Ata lavrada e assinada pelos(as) senhores(as) membros da Banca Examinadora e pelo(a) discente, atestando ciência do que nela consta.

INFORMAÇÕES

- Para fazer jus ao título de mestre(a)/doutor(a), a versão final da dissertação/tese, considerada Aprovada, devidamente conferida pela Secretaria do Programa de Pós-graduação, deverá ser tramitada para a PROPP, em Processo de Homologação de Dissertação/Tese, dentro do prazo de 90 dias a partir da data da defesa. Após a entrega dos dois exemplares definitivos, o processo deverá receber homologação e, então, ser encaminhado à CDARA.
- Esta Ata de Defesa é um documento padronizado pela Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa. Observações excepcionais feitas pela Banca Examinadora poderão ser registradas no campo disponível acima ou em documento anexo, desde que assinadas pelo(a) Presidente(a).
- Esta Ata de Defesa somente poderá ser utilizada como comprovante de titulação se apresentada junto à Certidão da Coordenadoria de Assuntos e Registros Acadêmicos da UFJF (CDARA) atestando que o processo de confecção e registro do diploma está em andamento.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Rogério Baumgratz de Paula - Orientador
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Natália Maria da Silva Fernandes - Coorientadora
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Márcia Regina Gianotti Franco
Universidade Federal de Juiz de Fora

Profa. Dra. Danielle Guedes Andrade Ezequiel
Universidade Federal de Juiz de Fora

Prof. Dr. Gilmar Fernandes do Prado
Universidade Federal de São Paulo

Prof. Dr. Sandro Luiz de Andrade Matas
Universidade Federal de São Paulo

Leopoldo Antônio Pires - Discente

Juiz de Fora, 13 / 01 / 2022.



Documento assinado eletronicamente por **Rogério Baumgratz de Paula, Professor(a)**, em 13/01/2022, às 12:48, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Natalia Maria da Silva Fernandes, Professor(a)**, em 13/01/2022, às 12:49, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Sandro Luiz de Andrade Matas, Usuário Externo**, em 13/01/2022, às 13:11, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Marcia Regina Gianotti Franco, Professor(a)**, em 13/01/2022, às 13:29, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Danielle Guedes Andrade Ezequiel, Professor(a)**, em 13/01/2022, às 14:25, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gilmar Fernandes do Prado, Usuário Externo**, em 13/01/2022, às 21:36, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Leopoldo Antonio Pires, Professor(a)**, em 14/01/2022, às 09:28, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf (www2.ufjf.br/SEI) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **0644169** e o código CRC **35ECD383**.

Esta tese é dedicada a:

DEUS pelo Universo (Spinoza).

Meus pais Antônio e Terezinha, e meus irmãos Geuler, Anderson e Rossana, pela minha existência e formação.

Minha esposa Ana Laura, pelo apoio, estímulo, tolerância e, sobretudo, por me mostrar o verdadeiro amor, sou um privilegiado...

Meus filhos Raphael, Mariana e Victória, minhas verdadeiras obras primas, presentes de DEUS, razões da minha vida e a fonte da minha eterna esperança de um mundo melhor.

AGRADECIMENTOS

Às parceiras de concepção, construção e execução da Coorte NEFROCOG, Marilise A. Paraízo e Ana Laura Maciel Almeida, sem as quais este projeto não seria possível.

Ao meu orientador, compadre e amigo Doutor Rogério Baumgratz de Paula, não existem palavras que transmitam toda a minha gratidão. Convivemos juntos desde muito jovens, dividimos períodos de extrema dificuldade e muitas esperanças e agora dividimos vitórias. Gratidão e amizade eternas!

À minha coorientadora, Doutora Natália Maria da Silva Fernandes que conseguiu reunir em uma única pessoa um enorme conhecimento, amizade, respeito e, sobretudo, uma imensa humildade. Você tem valor imensurável, verdadeiro exemplo de vida e de postura frente às pessoas, à Medicina e aos valores humanitários. O mundo seria muito melhor se existissem mais pessoas como você!

Ao amigo Januário, sempre presente, mesmo distante, um verdadeiro “irmão” mais velho, anjo da guarda, que apesar de não ser visto está sempre por perto. Jeito simples, fala mansa e seu caráter inabalável não negam sua origem!

Às professoras Mônica Barros Costa e Danielle Ezequiel, endocrinologistas componentes do grupo de pesquisa coordenado pelo Dr. Rogério Baumgratz de Paula, pelas inestimáveis colaborações e críticas no nascer deste projeto.

Ao Dr. Gláucio Mendes Franco, eterno mestre na vida, na Medicina e em especial, na Neurologia. Sua vocação na arte de ensinar e pensar o mundo o tornam eterna referência!

Aos amigos da sempre Escola Paulista de Medicina, nossa querida “EPM” hoje UNIFESP, em especial a “Turma do PS da Neuro”. Aprender e conviver com vocês tornou esse período um dos melhores e mais especiais da minha vida... “dinossauros do PS”.

Ao Professor José Otávio do Amaral Correa, pela preciosa ajuda, armazenamento das amostras, orientações e confecção dos exames laboratoriais, especialmente das interleucinas, nos laboratórios da Faculdade de Farmácia e do HU da UFJF, e também à bioquímica (e também “prima”) Débora dos Santos Dias, guardiã, colaboradora e participante incansável deste projeto no laboratório da HU-UFJF.

Aos amigos, colegas e residentes do Serviço de Neurologia, da Famed e da UFJF.

Ao Dr. Dimas Augusto de Carvalho Araújo e ao Dr. Sérgio Paulo dos Santos Pinto, respectivamente diretor e diretor clínico do então HU-UFJF e ao Setor de Imagem e seus funcionários, pela permissão e realização dos exames de Ressonância Magnética.

Ao Dr. Helder de Castro Marques, grande amigo e eminente neurorradiologista, pelos laudos, orientações e discussões dos exames de Ressonância Magnética do encéfalo.

Ao amigo Neimar da Silva Fernandes, sua visão e trabalho com a estatística mostrou toda a beleza deste estudo, você é genial e me impressiona sua visão da matemática, e também à Laura Fernandes Machado a nossa “Laurinha” que pacientemente ajudou na confecção das enormes tabelas desse estudo.

À querida “dona TINA”, minha estimada sogra e minha segunda mãe, por estar sempre presente e nos dando apoio nos momentos mais difíceis. A “avó preferida” da minha filha Victória.

À Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN) e a seu diretor Dr. Marcus Gomes Bastos, pelo apoio a este projeto desde sua concepção até a sua finalização.

Ao Núcleo Interdisciplinar de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN), por prover a oportunidade de cursar o doutorado e também pela excelente qualidade de seus profissionais e dos seus alunos que possibilitaram um aprendizado constante durante todo o tempo de convívio.

Ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da UFJF, pela oportunidade, convivência e aprendizado que nos permitiu de forma bastante proveitosa a execução e conclusão deste projeto.

Ao programa Proquali da UFJF, pelo apoio em parte deste percurso.

À Capes/CNPq, pelo apoio à nossa instituição.

Todo caminho da gente é resvaloso. Mas também, cair não prejudica demais - a gente levanta, a gente sobe, a gente volta! O correr da vida embrulha tudo; a vida é assim: esquenta e esfria, aperta e daí afrouxa, sossega e depois desinquieta. O que ela quer da gente é coragem (ROSA, 2005).

RESUMO

O comprometimento cognitivo (CC) consiste no declínio de um ou mais domínios cognitivos. Existem fatores fisiopatológicos comuns entre a doença renal crônica (DRC) e o CC. O objetivo deste estudo foi comparar os resultados da avaliação neuropsicológica com achados de marcadores inflamatórios e de ressonância magnética (RM) do encéfalo em pacientes com DRC. Trata-se de um estudo transversal em pacientes com DRC não dialíticos nas categorias 1 a 5 em uma clínica de atenção secundária, de 2013 a 2014. O projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa. Foram feitas anamnese estruturada, aplicação de questionários clínicos de depressão, triagem neuropsicológica ampla e questionário de funcionalidade de Pfeffer. Os dados sociodemográficos e clínicos foram coletados em prontuários médicos. Os dados laboratoriais foram coletados incluindo a dosagem de IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α e PCR-us. As imagens de RM do cérebro foram realizadas em aparelho de alto campo de 1,5 Teslas, sem uso de contraste paramagnético. As escalas de Fazekas foram usadas para quantificar as lesões da substância branca, a escala MTA para quantificar o envolvimento do hipocampo, a escala ACG para atrofia cortical global. Foram convidados 111 pacientes, oitenta concluíram a avaliação neuropsicológica e 56 pacientes realizaram a RM e as demais etapas do estudo. A média de idade foi de $56,3 \pm 8,3$ anos, 55,4% homens, 51,8% apresentavam MoCA alterado. Comparando aqueles com MoCA alterado vs. normal, observou-se que houve menor escolaridade ($p = 0,04$), maior uso de diuréticos ($p = 0,04$) e AAS ($p = 0,002$); além de níveis mais elevados de IL-6 ($p = 0,02$) e IL-17 ($p = 0,05$) entre aqueles com MoCA alterado. Não houve correlação entre MoCA e TFGc. MoCA correlacionou com IL-6 ($R -0,201$, $p = 0,04$). Houve uma correlação entre TFGc (IL-4 [$R -0,467$, $p = 0,005$]; IL-6 [$R -0,652$, $p < 0,001$]; IL-17 [$R -0,554$, $p = 0,001$]), TNF- α ($R -0,684$, $p < 0,001$). Não houve correlação entre os achados na RM e TFGc ou MoCA. Em um modelo de regressão linear, as variáveis IL-17 e IL-6 foram preditores independentes de menores valores de MoCA (IC -0,031 a -0,002, $p = 0,002$; IC -0,012 a -0,001, $p = 0,002$). Os demais testes neuropsicológicos apresentaram diferenças e associações com os dados sociodemográficos, laboratoriais e de imagem, não tendo sido determinado um padrão único de relações. Concluiu-se que a prevalência de alterações no MoCA nesta população foi de 51,8%, o TFGc foi correlacionado com a inflamação, o MoCA

foi negativamente correlacionado com o IL-6. Não houve associação entre os achados de RM e TFG_e ou variáveis inflamatórias, e, ao contrário das IL-17 e IL-6, a TFG_e não foi um preditor dos valores de MoCA.

Palavras-chave: Comprometimento Cognitivo. Doença Renal Crônica. Inflamação. Imagem por Ressonância Magnética. Testes Neuropsicológicos.

ABSTRACT

Cognitive impairment (CI) is the decline of one or more cognitive domains. There are pathophysiological factors common between chronic kidney disease (CKD) and CI. The aim of this study was to compare the results of neuropsychological assessment with findings of inflammatory markers and brain magnetic resonance (MRI) in patients with CKD. This is a cross-sectional study in patients with CKD not on dialysis in categories 1 to 5 in a secondary care clinic, from 2013 to 2014. The project was approved by the Research Ethics Committee. Structured anamnesis, application of clinical depression questionnaires, comprehensive neuropsychological screening and Pfeffer's functionality questionnaire were performed. Sociodemographic and clinical data were collected from medical records. Laboratory data were collected including the dosage of IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α and us-CRP. Brain MRI images were performed in a 1.5 Teslas high-field device, without the use of paramagnetic contrast. The Fazekas scale was used to quantify white matter lesions, the MTA scale to quantify hippocampal involvement, the ACG scale for global cortical atrophy. A total of 111 patients were invited, eighty completed the neuropsychological assessment and 56 patients underwent MRI and the other stages of the study. Mean age was 56.3 ± 8.3 years, 55.4% men, 51.8% had altered MoCA. Comparing those with changed MoCA vs. normal, it was observed that there was less education ($p = 0.04$), greater use of diuretics ($p = 0.04$) and aspirin ($p = 0.002$); in addition to higher levels of IL-6 ($p = 0.02$) and IL-17 ($p = 0.05$) among those with altered MoCA. There was no correlation between MoCA and eGFR. MoCA correlated with IL-6 ($R -0.201$, $p = 0.04$). There was a correlation between eGFR (IL-4 [$R -0.467$, $p = 0.005$]; IL-6 [$R -0.652$, $p < 0.001$]; IL-17 [$R -0.554$, $p = 0.001$]), TNF- α ($R -0.684$, $p < 0.001$). In a linear regression model, the variables IL-17 and IL-6 were independent predictors of lower MoCA values (CI -0.031 to -0.002 , $p = 0.002$; CI -0.012 to -0.001 , $p = 0.002$). The other neuropsychological tests showed differences and associations with sociodemographic, laboratory and imaging data, with no single pattern of relationships having been determined. It was concluded that the prevalence of changes in MoCA in this population was 51.8%, eGFR was correlated with inflammation, MoCA was negatively correlated with IL-6. There was no association between MRI findings and eGFR or inflammatory variables, and unlike IL-17 and IL-6, eGFR was not a predictor of MoCA values.

Keywords: Cognitive Impairment. Chronic Kidney Disease. Inflammation. Magnetic Resonance Imaging. Neuropsychological Tests.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	- Neurotoxinas urêmicas e neurotrofinas renais.....	37
Figura 2	- Descrição dados sociodemográficos e clínicos da amostra.....	49
Figura 3	- Prevalência padronizada por idade para DA e outras demências por 100.000 habitantes por localização para ambos os sexos.....	52
Quadro 1	- Principais causas de demências.....	55
Quadro 2	- Diagnóstico diferencial entre EDM e DA.....	55
Quadro 3	- Critérios diagnósticos para a depressão vascular.....	56
Gráfico 1	- Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano (2001-2020).....	61
Gráfico 2	- Distribuição percentual de pacientes em DP conforme faixa etária.....	61
Gráfico 3	Diagnóstico de base dos pacientes.....	62
Gráfico 4	- Taxa de mortalidade anual de pacientes em DP (2016-2020).....	62
Quadro 4	- Estadiamento da DRC de acordo com TFGe e albuminúria.....	64
Quadro 5	- Prognóstico de DRC por TFG e categoria de albuminúria.....	65
Figura 4	- Fluxograma para avaliação da DRC.....	70
Figura 5	- Mecanismos propostos para lesões na DRC.....	78
Figura 6	- Fluxograma do estudo – etapas seguidas na coleta de dados.....	85
Figura 7	- Escala de Fazekas.....	91
Figura 8	- Escala MTA.....	92
Figura 9	- Escala ACG.....	93
Gráfico 5	- Boxplot da TFGe pela fórmula CKD-EPI vs MoCA alterado e normal.....	103
Gráfico 6	- Boxplot das variáveis laboratoriais inflamatórias vs MoCA alterado e normal.....	104
Gráfico 7	- Gráfico de dispersão entre TFGe (CKD-EPI) e IL-4, IL-16, IL-17 e TNF- α	117

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Neurotoxinas urêmicas e neurotrofinas renais.....	67
Tabela 2	- Descrição dados sociodemográficos e clínicos da amostra.....	95
Tabela 3	- Descrição dados laboratoriais da amostra.....	97
Tabela 4	- Descrição dados laboratoriais inflamatórios da amostra.....	98
Tabela 5	- Descrição das escalas Fazekas, MTA e ACG da amostra.....	98
Tabela 6	- Descrição da avaliação neuropsicológica da amostra.....	99
Tabela 7	- Comparação entre variáveis sociodemográficas e clínicas em pacientes com MoCA alterado vs normal.....	100
Tabela 8	- Comparação entre variáveis laboratoriais em pacientes com MoCA alterado vs normal.....	102
Tabela 9	- Comparação entre variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com MoCA alterado vs normal.....	103
Tabela 10	- Comparação entre as escalas Fazekas, MTA, ACG em pacientes com MoCA alterado vs normal.....	104
Tabela 11	- Comparação variáveis sociodemográficas e clínicas em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados.....	107
Tabela 12	- Comparação variáveis laboratoriais em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados.....	108
Tabela 13	- Comparação entre as variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados.....	110
Tabela 14	- Comparação entre as escalas Fazekas, MTA e ACG em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados.....	111
Tabela 15	- Correlação entre TFGe e variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com DM vs não DM.....	111
Tabela 16	- Correlação entre MoCA e variáveis laboratoriais.....	112
Tabela 17	- Correlação entre MoCA e variáveis laboratoriais inflamatórias.....	113
Tabela 18	- Correlação entre testes neuropsicológicos e variáveis laboratoriais.....	114
Tabela 19	- Correlação entre variáveis laboratoriais inflamatórias e testes neuropsicológico.....	116

Tabela 20 - Correlação entre TFGe e variáveis laboratoriais inflamatórias.....	116
Tabela 21 - Regressão Linear (variável dependente MoCA), ajustada para idade, sexo, TFGe e nos modelos 1, 2, 3 e 4 para IL-17, IL-4, IL-6 e TFN- α	118

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg/mL	Micrograma por mililitro
a.C	Antes de Cristo
AAS	Ácido acetilsalicílico
ABTS	Cromógeno 2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)
ACG	Atrofia cortical global
AIDS	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
AIT	Ataque isquêmico Transitório
AIVID	Atividades instrumentais de vida diária
AL	América Latina
ALT	Alanina amino transferase
Anti-HBs	Anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B
anti-HCV	Anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite C
APP	Afasia primária progressiva
AST	Aspartato amino transferase
AVC	Acidente vascular cerebral
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BHE	Barreira hematoencefálica
BRA	Bloqueador de receptores da angiotensina
BSA	<i>Bovine serum albumin</i>
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CADASIL	Arteriopatia autossômica dominante cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia
CCL	Comprometimento cognitivo leve
CCV	Comprometimento cognitivo vascular
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CES-D	<i>Centers for Epidemiologic Studies Depression Scale</i>
CFP	Conselho Federal de Psicologia
CG	Cockcroft e Gault
CGA	Categoria de albuminúria
CID-10	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde – 10ª revisão

CKD	<i>Chronic Kidney Disease</i>
CKD-EPI	<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration</i>
CNS	Conselho Nacional de Saúde
CSN	<i>Canadian Stroke Network</i>
DA	Doença de Alzheimer
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Déficit cognitivo
DCL	Demências por corpúsculos de Lewi
DCNT	Doenças crônicas não transmissíveis
DCS	Déficit cognitivo subjetivo
DCV	Doença cardiovascular
DeCS	Descritores em Ciências da Saúde
DFT	Degeneração frontotemporal
DM	Diabetes mellitus
DP	Diálise peritoneal
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
DRC	Doença renal crônica
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais – Quarta Edição
DV	Demência vascular
DVM	Doença vascular microangiopática
DWI	<i>Diffusion-weighted imaging</i>
EDM	Episódio Depressivo Maior ou Estado Depressivo Maior
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
EO	Estresse oxidativo
EUA	Estados Unidos da América
FAB	Bateria de avaliação frontal
FAS	Fluência verbal fonêmica
FG	Filtração glomerular
FLAIR	<i>Fluid-attenuated inversion recovery</i>
FTA-ABS	Anticorpos treponêmicos fluorescentes
g	Gramas
g/24h	Gramas por 24 horas

g/dL	Grama por decilitro
GBD	Global Burden of Diseases
GDS	<i>Geriatric Depression Scale</i>
GRE	<i>Gradient echo</i>
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HBsAg	Antígeno de superfície da Hepatite B
HD	Hemodiálise
HDL	Lipoproteínas de alta densidade
HIV	Vírus da Imunodeficiência Humana
HU	Hospital Universitário
HVE	Hipertrofia ventricular esquerda
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IECA	Inibidor da enzima conversora de angiotensina
IL	Interleucina
IMC	Índice de massa corporal
IMEPEN	Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia
INMETRO	Instituto Nacional de Qualidade e Tecnologia em Metrologia
IRA	Insuficiência Renal Aguda
ISN	<i>International Society of Nephrology</i>
IST	Índice de saturação de transferrina
K/DOQI	<i>Kidney Disease Outcomes Quality Initiative</i>
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcome</i>
L	Litro
LCR	Líquido cefalorraquiano
LDL	Lipoproteínas de baixa densidade
M.I.N.I. Plus	<i>Mini International Neuropsychiatric Interview</i>
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
mEq/L	Miliequivalente por litro
MeSH	<i>Medical Subject Headings</i>
mg/24h	Miligrama por 24 horas

mg/dL	Miligrama por decilitro (mg/dL)
mg/g	Miligrama por grama (mg/g)
mL/min	Mililitro por minuto (mL/min)
mL/min/m ²	Mililitro por minuto por metro quadrado
mL/min/m ² /SC	Mililitro por minuto por metro quadro da superfície corporal
MMSE	<i>Mini Mental State Examination</i>
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MS	Ministério da Saúde
MTA	<i>Medial Temporal lobe Atrophy</i>
mUI/L	Miliunidades internacionais por litro
ng/mL	Nanograma por mililitro
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIEPEN	Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia
NINDS	<i>National Institute of Neurological Disorders and Stroke</i>
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
nm	Nanômetro
nº.	Número
NR	Não reagente
OD	Ordem direta
OI	Ordem inversa
OMS	Organização Mundial da Saúde
ONU	Organização das Nações Unidas
OPAS	Organização Pan-Americana da Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PBS	<i>Phosphate Buffered Saline</i>
PC	Ponto de corte
PCR-us	Proteína C reativa ultrassensível
PET-CT	Tomografia por emissão de pósitrons
Pg/mL	Picograma por mililitro
pmp	Por milhão da população
QV	Qualidade de vida

R	Reagente
RM	Ressonância magnética
RMf	Ressonância magnética funcional
rpm	Rotação por minuto
SATEPSI	Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SBPC/ML	Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial
SM	Salário mínimo
SNC	Sistema nervoso central
STIR	<i>Short tau inversion recovery</i>
SUS	Sistema Único de Saúde
SWI	<i>Susceptibility-weighted imaging</i>
TC	Tomografia computadorizada
TCE	Traumatismo cranioencefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDR	Teste do Relógio
TFG	Taxa de filtração glomerular
TFGe	Taxa de filtração glomerular estimada
TNF- α	Fator de necrose tumoral alfa
TRS	Terapia renal substitutiva
TSH	Hormônio tireoestimulante
TxR	Transplante renal
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UI	Unidades internacionais
VASCOG	Comprometimentos cognitivos vasculares
VDRL	Laboratório de pesquisa de doenças venéreas
vs	<i>Versus</i>
WHO	<i>World Health Organization</i>
X	Vezes

LISTA DE SÍMBOLOS

Ca	Cálcio
p	Fósforo
%	Percentual
>	Maior que
\geq	Maior ou igual
\leq	Menor ou igual
=	Igual
+	Mais
<	Menor que
α	Alfa
®	Marca registrada
-	Menos
°C	Graus Celsius
\pm	Desvio-padrão (mais ou menos)
β	Beta

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	24
2	REVISÃO DA LITERATURA	28
2.1	BREVE HISTÓRICO DA MEDICINA E DA DOENÇA RENAL CRÔNICA	28
2.2	CONTEXTUALIZAÇÃO	36
2.3	COGNIÇÃO, COMPROMETIMENTOS COGNITIVOS E DEMÊNCIAS	42
2.3.1	Declínio cognitivo subjetivo	45
2.3.2	Comprometimento cognitivo leve.....	45
2.3.3	Doença de Alzheimer	46
2.3.4	Demência vascular	47
2.3.5	Demência mista Alzheimer/vascular.....	48
2.3.6	Avaliação cognitiva	50
2.3.7	Imagem e cognição	56
2.4	DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	58
2.4.1	Epidemiologia	58
2.4.2	Definição e estadiamento da doença renal crônica	63
2.4.3	Complicações da doença renal crônica	65
2.4.3.1	<i>Gerais.....</i>	65
2.4.3.2	<i>Toxinas urêmicas</i>	66
2.4.3.3	<i>Doença cardiovascular</i>	68
2.4.3.4	<i>Anemia</i>	68
2.4.3.5	<i>Inflamação</i>	69
2.4.3.6	<i>Distúrbio mineral ósseo</i>	69
2.5	COMPROMETIMENTO COGNITIVO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: SUAS CAUSAS, REPERCUSSÕES E CONSEQUÊNCIAS.....	71
2.6	DISFUNÇÃO COGNITIVA EM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA	78
3	OBJETIVO	79
4	MÉTODOLOGIA	80
4.1	DESENHO DO ESTUDO	80
4.2	SUJEITOS DA PESQUISA E LOCAL DE ESTUDO.....	80
4.3	ASPECTOS ÉTICOS.....	81
4.4	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	81

4.5	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	81
4.6	PROCEDIMENTOS.....	81
4.7	VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS	82
4.8	VARIÁVEIS CLÍNICAS	82
4.9	VARIÁVEIS LABORATORIAIS.....	82
4.10	VARIÁVEIS INFLAMATÓRIAS.....	83
4.10.1	Metodologias utilizadas	83
4.11	AVALIAÇÃO E INSTRUMENTOS DE PESQUISA.....	85
4.11.1	Questionário de atividades de Pfeffer	86
4.11.2	Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. Plus) Brazilian Version 5.0.0	86
4.11.3	Códigos – subtteste do WAIS.....	86
4.11.4	Montreal Cognitive Assessment (MoCA)	87
4.11.5	Teste do relógio (TDR).....	87
4.11.6	Digit span, ordem direta (OD) e ordem inversa (OI) – subtteste do WAIS	88
4.11.7	Fluência verbal fonêmica (FAS)	88
4.11.8	Fluência verbal semântica categoria animais (FV animais)	88
4.11.9	Punho Borda Mão – bateria de avaliação frontal (FAB).....	89
4.12	AVALIAÇÃO POR IMAGEM.....	89
4.12.1	Ressonância magnética do encéfalo.....	89
4.13	ANÁLISE ESTATÍSTICA	94
5	RESULTADOS.....	95
5.1	ANÁLISE DESCRITIVA.....	95
5.2	ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE MoCA ALTERADO VS. NORMAL	99
5.3	ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS ENTRE OUTROS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NORMAIS VS. ALTERADO.....	105
5.4	ANÁLISE DA TFG _e E INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DM VS. NÃO DM.....	111
5.5	CORRELAÇÃO DO MoCA E VARIÁVEIS LABORATORIAIS E INFLAMATÓRIAS.....	111
5.6	CORRELAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS E VARIÁVIS LABORATORIAIS E INFLAMATÓRIAS.....	113
5.7	CORRELAÇÃO DA TFG _e E INFLAMAÇÃO.....	116

5.8	ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR.....	117
6	DISCUSSÃO	119
6.1	PARTE 1	119
6.2	PARTE 2	119
6.2.1	Análise descritiva	119
6.2.2	Demais testes neuropsicológicos.....	120
7	CONCLUSÃO	123
	REFERÊNCIAS	124
	APÊNDICE A – Artigo publicado - Rev Neurociên. 2021;29:1-31.....	145
	APÊNDICE B – Artigo em avaliação - Braz J Nephrol (2021-0194).....	176
	APÊNDICE C - Questionário de atividades de Pfeffer	209
	APÊNDICE D - Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. Plus) Brazilian Version 5.0.0	210
	APÊNDICE E - Montreal Cognitive Assessment (MoCA).....	215
	APÊNDICE F - Fluência verbal fonêmica (FAS).....	216
	APÊNDICE G - Fluência verbal semântica categoria animais (FV animais).....	217
	APÊNDICE H - Punho Borda Mão - Bateria de Avaliação Frontal (BAF)	218
	ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.....	219
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	222

1 INTRODUÇÃO

A doença renal crônica (DRC) é um problema grave de saúde pública mundial que vem se agravando exponencialmente devido ao envelhecimento das populações associado à explosão de casos de diabetes mellitus (DM) e de hipertensão arterial sistêmica (HAS), duas das principais causas etiológicas de DRC (BREGMAN, 2006; SILVA et al., 2020). A DRC tem uma evolução insidiosa e assintomática ou oligossintomática evoluindo até as fases avançadas da doença quando, na maioria das vezes, o diagnóstico é realizado. A falência renal, as doenças cardiovasculares (DCV) e a morte prematura, são complicações frequentes da DRC que podem ser prevenidas ou postergadas se diagnosticadas e tratadas precocemente. O mesmo pode ser dito em relação às alterações neurológicas e cognitivas decorrentes das alterações renais (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; TONELLI; RIELLA, 2014).

A consequência do subdiagnóstico e de tratamentos inadequados da DRC e de suas complicações geram grande impacto e elevado custo para os sistemas de saúde (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). Estas situações ocorrem a nível mundial, com maior impacto nos países de baixa e média rendas onde essas deficiências são mais evidentes e os sistemas de saúde mais precários (SILVA et al., 2020). A publicação, em 2002, do *Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)* inaugura as iniciativas de padronização, de classificação e de estratificação da DRC, assim como demonstra a grande preocupação com a detecção precoce, estabelecendo critérios diagnósticos e condutas frente à DRC a nível mundial (PATEL; KIMMEL; SINGH, 2002). O comprometimento progressivo das funções renais leva a desequilíbrio da homeostase refletindo em sintomas em praticamente todos os outros órgãos do corpo (BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010). Essas manifestações clínicas denominadas de uremia podem ser gerais ou relacionadas a órgãos específicos, variando de paciente para paciente. São elas: alterações relacionadas aos rins como noctúria, hematúria e oligoanúria; cardiovasculares como a HAS, insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e arritmia; gastrointestinais como anorexia, náuseas, vômitos e hemorragias; endocrinológicas e hormonais, como infertilidade, amenorreia, impotência, e dermatológicas como prurido, palidez e equimoses (BREGMAN, 2007; EKNOYAN, 2017; OLSEN; BASSETT, 1951).

Nos pacientes com DRC há maior prevalência de comprometimentos neurológicos e de disfunções autonômicas tais como encefalopatia, distúrbios do sono, tremores, polineuropatia ou mononeuropatia periférica, síndrome das pernas inquietas, disfunção erétil, perda da libido e depressão quando comparados com a população geral (BROUNS; DE DEYN, 2004; DE DEYN et al., 2009). Há indícios de que o declínio cognitivo já seja detectável em estágios iniciais da DRC e que se acentue com o agravamento da doença. Kurella et al. (2004, 2005) descreveram uma prevalência 1,32 vezes maior dessa alteração neurológica em pacientes com ritmo de filtração glomerular (FG) entre 45 e 59 mL/min e de 2,43 vezes maior em pacientes com ritmo inferior a 45 mL/min (KURELLA et al., 2004; KURELLA TAMURA et al., 2008). As alterações cognitivas, mesmo leves, interferem negativamente na capacidade de autocuidado e na aderência ao tratamento. A presença de demência agrava muitíssimo esse quadro elevando o risco de não aderência aos tratamentos prescritos à diálise e aos transplantes assim como aumenta o risco de hospitalização e de morte, sobrecarrega os cuidadores, a família e os profissionais de saúde multiplicando os custos já elevados dos cuidados com o paciente (KURELLA TAMURA; YAFFE, 2011).

As etiologias das alterações neurológicas do paciente renal permanecem em discussão, se são decorrentes da própria doença renal e/ou de suas comorbidades cardiovasculares. Diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), hipoalbuminemia, proteinúria, atividade do sistema renina angiotensina, sobrecarga do volume extracelular, alterações no metabolismo de Cálcio (Ca) e Fósforo (P), dislipidemia com perfil lipídico trombogênico, acúmulo de remanescentes de lipoproteína (partículas altamente aterogênicas), anemia, desnutrição, reação inflamatória sistêmica, estresse oxidativo (EO), homocisteína elevada e toxinas urêmicas, são alterações metabólicas e hemodinâmicas que colocam o paciente renal no *status* de alto risco para eventos vasculares cerebrais, além de eventos cardíacos e coronarianos (BATISTA; RODRIGUES, 2004; CANZIANI, 2004; BREGMAN, 2006).

A associação da DRC com HAS e DM acentua essa tendência. Diferente de outros países onde a DM é a maior causa de DRC, no Brasil a HAS assume essa condição. A HAS também pode ocorrer como consequência de DRC e, quando persistente, resulta em alterações nos pequenos vasos cerebrais, infartos lacunares e lesões isquêmicas na substância branca podendo provocar a interrupção dos

circuitos neuronais entre o córtex cerebral e as estruturas subcorticais, conhecida no passado como “doença de Binswanger ou leucoencefalopatia isquêmica subcortical”, atualmente denominada de doença vascular microangiopática (DVM) ou leucoaraiose nos exames de imagem. Tais lesões podem ser difusas e/ou focais e são observáveis nos exames de neuroimagem (tomografia computadorizada [TC] e ressonância magnética [RM]). A RM encefálica mostra-se mais vantajosa por apresentar maior sensibilidade na detecção dessas alterações quando comparada à TC do crânio para diagnosticar local, distribuição e extensão das lesões no sistema nervoso. As lesões na substância branca subcortical estão associadas ao pior desempenho em testes cognitivos que avaliam as funções executivas quando de predomínio frontal, podendo ocorrer outros sinais e sintomas dependendo da região em que a substância branca foi comprometida (leucoaraiose) em consequência da HAS com ou sem DRC (RASTOGI; WEISSERT; BHASKAR, 2021; VIGGIANO et al., 2020; ZERNA et al., 2018).

Em estudo realizado recentemente na Etiópia, Gela et al. (2021) descrevem prevalência de 49,1% de comprometimento cognitivo leve (CCL) em pacientes com DRC quando comparados a 28,4% no grupo controle. Resultados semelhantes foram encontrados na Índia (53,8%) por Viji, Sreejith e Sreelatha (2017) e na Nigéria (51,9%) por Williams et al. (2013), porém resultado discrepante foi observado na China por Wang et al. (2016), com 75,2% de CCL, provavelmente por ter sido realizado em população com maior faixa etária. Dessa forma, o diagnóstico preciso apontando a presença e o grau do déficit cognitivo (DC) possibilita intervenções e orientações adequadas que venham a melhorar a qualidade do tratamento e também a qualidade de vida (QV) do paciente portador de DRC e/ou de seus cuidadores, a despeito da pouca eficácia do atual tratamento medicamentoso para o manejo do DC e da demência (KURELLA TAMURA; YAFFE, 2011).

Este estudo justifica-se pela fisiopatologia das alterações cognitivas na DRC permanecer em discussão. Apesar de frequentemente serem atribuídas às lesões de natureza vascular que predominam na substância branca encefálica, há vários relatos de alterações cognitivas, mesmo na ausência destas alterações nas imagens de RM do encéfalo. A participação do processo inflamatório crônico associado à retenção de toxinas urêmicas na DRC podem comprometer funcionalmente o desempenho da cognição. Assim, a hipótese que se levanta é a de que, inicialmente,

o CCL na DRC é de natureza funcional e precede o achado de lesões nos exames de imagens de RM do encéfalo.

Frente ao exposto, este estudo centra-se em comparar os resultados da avaliação neuropsicológica com achados de exames de imagens de ressonância magnética do encéfalo e de marcadores inflamatórios em pacientes com doença renal crônica, estágios 1 a 5 em tratamento conservador (não dialítico).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 BREVE HISTÓRICO DA MEDICINA E DA DOENÇA RENAL CRÔNICA

“O homem nasceu para aprender, apreender tanto quanto a vida lhe permita” (ROSA, 2005).

A história da Medicina está intrinsecamente ligada à história da humanidade. Faz parte de “ser humano” o sentimento de cuidar daqueles doentes e fracos, de aliviar sofrimentos e, sobretudo, preservar a vida. Assim as evidências históricas dessas práticas precedem a criação da escrita e fazem nascer a arte da medicina.

As doenças eram intimamente relacionadas a punições de deuses, bruxarias, possessões e a todo tipo de credices. Os tratamentos, baseados em cultos, cerimônias e rituais, exercidos por místicos, sacerdotes e feiticeiros eram praticados em locais místicos e mágicos e posteriormente, em templos. Na Grécia antiga, esses foram construídos em homenagem a deuses que exerciam essa arte como Apolo, Esculápio e Panaceia.

Coube a **Hipócrates (460 a 370 a.C.)**, a separação do místico do natural ou biológico, a caracterização das doenças e de suas “causas” de origem “não divinas ou mágicas” e a proposição de tratamentos baseados principalmente na natureza (*vis medicatrix naturae*, que significa “o poder curativo da natureza”). Atribuiu funções a alguns órgãos, entre os quais o cérebro e o coração, identificando no cérebro o local da consciência, das emoções e também a origem das epilepsias, atribuídas ao acúmulo de muco ou à fleuma um dos quatro “humores” que acreditavam existir. **Platão (427-347 a.C.)** apoiou a ideia de Hipócrates referente ao cérebro, mas **Aristóteles (384-322 a.C.)**, seu discípulo, atribuiu ao coração, a origem das emoções. Coube a **Galeno (129-210 a.C.)**, a sedimentação da “teoria dos humores” e aos temperamentos que desses resultavam, sendo que as doenças advinham do desequilíbrio desses. Esse “pensamento” perdurou até o século XVIII (BYNUM, 2011). Paralelamente esses conhecimentos, também evoluíam em países como a China, a Índia e notoriamente no Oriente Médio, destacando-se **Avicena (980 -1037)** entre os médicos dessa origem, com ideias e práticas dissonantes das do ocidente.

A transferência da capital do outrora poderoso Império Romano, Roma (no ocidente) para Constantinopla (atual Istambul, na Turquia) e a adoção do cristianismo, como sua religião oficial, tornam-se fatos históricos de extrema importância que tangenciam novos tempos e trazem-nos os conhecimentos advindos daquela parte do mundo, antes desconhecidos. Os limites impostos à expansão da ciência pela religião cristã inicialmente, e posteriormente, com a expansão do Império Otomano, a islâmica, moldam a trajetória da evolução das ciências como um todo, e da medicina em particular. Durante esse período pode-se citar nomes como o de Paracelso, (**Philippus Aureolus Theophrastus Bombastus von Hohenheim, 1493-1541**) praticante de alquimia e precursor do uso de substâncias químicas no tratamento de doenças, como o uso do mercúrio no tratamento da sífilis, verdadeiro flagelo naquela ocasião. Também é desse período, a introdução da anatomia como ciência médica por **Andreas Vesalius (1514-1564)**, com a publicação da famosa obra "**De humani corporis fabrica**" e décadas mais tarde **William Harvey (1578-1657)** descreve a circulação em 1628, em um livro intitulado "**De motu cordis**" ("Do movimento do coração").

A lacuna faltante para concluir a circulação foi descrita por **Marcello Malpighi (1628-1694)**, que, com o uso do microscópio, descreveu em vários órgãos o sistema de vênulas e capilares completando assim a circulação. Malpighi descreve também o glomérulo renal que ele denomina de "corpúsculo renal" e a circulação pulmonar. Mas é com **René Descartes (1596-1650)**, com seu dualismo, que a ciência transforma seu "modus operandi", com grandes repercussões no conceito de corpo e da alma, e no que seria denominado raciocínio cartesiano, com repercussões até os dias atuais.

Nesse contexto de dualidade, coube a **Philippe Pinel (1745-1826)** que em 1801 publicou o "**Tratado médico-filosófico sobre a alienação ou a mania**", (1847) no qual descreveu o que seria uma nova especialidade médica que viria a se chamar Psiquiatria, a descrição da representante das doenças psíquicas e à **Aloysius (Alois) Alzheimer (1864-1915)**, psiquiatra e neuropatologista alemão, que descreveu em 1907 a doença degenerativa do sistema nervoso central que viria a ter o seu nome, a descrição da representante das doenças do corpo.

Emil Kraepelin (1856-1926), psiquiatra alemão, considerado o criador da moderna psiquiatria, já defendia que as doenças psiquiátricas são principalmente causadas por desordens genéticas e biológicas questionando assim a origem

apenas psíquicas das mesmas. Descreveu as formas básicas das enfermidades “psíquicas”: psicose maníaco-depressiva e demência precoce e promoveu a distinção entre demência senil e paralisia geral progressiva. Em julho de 1910, convencido que estava diante de uma nova doença, introduziu o epônimo “doença de Alzheimer”, na oitava edição do seu tratado de psiquiatria lançado naquele ano. Coube a **Sigmund Freud (1856-1939)**, médico neurologista e discípulo de Jean Martin Charcot (**Jean-Martin Charcot, 1825-1883**), considerado um dos precursores da Neurologia Moderna, descrever as bases da psicanálise, sendo considerado o precursor da mesma, que influenciou consideravelmente a Psicologia Social contemporânea (MEMÓRIA DA LOUCURA, s/d).

Com **Wilhelm Röntgen (1845-1923)** houve advento do raio-X, em 1895, inaugurando a revolucionária era do diagnóstico por imagem, o que muda, definitivamente a Medicina e o mundo .

As doenças renais também estão referidas desde os primórdios da história, havendo relatos de procedimentos para tratamento de cálculos renais e da bexiga desde o Egito antigo. Hipócrates correlaciona a urina com nuvens brancas (espumosa) a doenças renais (TUBINO; OLIVEIRA ALVES, 2017).

São vários relatos de tratamentos no decorrer da história, desde a Roma antiga e a Idade Média em que eram usados banhos aquecidos, sudação, clisteres e sangrias. Em 1476, **Guilherme de Saliceto (1210-1277)**, cirurgião italiano, pontuou a associação de urina escassa, de edemas e de rins endurecidos. O médico, também italiano, **Domenico Cotugno (1736-1820/2)**, descreveu e nomeou a albuminúria, em 1770. A correlação entre anasarca e “urina albuminosa” foi realizada, em 1811, por **William Charles Wells (1757-1817)**.

Atribui-se a **Richard Bright (1789-1858)**, o nascimento da Nefrologia clínica, quando em 1827, no Guy’s, Hospital em Londres, descreve a doença que mais tarde levaria o seu nome (Doença de Bright) na qual associavam-se edemas, escarlatina e proteinúria. Fez várias descrições clínicas, entre as quais, a formação de edemas, da HAS e da doença cardíaca secundária a doenças renais (BRIGHT, 1827).

Apesar das primeiras descrições do uso da diálise em química serem atribuídas ao químico escocês **Thomas Graham (1805-1869)**, no século XIX, seu uso clínico data de 1913, quando **John Jacob Abel (1857-1938)**, **Leonard George Rowntree (1883-1959)** e **Benjamin Bernard Turner (1871-1945)** relatam seu uso em animais anestesiados, utilizando hirudina, substância obtida de sanguessugas,

como anticoagulante. Em 1918, houve a importante descoberta da heparina por **William Henry Howell (1860-1945)** e **Luther Emmett Holt (1855-1924)**.

O médico alemão **Georg Haas (1886-1971)**, entre 1924 e 1928, realizou os primeiros tratamentos de diálise em seres humanos e também instituiu o uso da heparina como anticoagulante, substituindo, assim, a hirudina causadora de várias reações indesejáveis, principalmente as alérgicas.

Em 1944, **Willem Johan Kolff (1911-2009)**, na Holanda, utilizou pela primeira vez o seu “dialisador” utilizando o acetato de celulose (celofane) como membrana filtrante e, em 1947, o sueco **Nils Alwall (1904-1986)** publica trabalho científico que descrevia um dialisador modificado que podia executar a combinação necessária de diálise e ultrafiltração, de forma mais eficaz do que o “rim artificial” original de Kolff. O mesmo ocorreu com **Gordon Murray (1894-1976)**, do grupo de Toronto (Canadá), que publicou, também em 1947, seu trabalho a respeito do “rim artificial” (MURRAY; DELORME; THOMAS, 1947). Na verdade, os três pioneiros simultâneos e independentes da diálise clínica, na década de 1940 foram: **Willem Johan "Pim" Kolff (1911-2009)**, **Nils Alwall (1906-1986)** e **Gordon Murray (1894-1976)** (CAMERON, 2016; GOTTSCHALK; FELLNER, 1997).

Em 19 de maio de 1949, o Dr. **Tito Ribeiro de Almeida (1913-1998)**, utilizou pela primeira vez no Brasil, em São Paulo, o seu “Rim Artificial” baseado no modelo de Kolff (MOURA-NETO; DIVINO-FILHO; RONCO, 2021; ROMÃO JR; MION JR, 1994).

Belding Hibbard Scribner (1921-2003), em 1960, nos Estados Unidos, descreve a criação do que mais tarde, seria conhecido como “acesso vascular de Scribner” utilizando cânulas de teflon ligando uma veia a uma artéria (BLAGG, 2011). Esse método propiciou em 1962, em Seattle, que Clyde Shields (1921–1971), cidadão americano, fosse o primeiro paciente a receber o tratamento com hemodiálise (HD), permitindo sua sobrevivência por 11 anos, e levou também à criação, na mesma cidade, do primeiro serviço de HD do mundo.

Em 1966, **James E. Cimino (1928-2010)** e **Michael J. Brescia** descrevem a técnica revolucionária da realização de fístula arteriovenosa (BLAGG, 2007; BRESCIA et al., 1966; GUPTA, 2006), decisiva no domínio do acesso vascular para a HD, possibilitando assim, o tratamento dialítico repetido e continuado por vários anos e que vem sendo utilizada até os dias atuais (BLAGG, 2007).

O uso de dialisadores de dimensões capilares aumentou a superfície de filtração reduzindo substancialmente o tempo necessário para sua realização, permitindo um aumento exponencial do número de pacientes que poderiam usufruir do tratamento (FRESENIUS MEDICAL CARE, 2021).

Paralelamente ao desenvolvimento da HD, ocorreu o desenvolvimento da diálise peritoneal (DP), principalmente devido às dificuldades encontradas para o desenvolvimento da HD, o que levou à baixa credibilidade que um dispositivo pudesse substituir a função renal a longo prazo que após vários tratamentos, uma série de veias e artérias eram danificadas, dificultando o acesso ao sangue do doente renal crônico, e também, aos problemas causados pelo uso da Hirudina como anticoagulante nesse método.

Em 1817, **William Prout (1785-1850)**, descreveu as propriedades, o aspecto e as reações químicas da ureia e fez referência à sua presença no sangue. A observação de que o nível da ureia variava em diversas doenças, levou **Pierre Piorry (1794-1879)**, a introduzir o termo uremia, em 1874.

Thomas Graham (1805-1869), conforme citado anteriormente, ao observar a livre difusão da ureia em material colóide, introduziu o conceito de diálise, abrindo o caminho para o rim artificial e para a HD, sempre com base na depuração (*clearance*) da ureia.

Atribui-se ao cirurgião inglês **Christopher Warrick**, em 1740, a primazia do uso da cavidade peritoneal, com finalidades terapêuticas ao injetar solução alcoólica no tratamento da ascite recidivante, em uma paciente de cinquenta anos. **Stephen Hales (1677-1761)** aprimorou o método introduzindo, o uso de dois trocateres simultâneos, permitindo a entrada e saída do líquido na cavidade peritoneal concomitantemente, evitando assim, os quadros sincopais frequentes, que ocorriam durante esses procedimentos (McBRIDE, 1981), sendo esse, o primeiro a medir a pressão arterial em 1733, instituindo o uso do manômetro de Hales (INTROCASO, 1998).

Franz Volhard (1872-1950) e **Theodor Fahr (1877-1945)**, criaram em 1915, frente à heterogeneidade da “doença de Bright” e após estudos clínicos e anatomopatológicos uma nova classificação das doenças renais em: degenerativas (nefrose), Inflamatórias (nefrites) e ateroscleróticas (nefroscleróticas). Volhard enfatizou o papel renal na gênese da HAS e da presença de uma provável

substância pressora, liberada pelos rins, precedendo, assim, o conceito do Sistema Renina/Angiotensina/Aldosterona (HEIDLAND; SEBEKOVA; SCHINZEL, 2001).

Tracy Jackson Putnam (1894-1975) além de ser o codescobridor, juntamente com H. Houston Merritt, da Dilantina, utilizada no controle da epilepsia publicou em 1922/23, artigo experimental clássico, em animais, sobre a fisiologia da membrana peritoneal e o uso da mesma como membrana de diálise com várias soluções de diferentes concentrações (PUTNAM, 1923) e descreve várias propriedades da DP.

Geog Ganter (1885-1940) realizou na Alemanha, contemporaneamente a Putnam (1922/23), experimentos semelhantes em animais urêmicos (nefrectomizados ou com ligações de ambos ureteres) que apresentaram melhoras nos sintomas urêmicos após uso de soluções hipertônicas na cavidade peritoneal e propôs o uso da DP em substituição à HD. Ganter era um grande crítico da HD em virtude das dificuldades técnicas, complicações desse método e, principalmente pelo uso da Hirudina como anticoagulante. O mesmo instituiu a DP em humanos, ao dialisar duas pacientes com uremia aguda por essa via em sessão única (obstrução de ureteres por neoplasia uterina e coma diabético), tornando-se o pioneiro nesse tratamento, e por isso considerado o “Pai da dialise Peritoneal” (PASKALEV; LAZAROVA, 2008; TESCHNER et al., 2004).

Durante a II Guerra Mundial houve, em virtude dos numerosos casos de Insuficiência Renal Aguda (IRA) e de óbitos em decorrência de ferimentos graves inúmeras tentativas do uso da diálise externa (HD) e interna (DP) foram realizadas (MONTENEGRO; CORREA-ROTTER; RIELLA, 2009; YUSUF et al., 2020). Em 1946, **Howard A. Frank (1914-2004)**, **Jacob Fine (1900-1980)** e **Arnold M. Seligman (1912-1976)** publicam caso de paciente urêmico com IRA por toxicidade à sulfa, tratado com sucesso com DP, mesmo complicada com peritonite e, a seguir, publicaram vários artigos com relatos de casos clínicos relacionados à IRA, à uremia e à utilização da DP, contribuindo para o desenvolvimento das técnicas relacionadas à DP, sendo considerados os primeiros a utilizar esse método com sucesso em seres humanos (SELIGMAN; FRANK; FINE, 1946). Concomitantemente, no Reino Unido, o médico urologista **Ronald Reid (1900-1965)**, também realiza a DP pioneira na Europa (MONTENEGRO; CORREA-ROTTER; RIELLA, 2009). Grollman, Turner e McLean, em 1951, publicam relato de trabalho experimental em cães, e no mesmo texto também o uso da DP em seres humanos e conclui que a DP deveria ser mais

utilizada por ser um método simples, não necessitando de equipamentos especializados (GROLLMAN; TUNER; McLEAN, 1951). O grande desafio que se apresentava era o de criar se dispositivos que pudessem ser esterilizáveis, diminuindo um dos maiores e frequentes problemas, a peritonite e também, na melhoria das soluções utilizadas até então para DP. Foram tentados o uso de porcelana, metal, látex e vidro, mas problemas ainda assombravam o método, como o uso apenas em casos de IRA, a necessidade de punções abdominais repetidas, a recrudescência dos sintomas após determinado período de tempo e a alta mortalidade. O uso da DP era considerado extremamente arriscado e deveria ser utilizada apenas em casos extremos (MUIRHEAD; VANATTA; GROLLMAN, 1949). Esse ponto de vista permaneceu até a década de 1950 do século passado, sendo esse tratamento ainda considerado experimental, tendo sido tentados vários tipos de materiais para realizar a infusão do líquido de diálise, como sonda de Folley, tubos de vidro, aço inoxidável, polietileno e dupla luz, entre outros.

Paul Delohery Doolan (1924-2016), após vivenciar pacientes com IRA serem tratados com HD na guerra da Coreia questionou sobre a possibilidade do uso de outra técnica para tratar a IRA em campos de batalha e ao lado do leito, devido ao tamanho e à complexidade que os equipamentos de HD apresentavam (McBRIDE, 1985). Após revisar o trabalho de Seligman, Frank e Fine (1946), iniciou investigação sobre a possibilidade do uso da DP. Auxiliado por **William P. Murphy Jr (1923)**, em 1959, realizaram modificações no cateter de policloreto de vinila, para impedir a obstrução omental. Propuseram o uso da DP intermitente, com cateter único, utilizando 2 a 3 litros (L) do líquido de diálise, adicionaram insulina e permanência por até 4 horas. Iniciou assim, o tratamento nos seus pacientes. Também em 1959, Richard F. Rubin descreve o uso da DP em uma paciente com quadro de DRC quando, após implantar o cateter de Murphy-Doolan e realizar a DP, frente à melhora apresentada pela paciente seguida de piora após alguns dias realiza sessões repetidas de DP mantendo quadro “estável”. Após três meses, necessitou troca do cateter e as sessões foram mantidas por cerca de seis a sete meses, quando, a pedido da paciente, o tratamento foi interrompido e ela faleceu posteriormente (McBRIDE, 1985; MONTENEGRO; CORREA-ROTTER; RIELLA, 2009). Também, em 1959, **Morton H. Maxwell (1924-2000)** descreve o uso de diálise intermitente com fracos de 2 L utilizando um sistema fechado para DP,

cateter rígido de *nylon* e também o uso de soluções preparadas comercialmente pela Don Baxter Company (MAXWELL et al, 1959; TURNER, 2009).

Henry Tenckhoff (1930-2017) juntou-se a **Fred Boen (1927-2017)** em 1964 e instituíram o uso do implante de cateter a cada sessão de diálise e com isso foram os pioneiros na DP realizada em domicílio. Naquele mesmo ano, **Russell A. Palmer (1905-1999)** e **Wayne Everett Quinton (1921-2015)** desenvolvem um novo cateter confeccionado em silicone para DP (PALMER, 1971; PALMER; QUINTON; GRAY, 1964). O desenvolvimento de maior alcance veio em 1968, com o desenvolvimento do cateter peritoneal permanente com duplo *cuff*, uma modificação do Cateter de Palmer-Quinton, que ficou conhecido como o “cateter Tenckhoff” possibilitando o uso prolongado do cateter e de sessões repetidas de DP e que perdura até os dias de hoje (TENCKHOF; SCHECHTER, 1968). Posteriormente houve vários avanços nas técnicas de DP com os desenvolvimentos das suas várias modalidades.

O mesmo pode-se discorrer sobre o transplante renal (TxR). Os transplantes sempre estiveram entre os maiores objetivos e sonhos da humanidade, porém, por longo tempo, esbarraram nas rejeições, no desconhecimento da imunologia e na inexistência de drogas imunossupressoras eficazes. Esse era um imenso obstáculo a ser superado na história da Medicina e foram vencidos um a um, iniciando pelas técnicas cirúrgicas adequadas, pelos avanços nos conhecimentos da imunologia e, por fim, pelo advento dos imunossupressores e dos tratamentos biológicos, que possibilitaram aos transplantes superarem a barreira dos doadores vivos para doadores cadáveres, multiplicando as chances de acontecerem (DUTKOWSKI; DE ROUGEMONT; CLACIEN, 2008). Essas certamente são as respostas aos desafios apresentados nos transplantes de órgãos, tornando-os, atualmente, a terapia mais adequada para a DRC terminal, sendo a diálise, nas modalidades peritoneal e, principalmente a HD, os mecanismos complementares utilizados para manter a função renal, enquanto o transplante não vem (MOTA, 2004; SHRESTHA; HAYLOR; RAFTERY, 2015).

No Brasil, em 02 de agosto de 1960, foi fundada a Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN), aproveitando a visita ao país do eminente Professor **Jean Hamburger (1909-1992)**, protagonista do primeiro transplante em doador vivo realizado no mundo (RENALOO, 2009).

Em 21 de Janeiro de 1965, no Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo, aconteceu o primeiro transplante renal no Brasil, orientado pelo Professor

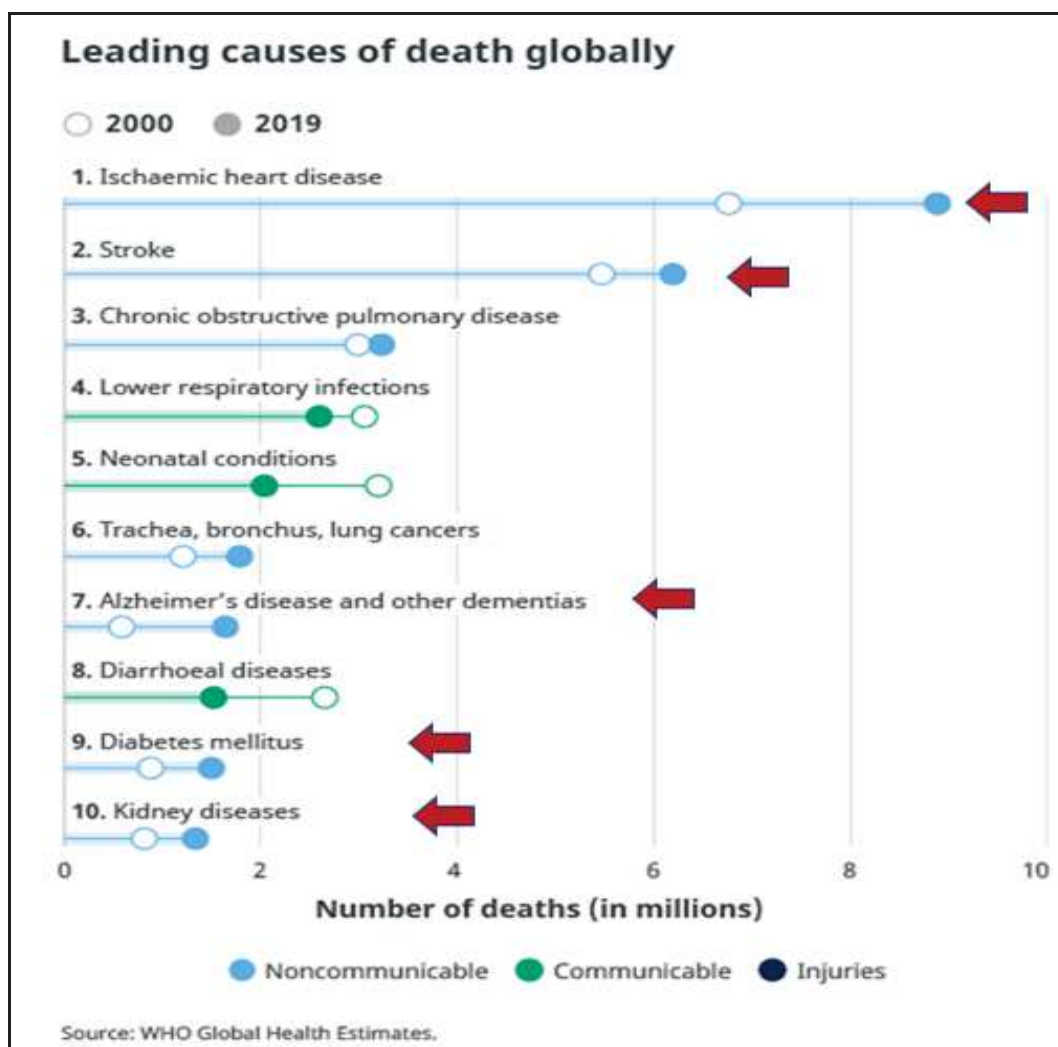
Emil Sabagga (1926-2016), tendo como cirurgião vascular, o Professor **Geraldo Verginelli (1920-2014)**. O paciente recebeu rim do irmão e viveu por mais oito anos. Em 1967, em Ribeirão Preto-SP, foi realizado o primeiro transplante renal com doador cadáver, pela equipe do Prof. **Áureo José Ciconelli (1930-2018)**.

2.2 CONTEXTUALIZAÇÃO

“Eu sou é eu mesmo. Divirjo de todo o mundo... Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa” (ROSA, 2005).

Uma das maiores conquistas da humanidade foi o aumento da longevidade. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas (ONU), tem-se observado aumento da expectativa de vida a nível mundial. Pela primeira vez na história, a maior parte da população viverá mais de sessenta anos. Em 2050, estima-se que a população mundial com idade ≥ 60 anos chegue a dois bilhões de indivíduos, em contraponto aos novecentos milhões observados em 2015. Atualmente, são 125 milhões de indivíduos com oitenta ou mais anos de idade e, em 2050, as previsões apontam que existirão 434 milhões de pessoas nessa faixa etária, em todo o mundo, sendo que 80% delas viverão nos países de baixa e média renda (WHO, 2020). No Brasil, segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), a parcela da população com mais de 65 anos, em 2018, era de 10,5%, devendo atingir 15%, em 2034 e 25,5%, em 2060. (IBGE, 2020). O aumento da longevidade traz consigo um aumento exponencial das doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), que em decorrência do exposto anteriormente, também predominarão em países de baixa e média rendas. As DCNT constituem sete das dez principais causas de morte no mundo, de acordo com as estimativas globais de saúde de 2019 (Figura 1).

Figura 1 – Estimativas globais de saúde de 2019



Os novos dados cobrem o período de 2000 a 2019 (FIOCRUZ, 2020), são responsáveis por cerca de 71% das causas de morte em todo mundo (41 das 57 milhões, de mortes que ocorreram em 2016). Dessas mortes, quinze milhões acometem indivíduos dentro da faixa etária entre trinta a setenta anos e devido a essas características são denominadas “mortes prematuras”, correspondendo a 85% das mortes no geral, e a 78% de todas as mortes por DCNT. Fato de grande relevância obtido em 2016, o suicídio foi responsável por quase oitocentas mil mortes no mundo (WHO, 2019), o que motivou a inclusão das doenças mentais nesse rol. Observa-se o mesmo fenômeno no Brasil, em que, das 1.320.000 mortes ocorridas em 2016, 74% foram decorrentes das DCNT (28% de DCV, 18% de câncer, 6% de doença pulmonar obstrutiva crônica [DPOC], 5% de DM, 14% de materno-infantil, 12% de traumatismos e 17 % de outras caudas (OMS, 2018).

Com o aumento da incidência/prevalência das DCNT, o aumento da longevidade, o sedentarismo, a mudança de hábitos alimentares, a obesidade, o tabagismo, o etilismo entre outras, observou-se grande elevação de algumas dessas doenças destacando-se a HAS e o DM, criando um cenário propício para o aumento da prevalência/incidência da DRC e, paralelamente, também de comprometimentos cognitivos (CC) e das síndromes demenciais (SCAZUFCAA et al., 2002; SCHMIDT et al., 2011; WHO, 2012). O número de indivíduos com DRC, em todos os estágios, chegou próximo a setecentos milhões de indivíduos em 2017, resultando em 1,2 milhões de mortes, sendo esse número projetado para aumentar entre 2,2 milhões à quatro milhões em 2040. O *Global Burden of Diseases, Injuries, and Risk Factors Study* (GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS, 2019) classifica as demências como a quinta principal causa de morte no mundo, enquanto a DRC ocupa a 12ª posição nessa mesma classificação (CARNEY, 2020). Vários fatores, além do envelhecimento, são apontados como de risco para o desenvolvimento de dano cerebral e demência na DRC, estando incluídos a raça não branca, o baixo nível socioeconômico, a baixa escolaridade e as dislipidemias, associados a elementos específicos decorrentes da própria DRC, tais como a anemia, a albuminúria, a retenção de solutos urêmicos, a inflamação, o EO, as calcificações vasculares, a hiponatremia e aos fatores ligados à diálise (KURELLA TAMURA; YAFFE, 2011).

Daquele número global de indivíduos com DRC estimados em 2017 (697,5 milhões), quase um terço deles viviam em dois países, China (132,3 milhões [95% UI 121,8 a 143,7] casos) e Índia (115,1 milhões [106,8 a 124,1] casos). Bangladesh, Brasil, Indonésia, Japão, México, Nigéria, Paquistão, Rússia, Estados Unidos da América (EUA) e Vietnã vinham logo a seguir com mais de dez milhões casos de DRC cada. Em 79 dos 195 países incluídos no GBD houve mais de um milhão de casos prevalentes de DRC nesse mesmo ano. No mesmo período, a prevalência de DRC foi estimada em 9,1% (95% UI 8,5 a 9,8) da população mundial, com DRC estágios 1-2 sendo responsáveis por 5,0% (4,5 a 5,5), estágio 3 por 9% (3,5 a 4,3), estágio 4 por 0,16% (0,13 a 0,19) e estágio 5 por 0,07% (0,06 a 0,08), indivíduos em diálise por 0,041% (0,037 a 0,044), e transplantados de rim por 0,011% (0,010 a 0,012). A prevalência padronizada por idade de *chronic kidney disease* (CKD) foi 1,29 (95% UI 1,28 a 1,30) vezes maior em mulheres (9,5% - de 8,8 a 10,2) do que em homens (7,3% - de 6,8 a 7,9) (GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS, 2019). A prevalência de DRC entre 2015-2018 foi de 4,7% dos adultos com estágio

1, 3,3% estágio 2, 6,4% estágio 3, 0,4% estágio 4 e 0,1% estágio 5. A DCV é muito mais comum em pacientes com DRC do que naqueles sem DRC, sendo a principal causa de mortes. ICC e infarto agudo do miocárdio (IAM) foram cerca de quatro vezes mais comuns em pacientes com DRC, e acidente vascular cerebral (AVC)/ataque isquêmico Transitório (AIT) foram mais de duas vezes mais frequentes. Um total de dois em cinco pacientes com DRC tiveram uma dessas três manifestações cardinais de DCV. As DCV também se tornam mais frequentes à medida que o estágio da DRC avança. É cerca de quatro vezes mais frequente em pacientes com DRC estágio 3 e cerca de seis vezes mais frequentes nos estágios 4-5 em comparação com aqueles pacientes sem DRC. A taxa de mortalidade de pacientes com DRC ajustada para idade, sexo, raça/etnia é mais do que o dobro da taxa quando comparada a pacientes sem DRC (JOHANSEN et al., 2021).

No Brasil, o censo realizado em 2019 estimou o número total de pacientes em diálise em torno de 139.691. As estimativas nacionais das taxas de prevalência e de incidência de pacientes em tratamento dialítico foram de 665 e 218/milhão, respectivamente, com uma taxa anual de mortalidade de 18,2%. Dos pacientes prevalentes, 93,2% estavam em HD e 6,8% em DP e 33.015 (23,6%) estavam em fila de espera para TxR. No Censo de 2020 o número estimado de pacientes em diálise foi de 144.779 sendo 92,6% em HD e 7,4 em DP e 33.239 indivíduos na fila do transplante. Total de óbitos foi de 35.413/ano e a taxa de mortalidade anual de 24,5%. A principal etiologia da DRC foi a HAS seguida por DM (NEVES et al., 2020, 2021).

Pacientes com DRC apresentam um risco cinco a dez vezes maior de desenvolvimento de DCV do que os controles pareados por idade. Clinicamente, as DCV nessa população se manifesta como doença arterial coronariana (DAC), hipertrofia de ventrículo esquerdo, dilatação de átrio esquerdo, arritmias e AVC. Estão entre as principais causas de óbitos na DRC, com destaque para a DAC. A gravidade e a mortalidade dos AVC também são maiores nos indivíduos com DRC quando comparados à população geral (mortalidade 30 dias após AVC – 30% e 10 a 13%, respectivamente) (TONELLI; KARUMANCHI; THADHANI, 2016). Existe uma associação gradativa e independente entre a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) reduzida e o risco de morte, de eventos cardiovasculares e de hospitalizações. Mesmo em casos de doença renal moderada (TFGe 45-59 mL/min), o risco de morte foi 8% maior por 100 pessoas/ano do que na população geral sem

insuficiência renal. Esse risco aumenta exponencialmente com declínio da TFG_e, excedendo 11 vezes o risco no estágio 4 da DRC. Da mesma forma, ao considerar a taxa padronizada por idade de eventos cardiovasculares, houve um aumento significativo de eventos com a progressão da DRC. Em graus leves de DRC (TFG_e > 60 mL/min), a taxa de eventos coronários foi 2,11/100 pessoa/ano a mais do que a população em geral, aumentando para 21,8 vezes o risco no estágio 4 da DRC (GO et al., 2004).

Da mesma forma que a DRC, as demências têm aumentado mais em países de baixa e média renda, quando comparados a países de alta renda, devido ao envelhecimento populacional e à maior frequência de fatores de risco potencialmente modificáveis (NOGUEIRA et al., 2008; PRINCE et al., 2013). Nos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) e da *Medical Subject Headings* (MeSH) define-se demência como

Transtorno mental orgânico adquirido, com perda das habilidades intelectuais de severidade suficiente para interferir com o funcionamento social ou ocupacional. A disfunção é multifacetada e envolve a memória, comportamento, personalidade, julgamento, atenção, relações espaciais, linguagem, pensamento abstrato e outras funções executivas. O declínio intelectual, normalmente é progressivo e inicialmente poupa o nível de consciência (DECS/MESH, 2021).

Estima-se que no mundo, cerca de cinquenta milhões de indivíduos convivam com alguma forma de demência e esse número está projetado para aumentar para 152 milhões de indivíduos até 2050, devendo aumentar particularmente nos países de baixa e média renda, onde vivem cerca de dois terços desses indivíduos. Na América Latina (AL), são um problema emergente alarmante, por apresentarem uma das mais altas prevalências mundiais, tendendo a aumentar até quatro vezes de 2015 a 2050.

Além desse aspecto, nessa população há uma tendência de DC se manifestarem mais precocemente em virtude dos altos índices de analfabetismo e da baixa escolaridade endêmicas neste continente, trazendo como consequência uma baixa reserva cognitiva (incluindo baixa reserva cerebral) tornando-os mais frágeis e susceptíveis a essas condições. Associadas à alta incidência de doenças cardiovasculares somadas a fatores de risco potencialmente modificáveis, frequentemente negligenciados nesta região, tais como a HAS, o DM, a obesidade,

a desnutrição, o alcoolismo, tabagismo entre outros, a situação tende a agravar-se progressivamente (NITRINI et al., 2020).

Em estudos realizados no ano de 2017 publicados na Lancet observou-se que os nove fatores de risco potencialmente modificáveis: baixa escolaridade, HAS, obesidade, perda auditiva, depressão, DM, inatividade física e sedentarismo, tabagismo e isolamento social estavam associados ao aumento de 35% do risco de demências na população mundial. Se somados aos três fatores acrescentados em 2020, publicados no mesmo periódico: consumo excessivo de álcool, traumas crânio encefálicos e a poluição do ar, esse número tenderia a aumentar para 40%. Ressalte-se, no entanto, que a maioria desses dados foram coletados em indivíduos de países de alta renda, dificultando projeções de evidências específicas do impacto desses fatores de risco para os indivíduos de países de média e baixa renda, particularmente na África e AL (FERRI et al., 2005; LIVINGSTON et al., 2020; PRINCE et al., 2013)

O número atual estimado de cerca de cinquenta milhões de indivíduos com quadros demenciais equivale a populações de países como a Coreia do Sul ou da Espanha. Desses, cerca de dois terços sofrem da doença de Alzheimer (DA) e o restante estaria dividido entre a demência vascular (DV), demência mista, demência de corpo de Lewy ou degeneração frontotemporal (DFT). Todos levam a danos irreparáveis às células cerebrais e a quadros clínicos irreversíveis. Com a estimativa de que esse número aumente para 152 milhões de indivíduos até 2050, essa população equivalerá às populações de países como a Rússia ou de Bangladesh. O custo atual estimado com esses pacientes é de cerca de um trilhão de dólares americanos/ano e, prevê-se que duplique até 2030. Nesses números estão incluídos os custos estimados com os chamados “cuidadores informais”, ou seja, aquelas pessoas que se tornam cuidadores involuntários de seus familiares, 24 horas/dia continuamente, sem intervalos ou descansos, pois, na maioria das vezes, não dispõem de recursos para custear cuidadores profissionais. O número global com esse “atendimento informal” é estimado em cerca de 82 milhões de horas/ano sendo que, 71% dessas horas, são realizadas por mulheres. Esses dados demonstram claramente, que além do altíssimo custo econômico, existe um custo social ainda maior e extremamente desigual, sobrecarregando especialmente as mulheres (CASSIS et al., 2007). Com esses dados a DA superou o câncer como a doença mais é temida nos EUA, matando atualmente mais pessoas do que câncer de mama

e de próstata somados. Recentemente, se tornou a principal causa de morte na Inglaterra e no País de Gales. Um dado assustador e extremamente relevante: um novo caso ocorre no mundo a cada três segundos (PATTERSON et al., 2013).

2.3 COGNIÇÃO, COMPROMETIMENTOS COGNITIVOS E DEMÊNCIAS

“Viver é um eterno rasgar-se e remendar-se” (ROSA, 2005).

Definir cognição é tarefa difícil, visto se tratar de conceito abrangente e complexo. Ao considerar a definição de Teixeira (2015 *on line*), “cognição é o ato ou processo da aquisição do conhecimento que se dá através da percepção, atenção, associação, memória, raciocínio, juízo, imaginação, pensamento e linguagem”. Sumarizando, “um conjunto dos processos mentais utilizados no pensamento, na classificação, reconhecimento e compreensão para o julgamento através do raciocínio, para o aprendizado de determinados sistemas e soluções de problemas” (TEIXEIRA, 2015 *on line*). Importante ressaltar que além do aspecto do indivíduo existe também o aspecto social por ser um

Processo pelo qual o ser humano interage com os seus semelhantes e com o meio em que vive, sem perder a sua identidade existencial. É, portanto, um processo de conhecimento, que tem como substrato a informação obtida através da interação com o meio em que vivemos e o que se encontra registrada em na nossa memória (TEIXEIRA, 2015 *on line*).

A função cognitiva apresenta várias áreas ou domínios sendo denominadas de memória, função executiva, atenção, habilidade visuoespacial, velocidade de processamento e linguagem (DA MATTA et al., 2014). Quando ocorre algum distúrbio nesse processamento, denomina-se CC ou DC que levarão a prejuízos individuais e sociais. O pleno funcionamento desse processo dependerá da integridade anatômica e funcional do sistema nervoso através da percepção, da atenção e da associação com comprometimento secundário da memória, do raciocínio, do juízo, da imaginação, do pensamento e da linguagem. O CC pode ocorrer em qualquer fase da vida, mas existem dois momentos de maior risco, sendo o primeiro durante o desenvolvimento embrionário (malformações, infecções, ação de drogas incluindo medicações, dentre outras) (TSUKADA et al., 2019) e o segundo

durante o processo de envelhecimento, quando ocorre aumento da incidência das doenças degenerativas, da HAS, do DM e também das demências, com grande destaque para a DA. Dado relevante, mas, por vezes, subdiagnosticado, é a ocorrência de CC sem repercussão funcional, quadro esse denominado de CCL. Esse termo designa um quadro clínico em que ocorre declínio em um ou mais domínios cognitivos sem que haja comprometimento funcional, característica essa obrigatória para o diagnóstico das demências. Recentemente, uma nova condição foi descrita, o déficit cognitivo subjetivo (DCS), que ocorreria antes do CCL, sendo caracterizado por não ser detectado por testes, apenas vivenciado e referido pelo paciente, como uma redução na sua capacidade de memória. Essa situação, também teria maior incidência naqueles mais propensos a desenvolver as síndromes demenciais tipo DA (CANEVELLI et al., 2014; JESSEN et al., 2014).

De acordo com a OMS e a Organização Pan-Americana da Saúde (OPAS) pessoas em todo o mundo estão vivendo mais. Pela primeira vez na história, a maioria delas pode esperar viver sessenta anos ou mais. Em 2050, espera-se que a população mundial com sessenta anos ou mais chegue a dois bilhões, em contraponto aos novecentos milhões em 2015. Atualmente, 125 milhões de pessoas têm oitenta anos ou mais. Em 2050, haverá 120 milhões vivendo apenas na China e 434 milhões de pessoas nessa faixa etária em todo o mundo. Em 2050, 80% de todas as pessoas idosas viverão em países de baixa e média renda (FERRI et al., 2005). No Brasil, em estudo publicado em 2020 pelo IBGE, a parcela da população com mais de 65 anos em 2018 era de 10,5%, esse percentual atingirá 15% em 2034 e 25,5% em 2060 (IBGE, 2020). Com o envelhecimento populacional ocorre um aumento da prevalência das doenças degenerativas entre as quais as demências e como já referido, trazendo grande impacto principalmente em países de média e baixa renda. Na AL e em particular no Brasil, apresentam alta incidência e prevalência com grande impacto socioeconômico (PARMERA; NITRINI, 2015). Em estudo publicado em 2020, Melo et al. “Demências no Brasil: aumento da carga no período de 2000 a 2016. Estimativas do Estudo Carga Global de Doenças 2016”, descrevem um aumento de 4,5% na incidência e de 7,8 na prevalência das demências no país. César-Freitas et al., publicaram recentemente (2021), no estudo “Incidence of dementia in a Brazilian population: the Tremembé Epidemiologic Study”, conclui que a taxa de incidência de demência encontrada foi maior do que em outros países e que apresenta comprometimento de população mais jovem, com

menos de 65 anos. Maior incidência em indivíduos mais jovens é esperada em países em desenvolvimento, provavelmente, devido à baixa escolaridade e uma alta carga de DCV. As estimativas de demência no Brasil variam muito, mesmo quando apenas resultados de estudos de base populacional ou comunitários foram levados em consideração. Em alguns estudos, a prevalência de demência em brasileiros com 65 anos ou mais foi semelhante à observada em outros países da AL (em torno de 7%) (HERRERA JR et al., 2002; NITRINI et al., 2009). A maioria dos estudos brasileiros foi realizada no estado de São Paulo. As prevalências de demência em pacientes com sessenta anos ou mais nas cidades de Ribeirão Preto (LOPES; BOTTINO, 2002) São Paulo (BOTTINO et al., 2008) e Tremembé (CÉSAR et al., 2019) foram 12,5, 12,9 e 17,5%, respectivamente. Em um município de Caeté, interior de Minas Gerais, o percentual de pessoas com 75 anos ou mais era de 27,5% (CARAMELLI et al., 2011b). Em 2016, as estimativas indicavam que 1.691.024 (95% UI 1.440.967-1.983.529) pessoas viviam com demência no Brasil (MELO et al., 2020).

As demências ocupavam o quarto lugar entre as principais causas de morte em pessoas com > 70 anos em 2000, subindo para a segunda posição em 2016 e, também a segunda e terceira principais causas de incapacidade entre mulheres e homens mais velhos, respectivamente. A isso se adiciona, que nesse mesmo ano, os principais fatores de risco do Brasil relacionados à carga de DCNT foram obesidade, hipertensão sistólica e hiperglicemia; todos eles estão associados ao aumento no risco de demência e podem ser prevenidos e evitados (CÉSAR-FREITAS et al., 2021; MELO et al., 2020; NITRINI; FERRI, 2020). Entre as demências, a etiologia mais prevalente é a DA, diagnosticada em 55 a 60% dos casos (CARAMELLI; CARVALHO, 2012), seguida pela DV, diagnosticada em 15 a 20% (ENGELHARDT; MOREIRA, 2008). No entanto, é importante ter em mente que, para uma população não-DRC, a prevalência de CCL foi estimada em 3,2% e o declínio cognitivo associado à idade foi estimado em 19,3% (CHEN et al., 2017; FERRI et al., 2005; MELO et al., 2020; PASSOS et al., 2018; RITCHIE; ARTERO; TOUCHON, 2001).

2.3.1 Declínio cognitivo subjetivo

O DCS é caracterizado por uma autoexperiência de deterioração no desempenho cognitivo não detectado objetivamente por meio de testes neuropsicológicos formais sendo, portanto, uma experiência pessoal vivenciada pelo paciente que percebe uma redução, principalmente na sua memória. Por não ser detectado nos testes convencionais tem no envelhecimento a explicação mais simples. No entanto, esses pacientes apresentam maiores níveis de positividade de biomarcadores de neurodegeneração e amiloide quando comparados com os que não apresentam tais queixas. A frequência aumentada após os sessenta anos reforça a possibilidade de se tratar de uma forma precoce de CC que antecederia o CCL na história natural das demências. Necessita de grande atenção no exercício dos diagnósticos diferenciais com condições bastante frequentes nessas faixas etárias, tais como a polifarmácia, alterações psiquiátricas e o próprio envelhecimento (JESSEN et al, 2014; STUDART NETO; NITRINI, 2016).

2.3.2 Comprometimento cognitivo leve

Esse termo designa um quadro clínico em que ocorre declínio em um ou mais domínios cognitivos sem que haja comprometimento funcional, característica essa, obrigatória para o diagnóstico das demências. O CCL pode ter diversas etiologias, incluindo doenças clínicas mal controladas (principalmente HAS e DM), polifarmácia, depressão, dentre outras. É classificado como CCL amnésico quando se refere ao comprometimento específico da memória e se relaciona basicamente com a DA, CCL de múltiplos domínios, relacionado principalmente com a DV, ao DC do envelhecimento e, mais raramente, com a própria DA e, por fim, o CCL de domínio único não amnésico, que se relaciona ao demais tipos de demências (DFT, demências por corpúsculos de Lewi [DCL], entre outras) (PETERSEN et al., 2001). Na maioria das vezes, corresponde a um estágio ainda incipiente de alguma forma de demência, como na DA e na DV (CHEN et al., 2017; KITTISKULNAM; SHESHADRI; JOHANSEN, 2016; RADANOVIC; STELLA; FORLENZA, 2015). Estima-se uma taxa de conversão anual para demências variável entre 10 a 15%, sendo mais frequente naqueles que apresentam pior desempenho cognitivo e funcional (FARIAS et al., 2009).

2.3.3 Doença de Alzheimer

Definida nos DeCs/MeSH (2021) como:

Doença degenerativa do CÉREBRO caracterizada pelo início traiçoeiro de DEMÊNCIA. Falhas da MEMÓRIA, no julgamento, no momento da atenção e na habilidade em resolver problemas são seguidas de APRAXIAS severas e perda global das habilidades cognitivas. A afecção ocorre principalmente após os 60 anos de idade e é marcada por atrofia cortical severa e tríade de PLACA AMILOIDE, EMARANHADOS NEUROFIBRILARES e FILAMENTOS DO NEURÓPILO” (Tradução livre do original: ADAMS et al., Principles of Neurology. 6th ed. 1997. p. 1049-1057).

Descrita por Aloysius (Alois) Alzheimer (1864-1915), psiquiatra e neuropatologista alemão, em 1907, a doença degenerativa do sistema nervoso central (SNC) que viria a ter o seu nome. Acomete, predominantemente, a memória nas fases iniciais e, posteriormente e progressivamente, outras áreas da cognição, evoluindo com comprometimento funcional progressivo levando à total dependência de terceiros e à restrição ao leito. É a demência degenerativa mais frequente, perfazendo de 60 a 70% do total dos casos. Tem o envelhecimento como marcador do aumento da sua incidência, variando de 1 a 3% aos sessenta anos, até mais de 40% aos oitenta/noventa anos, ou seja, tende a dobrar a cada cinco anos. Esse aspecto torna-se de grande relevância com a expectativa do aumento da longevidade da população mundial, tornando a DA um dos grandes e graves problemas de saúde a serem enfrentados pela humanidade nas próximas décadas, uma verdadeira epidemia. Acarretará sobrecarga dos sistemas de saúde e aumento exponencial dos custos econômicos e sociais. O que torna esse cenário ainda mais preocupante, é que, apesar destas previsões serem em nível mundial, haverá predomínio de todas essas demandas nos países de média e baixa renda conforme explicitado anteriormente. A Turquia teve a maior prevalência padronizada por idade (1.192 [95% UI 1007-1405] casos por 100.000 habitantes), seguida pelo Brasil (1.037, 882-1220), pela Nigéria (397, 335-462) e por Gana (406, 342-483) que tiveram as estimativas de prevalência padronizadas por idade mais baixas. O Brasil ocupa a segunda colocação de maior prevalência padronizada de DA e outras demências, sendo precedido apenas pela Turquia (GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS, 2019).

2.3.4 Demência vascular

Sequencialmente à DA, segue-se em termos de frequência a DV, a demência secundária mais prevalente, assim denominada em função de ser secundária a eventos vasculares de diversas naturezas, tanto isquêmicos, os mais frequentes, quanto hemorrágicos (DICHGANS; LEYS, 2017; NITRINI et al. 1995). Pode ocorrer de forma isolada ou associada à DA, recebendo nessa situação a denominação de demência mista. Tem no seu substrato todas as etiologias de risco vascular com grande destaque para a HAS e o DM, mas também associados ao sedentarismo, à obesidade, às dislipidemias, ao tabagismo, à depressão, ao isolamento social e ao alcoolismo (BALTHAZAR; DAMASCENO; CENDES, 2011; ENGELHARDT et al., 2011; VILAS BOAS CRUZ; TAVARES, 2002). Em revisão sistemática publicada em 2010 abordando o tema comprometimento cognitivo vascular (CCV), Jiwa, Garrard e Hainsworth (2010) definiram as principais causas como: doença dos pequenos vasos cerebrais; demência multi-infarto; infarto estratégico (área focal, mas funcionalmente crítica); hemorragia/micro-hemorragia; angiopatia amiloide; hipoperfusão grave (por exemplo, arritmia cardíaca e hipotensão); além das vasculopatias hereditárias entre as quais a “arteriopatia autossômica dominante cerebral com infartos subcorticais e leucoencefalopatia” (CADASIL).

Caracteristicamente, ao contrário do que ocorre com a DA na qual o comprometimento da memória é evidente, tende a se expressar com alterações nas áreas vasculares comprometidas e quando há predomínio no comprometimento subcortical, há nítido predomínio no comprometimento nas funções executivas, na atenção, na velocidade de processamento e no comprometimento da memória, que quando presente tende a ocorrer nas fases mais avançadas ou quando acomete áreas primariamente relacionadas funcionalmente com a memória.

Como na DA, apresenta também o CC não demência ou CCL vascular que tende a ser de múltiplos domínios, diferindo da DA em que esse tende ao tipo amnésico. É subdividida nas etiologias diversificadas que a causam, tais como: múltiplos infartos, infartos estratégicos e comprometimento da microcirculação (DVM), sendo que nessa última há protagonismo da HAS com suas lesões características e, na maioria das vezes, cursam de formas subclínicas, simulando uma evolução “lentamente progressiva” não correlacionadas, temporalmente, com eventos vasculares típicos, fato esse que dificulta, sobremaneira, a sua identificação.

No aspecto clínico, classicamente apresentam sinais focais que variarão de acordo com as áreas acometidas e a tendência em evoluir na forma de “descer escadas ou degraus”, ou seja, a cada evento há piora clínica seguida por uma estabilização por período variável, até que novo evento ocorra, “descendo mais um degrau”. Essa forma é denominada de “demência por múltiplos infartos” (ENGELHARDT et al., 2011; MATIOLI; CARAMELLI, 2010; ROMÁN et al., 1993). Uma outra forma de apresentação clínica é a da DV por comprometimento da microcirculação ou doença vascular microangiopática. Nessa, como o nome diz, ocorre o comprometimento da microcirculação, das artérias perfurantes e daqueles vasos de menor calibre, atingindo predominantemente a região subcortical e a substância branca, os núcleos da base, o tálamo, o tronco e o cerebelo e dessa forma compromete as áreas de associação e suas manifestações clínicas tendem a alterações nas funções executivas, na velocidade de processamento e na atenção.

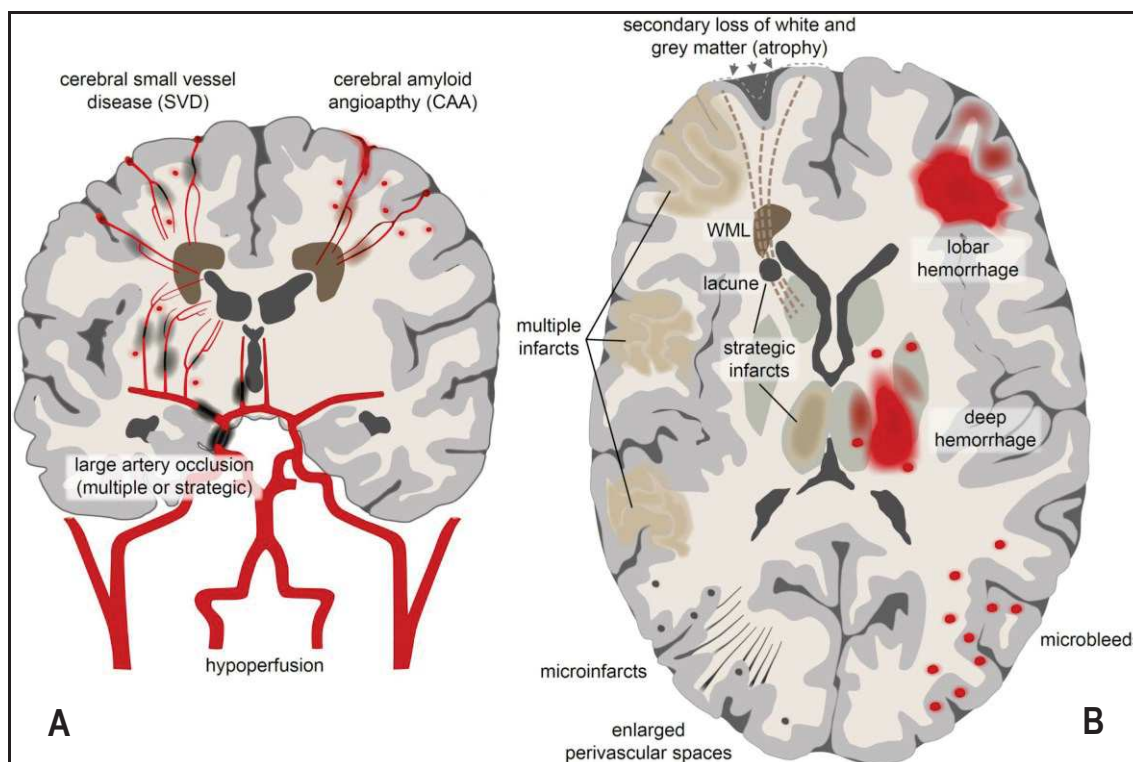
Tem na realização de exames de neuroimagem, além da anamnese e o exame físico, imprescindíveis em qualquer avaliação médica, seu grande substrato de diagnóstico, sendo uma das grandes beneficiadas desses exames (PATRO et al., 2015; SACHDEV et al., 2014). Em 1993 foram publicados os critérios diagnósticos de demências vasculares no *Report of the NINDS-AIREN International Workshop* (ROMÁN et al., 1993); e em 2006, o *National Institute of Neurological Disorders and Stroke* (NINDS) *and the Canadian Stroke Network* (CSN) definiram um conjunto de dados auxiliando na definição dessa etiologia, as manifestações clínicas, os fatores preditivos e os tratamentos (DI LEGGE; HACHINSKI, 2003; HACHINSKI et al., 1975). Por se tratar de um comprometimento secundário, ao contrário das causas degenerativas que tendem à progressão e à irreversibilidade, o comprometimento vascular pode ser prevenível, estabilizado e em situações específicas, reversível em até 25% dos casos pós-AVC (COSTA et al., 2012; DICHGANS; LEYS, 2017).

2.3.5 Demência mista Alzheimer/vascular

Seguindo as causas mais frequentes de demências nos deparamos com os quadros nos quais há somatório das duas citadas anteriormente, ou seja, a chamada demência mista, em que coexistem alterações vasculares associadas a alterações compatíveis com a DA (DA + DV) (KALARIA; BALLARD, 1999; PASQUIER; LEYS; SCHELTENS, 1998), e apesar de algumas divergências quanto

a sua prevalência, é bastante frequente na prática clínica. Em revisão realizada em 2017, estudos neuropatológicos indicam que demência mista é um achado patológico muito comum em idosos, com uma prevalência de cerca de 22% (CUSTÓDIO, 2018). Em 1975, Hachinski et al. publicam artigo criando o Escore Isquêmico cuja aplicação embasaria o diagnóstico de CC vascular e para o diagnóstico diferencial entre ambas. Escore \geq “7” é consistente com DV, escore \leq “4” com DA e escore de “5” a “6”, é sugestivo de DA associada a DV (HACHINSKI et al., 1975). Em 2014 foram publicados os critérios para diagnóstico dos comprometimentos cognitivos vasculares (VASCOG) (SACHDEV et al., 2014). Os achados na TC e principalmente, na RM do encéfalo, por ser mais sensível mostram sobreposição dos critérios diagnósticos em exames de neuroimagem (CUSTÓDIO, 2018; GALLUCCI NETO; TAMELINI; FORLENZA, 2005; SACHDEV et al., 2014). A Figura 2 ilustra os principais mecanismos subjacentes ao CCV.

Figura 2 – Principais mecanismos subjacentes ao CCV



A) causas vasculares; B) lesões do parênquima cerebral associadas ao CCV. WML indica lesão de substância branca.

Fonte: Dichgans e Leys (2017).

A seguir tem-se as DCL, quadro em que a síndrome parkinsoniana se somam flutuações no nível da consciência e alucinações elaboradas associadas ao declínio

cognitivo; e as DFT com seus diversos fenótipos (frontal e distúrbios da linguagem, com a afasia primária progressiva [APP]). Entre as demais causas encontram-se as ditas “reversíveis ou tratáveis” perfazendo, em média, próximo de 5% do total de casos. Mas, em estudo publicado em 2011, Bello e Schultz encontraram na população de um ambulatório especializado em Neurologia do Comportamento no período dez anos, em que 340 pacientes que foram atendidos, 37, ou seja, 19,17% tinham demências potencialmente reversíveis assim distribuídos: traumatismo cranioencefálico (TCE): 15 pacientes; demência por álcool: 11 pacientes; hipotireoidismo: dois pacientes; neurosífilis: dois pacientes; meningoencefalite: dois pacientes; hidrocefalia de pressão normal: dois pacientes; Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS): um paciente; um paciente com síndrome de Korsakoff e um paciente com demência pós-anóxia. Esses dados confirmam a diversidade dessas causas e da importância da realização dos diagnósticos diferenciais nesses pacientes. Devido a essas últimas, recomenda-se a utilização de protocolos de exames pré-definidos visando seus diagnósticos e, principalmente seus tratamentos devolvendo a esses pacientes, vítimas dessas entidades, a chance de retomar o controle total de suas vidas, o que infelizmente não é possível na grande maioria dos casos (BELLO; SCHULTZ, 2011; GALLUCCI NETO; TAMELINI; FORLENZA, 2005).

2.3.6 Avaliação cognitiva

Para avaliação do diagnóstico do CC recomenda-se o uso de instrumentos de triagem cognitiva, que podem ser realizados em ambiente ambulatorial ou à “beira do leito”, por profissionais não especialistas e de forma rápida e de baixo custo. Devem ser validados para as variadas culturas, países e idiomas, levando a pontos de corte (PC) variáveis e apresentando grande impacto com referência à escolaridade (BRUCKI et al., 2003; LOURENÇO; VERAS, 2006; MELO; BARBOSA, 2015). Os mais usados são o *Mini Mental State Examination* (MMSE) ou Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (BERTOLUCCI et al., 1994; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975; MELO; BARBOSA, 2015), o MMSE Modificado ou MEEM Modificado (3 MS) (TENG; CHUI, 1987) e, a partir de 2005, o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) (NASREDDINE et al., 2005). O MEEM foi desenvolvido em 1975 por Folstein, Folstein e Mchugh e, rapidamente, se tornou o teste mais utilizado

nos estudos da cognição e seus comprometimentos, sendo de alta valia nas avaliações de demências nas suas diversas formas, em que apresenta alta sensibilidade e especificidade. Porém, esse raciocínio não se repete quando se refere ao CCL, no qual, sabidamente, o MEEM apresenta deficiências na sensibilidade. Contrariamente, o MoCA revelou-se adequado para essa situação, demonstrando maior sensibilidade para esse diagnóstico. Nasreddine et al. (2005) referem que o MoCA mostrou maior sensibilidade para detecção de CCL do que o MEEM (0,90 MoCA vs 0,18 MMSE) e especificidade do MoCA menor do que o MMSE (0,87 MoCA vs 1,00 MMSE). O Moca tem sua maior deficiência na necessidade de maior escolaridade como requisito para sua aplicação, o que foi contornado por adequações e validações em diversos idiomas com os PC variando de acordo com as variadas culturas (AMATNEEKS; HAMDAN, 2019; CARSON; LEACH; MURPHY, 2017).

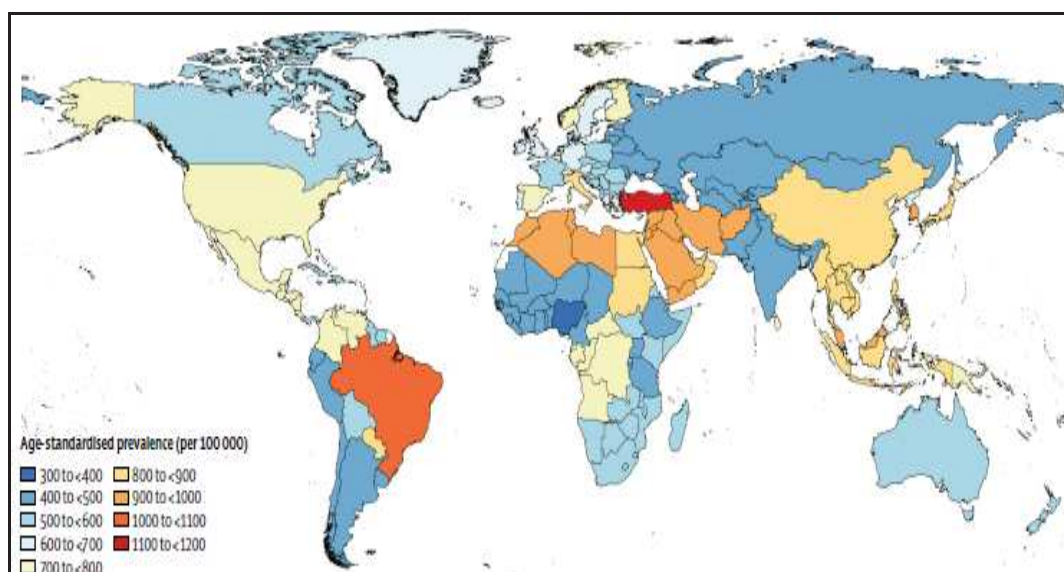
Para a realização da avaliação neuropsicológica é necessária uma equipe de profissionais especializados e treinados para tal, normalmente neuropsicólogos ou psicólogos com formação nessa área. Apenas a esses, é autorizado a realização e a aplicação de testes especializados, assim como a emissão e assinaturas de laudos nessa área, não podendo ser aplicados por outros profissionais (por exemplo: a Bateria Wecheler, Waiss e Wisc). Esses testes são instrumentos privativos dos profissionais psicólogos e por isso a aplicação reservada à apenas esses profissionais, constam em uma lista de instrumentos privativos no Sistema de Avaliação de Testes Psicológicos (SATEPSI) do Conselho Federal de Psicologia (CFP) – endereço: <https://satepsi.cfp.org.br/>. A avaliação neuropsicológica deve ser realizada naqueles casos em que se detecta CC e em que se necessita de um estudo mais completo, sensível e aprofundado de cada caso. Em muitos centros utiliza-se a chamada “bateria breve” que engloba, além de uma triagem cognitiva (MEEM, 3MS ou o MoCA), o Teste do Relógio (TDR), a fluência verbal semântica categoria animais e o teste de reconhecimento de figuras, com grande vantagem, pois podem ser aplicados na presença de baixa escolaridade e de analfabetismo, tão frequentes, principalmente na população mais idosa (CHAVES et al. 2011; GONDIM et al., 2017; MATIOLI; CARAMELLI, 2010; NITRINI et al., 1994, PARMERA; NITRINI, 2015).

Para avaliação da funcionalidade utilizam-se questionários específicos (CHAVES et al., 2011), como o questionário das atividades funcionais de Pfeffer

(PFEFFER et al., 1982), e o das atividades instrumentais e básicas da vida diária (Índice de Katz) (KATZ; AKPON, 1976) entre outros, sendo que esses devem ser respondidos por familiares e não necessariamente pelos pacientes, pois na maioria das vezes, não percebem as suas limitações. O protocolo de investigação completa-se com a realização de exames laboratoriais, visando a exclusão de causas reversíveis e/ou tratáveis de CC (VDRL, dosagem de Vitamina B12, hormônios tireoidianos, Vírus da Imunodeficiência Humana [HIV]) e a realização exames de neuroimagem, TC do crânio ou RM do encéfalo (Hidrocefalia de pressão normal, tumores, hematomas subdotais, etc...) (GALLUCCI NETO; TAMELINI; FORLENZA, 2005; NITRINI et al., 2005b; PARMERA; NITRINI, 2015).

A Figura 3 demonstra a prevalência padronizada por idade para DA e outras demências por 100.000 habitantes por localização para ambos os sexos.

Figura 3 – Prevalência padronizada por idade para DA e outras demências por 100.000 habitantes por localização para ambos os sexos



Fonte: GBD 2016 Dementia Collaborators (2019).

Outra avaliação imprescindível é a da presença de quadros depressivos, pois a depressão é bastante frequente e impacta muito quando associada a DC. Os pacientes com depressão e DC têm risco aumentado de desenvolver demência, existindo evidências de que a depressão poderia constituir um pródromo ou um fator de risco para demência (BOTTINO et al., 2011).

Mehra et al. (2020) detectaram em estudo realizado na Índia, alta prevalência de transtornos mentais em pacientes com DCNT. Na população hipertensa a prevalência de depressão variou de 15 a 58,1% e os transtornos de ansiedade variaram de 5 a 42,3%. A taxa de depressão em pacientes diabéticos variou de 14 a 41%. Naqueles com DM e hipertensão associadas, a taxa de prevalência de depressão e ansiedade subiu para 60,9%. Em revisão sistemática e meta-análise, Palmer et al. (2013) encontraram dados baseados em entrevistas, que sugerem que, aproximadamente um quarto de adultos com DRC têm depressão e pacientes com DRC grave em tratamento dialítico apresentam maior risco de doença depressiva. Moreira et al., (2014), no entanto, ressaltam a falta de especificidade nas escalas de autoavaliação, que podem identificar sintomas somáticos de doença renal grave como indicativo de depressão. O CC foi identificado em cerca de um quarto dos pacientes com DCNT e em 39,51% encontraram evidências de doença psiquiátrica, sugerindo ampla relação entre ambas (MEHRA et al., 2020).

Em estudo realizado em 2007 em população com DRC em DP, constatou-se que, com o uso do MEEM, 60%, dos pacientes apresentavam declínio cognitivo, 40% apresentaram alteração na fluência verbal e 56% depressão leve ou moderada, com o uso do *Beck Depression Inventory* (BDI, Inventário de Depressão de Beck) (LIMA et al., 2007). No nosso meio Franco e Fernandes (2013) em revisão narrativa, descrevem o aumento na faixa etária dos pacientes em terapia renal substitutiva (TRS) refletindo a tendência mundial de aumento na expectativa de vida e o aumento da DCNT entre as quais a DRC e os CC. A coexistência dessas situações tendem a aumentar progressivamente nessa população, podendo haver agravamento do CC com o tipo de TRS a ser instituído.

Existem evidências que sugerem a presença de déficits neuropsicológicos acompanhando o Episódio Depressivo Maior (EDM) (LAKS et al., 1999; ROZENTHAL; LAKS, J.; ENGELHARDT, 2004). Observa-se que esses déficits se apresentam de forma ampla e tendem a incluir anormalidades envolvendo a sustentação da atenção, da função executiva, da velocidade psicomotora, do raciocínio não verbal e das novas aprendizagens. Contudo, a disfunção neurocomportamental associada ao Transtorno Depressivo Maior apresenta aspectos individuais, havendo diferenças dessas repercussões cognitivas em cada indivíduo. Via de regra, o DC associado à depressão assemelha-se ao CC

subcortical, abrangendo predominantemente as funções executivas, a atenção e a velocidade de processamento.

O conceito de quadro depressivo secundário a lesões vasculares cerebrais foi aventado desde 1997 (ALEXOPOULOS et al., 1997; KRISHNAN; HAYS; BLAZER, 1997) e não raro, encontra-se essa associação na clínica neurológica. O início tardio associado à história de doenças vasculares, CC e a presenças de lesões cerebrais nos exames de imagem são dados favoráveis a esse diagnóstico (BARCELOS et al., 2007; BOTTINO et al., 2011). O rastreio de depressão pode ser realizado , utilizando-se instrumentos de triagem como a *Geriatric Depression Scale* (GDS, Escala de Depressão Geriátrica), a *Centers for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D) e a Escala de Depressão de Hamilton, entre outras. A anamnese e a história familiar podem contribuir para melhorar o rastreio de depressão nos pacientes com DC. O uso do M.I.N.I. e do *Mini International Neuropsychiatric Interview* (M.I.N.I. Plus) tem como diferencial a detecção da depressão doença e não de apenas os sintomas depressivos (DSM IV, 2002).

Em estudo realizado na mesma coorte de pacientes (base de dados denominada de NEFROCOG) por Paraízo et al., em 2016, a depressão estava presente em 23,6% dos casos, porém não impactando no desempenho cognitivo e também na mesma coorte, Almeida et al. (2020) destacam que, dos pacientes avaliados, 34,7% apresentaram sintomas depressivos pelo BDI e 24,1% tinham depressão pelo M.I.N.I. Plus, desses, apenas seis pacientes (46,15%) estavam em tratamento medicamentoso. Quadros depressivos estão associados à maior mortalidade e à menor QV em pacientes dialíticos. Além disso, depressão tem sido descrita como fator de risco para má nutrição em pacientes tratados com HD. (CONDÉ et al, 2010; NOGUEIRA et al., 2008; PALMER et al., 2013).

Os Quadros 1, 2 e 3, baseados em Bottino et al. (2011), demonstram as principais causas de demências, o diagnóstico diferencial entre EDM e DA e critérios para a depressão vascular, respectivamente.

Quadro 1 – Principais causas de demências

Degenerativas	Não degenerativas
<ul style="list-style-type: none"> • Doença de Alzheimer (DA) • Demência Frontotemporal (DFT) • Demência por Corpúsculos de Lewy (DCL) • Paralisia Supranuclear Progressiva (PSP) Corticobasal, etc... • Doença de Parkinson (DP) • Doença de Huntington 	<ul style="list-style-type: none"> • Comprometimento Cognitivo Vascular • Endócrinas (hipotireoidismo, hiperparatireoidismo, etc...) • Hidrocefalia Pressão Normal (HPN) • Traumas cranianos, Hematomas subdurais, Higromas • Doenças desmielinizantes (EM) • Infecciosas (Sífilis, HIV, LEMP) • Nutricionais (déficit de Vitaminas B1, B2, B12) • Medicamentosas - anticolinérgicos, antidepressivos, benzodiazepínicos, antiepilépticos (Topiramato), etc... • Tóxicas – abuso de substâncias – Álcool

Fonte: Adaptado de Bottino et al. (2011).

Quadro 2 – Diagnóstico diferencial entre EDM e DA

Características	EDM	DA
Diagnóstico	Preenche critérios para EDM	Sintomas habitualmente menos intensos do que EDM
Idade de Início	Acima ou abaixo dos 60 anos	Incomum < 60 anos
Início	Tipicamente agudo	Insidioso
Curso	Flutuações e frequentemente humor congruente	Progressivo
Queixas de memória	Usualmente presentes	Variáveis
Humor	Depressivo	Depressivo ou Eufímico
Ciclo Sono/Vigília	Frequentemente alterado	Variável
Afasia/Apraxia/Agnosia	Incomum	Manifestam-se com a progressão da doença
Memória	Desempenho melhor do que a autoavaliação/Desempenho melhora com pistas para Evocação Intrusão de informação atípica	Desempenho pior do que a autoavaliação/Não melhora com pistas/Intrusão de informações ao tentar evocar novo material
Disfunção Executiva	Típica	Variável/ocorre mais tardiamente
Velocidade de processamento	Alentecida	Normal
Esforço	Diminui com a demanda cognitiva, desproporcional às tarefas que demandam maior esforço Respostas tipo “ não sei” e “não consigo”	Usualmente normal

Fonte: Adaptado de Bottino et al. (2011).

Quadro 3 – Critérios diagnósticos para a depressão vascular

Presença de duas características cardinais
Evidência ou fator de risco para doença vascular
Início da depressão após 65 ^a
Mudança no curso da depressão após evento vascular em pacientes com início precoce da depressão
Evidência ou fator de risco para doença vascular
Presença de alguma característica secundária
Comprometimento cognitivo
Lentificação psicomotora
Ideação depressiva pobre
Pouco Insight
Ausência de história familiar de doença do humor
Incapacidade

Fonte: Adaptado de Bottino et al. (2011).

2.3.7 Imagem e cognição

“Calma. É só aos poucos que o escuro fica claro” (ROSA, 2005).

A Neuroimagem quando realizada especificamente no contexto dos DC e/ou demência tem aspectos fundamentais no exercício do diagnóstico diferencial, conforme relatado anteriormente (ALVES; WAJNGARTEN; BUSATTO 2005; PATRO et al., 2015).

Apresenta, também, alterações características próprias de várias situações nas quais há DC e/ou demências como, por exemplo, a atrofia hipocampal nos casos de DA, a atrofia lobar frontotemporal nas DFT e as alterações da substância branca (hipodensas na TC ou hiperintensas nas imagens em T2 na RM) encontrados nos comprometimentos vasculares (McGINNIS, 2011; TARTAGLIA; ROSEN; MILLER, 2011; ZAKZANIS; GRAHAM; CAMPBELL, 2003). Vale lembrar que a presença dessas últimas, não necessariamente, têm significado patológico, podendo ocorrer dentro do contexto do envelhecimento normal, devendo ser interpretadas pareadas com a história clínica, no exame clínico e na avaliação neuropsicológica (ALVES et al., 2017; ENGELHARDT et al., 2020; RASTOGI; WEISSERT; BHASKAR, 2021).

A presença de atrofia regional associada a uma síndrome “focal” que corresponda à área afetada pode ser mais relevante que o de uma atrofia cortical generalizada. Nas fases iniciais da DA, nas quais o comprometimento da memória é, habitualmente a manifestação clínica mais importante, a RM pode mostrar atrofia da formação hipocampal, particularmente do córtex entorrinal, onde se têm observado

as alterações neuropatológicas mais precoces da DA, diferenciando do envelhecimento normal, enquanto os pacientes com DA de maior duração, tendem a apresentar alterações mais proeminentes nos lobos temporais mediais e no giro cingulado anterior (ZAKZANIS; GRAHAM; CAMPBELL, 2003), mas da mesma forma que ocorrem nas lesões vasculares, essas alterações podem ser decorrentes do avançar da idade e devendo ser avaliadas dentro do contexto clínico.

Em revisão recente Rastogi, Weissert e Bhaskar (2021) destacam a importância das lesões da substância branca, de suas várias etiologias e fisiopatologias e da multiplicidade de apresentações em estudos por imagem. Ressaltam também, a maior sensibilidade da RM frente à TC e das variadas técnicas de RM para a melhor avaliação das mesmas. Com o avanço das tecnologias de imagem, como a RM de 3 teslas, a RM funcional (RMf) e da tomografia por emissão de pósitrons (PET-CT), essas alterações serão detectadas mais precocemente (RISACHER; SAYKIN, 2019).

Atualmente temos também a possibilidade da utilização de dosagens de marcadores biológicos, tanto no líquido cefalorraquiano (LCR), quanto no sangue, dentre os quais as dosagens da proteína tau, da proteína tau-fosforilada (fosfo-tau) e do β -amiloide que têm grande relevância no diagnóstico (GALLUCCI NETO; TAMELINI; FORLENZA, 2005; NITRINI et al., 2005a; NITZSCHE; MORAES; TAVARES JÚNIOR, 2015).

Quanto ao CC de natureza vascular (a segunda causa mais frequente de demências, precedida pela DA), tem como características a presença de lesões cerebrais nos exames de neuroimagem. A forma mais frequente de CC e de DV é a chamada doença dos pequenos vasos ou da microcirculação, sendo que a RM é mais sensível para esse diagnóstico quando comparada com a TC. As imagens obtidas por RM apresentam hiperintensidades da substância branca de presumida origem vascular (leucoaraioses), lacunas isquêmicas de presumida origem vascular, micro-hemorragias e aumento dos espaços perivasculares (DICKIE; QUINN; DAWSON, 2019; FAZEKAS et al., 1987; VEMURI et al., 2021).

2.4 DOENÇA RENAL CRÔNICA

“Eu sou é eu mesmo. Divirjo de todo o mundo... Eu quase que nada não sei. Mas desconfio de muita coisa” (ROSA, 2005).

2.4.1 Epidemiologia

Nos últimos anos estamos vivenciando um aumento progressivo nos casos de DRC mundialmente e isso está se tornando um grave problema de saúde pública (ALVES et al., 2017; HAMER; NAHAS, 2006). O GBD, em 2017, sugeriu que a prevalência global de DRC foi de 9,1% (697,5 milhões casos). Desde 1990, a prevalência de DRC aumentou 29,3% (26,4 a 32,6). A prevalência global de DRC, estratificada por idade foi maior em mulheres (9,5%) do que em homens (7,3%).

Quase um terço de todos os casos de DRC ocorreram na China (132,3 milhões) ou na Índia (115,1 milhões), em dez países ocorreram mais dez milhões de casos e em 79 países uma taxa maior que um milhão de casos. A prevalência global de DRC em todas as idades aumentou 29,3% entre 1990 e 2017. “O aumento da prevalência em todas as idades se deve ao envelhecimento da população mundial população” (GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS, 2019); a incidência global padronizada por idade para diálise e transplante renal também aumentou entre 1990 e 2017 (43,1% para diálise e 34,4%, para transplante), refletindo aumento da disponibilidade dessas terapias.

Em 2017, a DRC resultou em 1,2 milhão de mortes e foi a 12^a maior causa de morte no mundo (ocupava a 17^a em 1990). Além disso, 7,6% de todas as mortes por DCV (1,4 milhões) podem ser atribuídas à função renal prejudicada. A mortalidade global por DRC em todas as idades aumentou em 41,5% entre 1990 e 2017, com predomínio nos países de baixo e médio desenvolvimento socioeconômico-demográfico, fato esse atribuído ao somatório do envelhecimento e ao aumento das taxas das DCNT principalmente o DM e a HAS (CARNEY, 2020; COCKWELL; FISHER, 2020).

A doença renal afeta cerca de 37 milhões de pessoas nos EUA (15% da população adulta; mais de um em cada sete adultos). Aproximadamente 90% das pessoas com doença renal não sabem que a tem, ou seja, dois em cinco adultos com doença renal grave não sabem que a tem. Cerca de um em cada três adultos

nos EUA (aproximadamente 80 milhões) está sob risco de desenvolver a doença renal.

Em 2018, os custos estimados com a DRC, em todos os estágios foram de US\$130 bilhões (US\$81 bilhões com DRC em tratamento de manutenção e US\$49,2 bilhões adicionais com aqueles em TRS) (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION – NKF, 2021).

No contexto epidemiológico da DRC, merece destaque o estudo do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES), que envolveu amostra representativa da população dos EUA, (n = 13.233) com vinte ou mais anos de idade. Essa análise revelou que aproximadamente 13% da população adulta dos EUA tem DRC estágios 1 a 4 (SAYDAH et al., 2007). Dados do *US Renal Data System* preveem um aumento progressivo do número de pacientes (700.000 pacientes em 2010 para 2,2 milhões de pacientes em 2030). Tendência semelhante ocorre em outros países (FROISSART et al., 2005).

No ano de 2020, prevalência de DRC entre adultos nos EUA tem permanecido relativamente estável em pouco menos de 15% nos últimos 15 anos. Ao mesmo tempo, o número de indivíduos com fatores de risco importantes, como idade avançada, DM e a HAS aumentou. A incidência de DRC em fase terminal aumentou nos últimos vinte anos e continua a aumentar, sendo que, mais lentamente nos últimos anos. Em contraste, a prevalência ajustada de DRC terminal tem aumentado, principalmente, devido ao declínio da mortalidade entre esses pacientes.

A prevalência nos EUA permanece uma das mais altas do mundo, com 2.242 casos/milhão em 2018. A taxa de TxR entre pacientes que receberam a diálise aumentou em 2018 para 3,6 por cem pessoas/ano, continuando uma tendência que começou em 2014, após anos de declínio constante. No final de 2018, havia 554.038 pacientes em diálise e 229.887 pacientes com transplante renal funcional nos EUA (JOHANSEN et al., 2021).

No Brasil, a SBN realiza anualmente, um inquérito nacional coletando informações básicas dos pacientes com DRC em programa de diálise nos centros de diálise cadastrados. Estudos sobre TRS baseados em dados coletados em janeiro de 2009 revelaram que havia 77.589 pacientes em diálise no Brasil e que, a prevalência e a incidência de DRC correspondiam a cerca de 405 e 144 por milhão na população, respectivamente. Análise dos dados laboratoriais de adultos, revelou

que 2,3% dos indivíduos avaliados tinham TFGe < 45 mL/min/1,73m² ou DRC estágios 3B, 4 e 5. Extrapolando-se esses resultados para a população adulta brasileira, sugere-se que cerca de 2,9 milhões de brasileiros teriam um terço ou menos da TFG dos indivíduos normais (FERNANDES; BASTOS; BASTOS, 2010; BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; SESSO et al., 2016).

No censo da SBN de 2013, registrou-se 100.397 pacientes em diálise tendo a HAS sido apontada como a principal causa de DRC (35%), seguida por DM (30%), glomerulonefrite crônica (12%), outras causas (12%), causas indefinidas (8%) e rins policísticos (4%).

No censo de 2016, o número total estimado de pacientes em diálise foi de 122.825. As estimativas nacionais das taxas de prevalência e de incidência de pacientes em tratamento dialítico foram de 596 por milhão de habitantes, com uma taxa anual de mortalidade de 18,2%. Dos pacientes prevalentes, 92% estavam em HD e 8% em DP, 29.268 (24%) estavam em fila de espera para transplante (SESSO et al., 2016). Em estudo realizado em São João Del Rei, município do Sudeste do Brasil, visando investigar a prevalência estimada de DRC em pacientes diabéticos e hipertensos de alto risco cardiovascular em centro especializado nesse tipo de atendimento (Hiperdia) constatou-se que 36,6% apresentaram alteração nos marcadores de função renal na primeira coleta, e 17,3% a mantiveram sendo essa a prevalência naquela amostra. Nenhum desses pacientes era sabedor dessa condição e da necessidade de acompanhamento médico especializado com o nefrologista (ALVES et al., 2017).

Em maio de 2020, Neves et al. publicam o Censo Brasileiro de Diálise: análise de dados da década – 2009-2018, demonstrando que o número total estimado de pacientes em diálise foi de 133.464. Estimativas das taxas de prevalência e incidência de pacientes em tratamento dialítico por milhão da população (pmp) foram de 640 e 204, respectivamente, com médias de aumento anuais de 23,5 pmp e 6 pmp para prevalência e incidência, respectivamente. Taxa anual de mortalidade bruta foi de 19,5%. Dos pacientes prevalentes, 92,3% estavam em HD e 7,7%, em DP, com 29.545 (22,1%) em fila de espera para transplante. No Censo realizado em 2020, observa-se que o número total estimado de pacientes em diálise foi de 144,779. Estimativas das taxas de prevalência e incidência de pacientes em tratamento dialítico foram de 684 e 209 pmp, respectivamente. Taxa anual de

mortalidade bruta foi de 24,5%. Dos pacientes prevalentes, 92,7% estavam em HD e 7,3%, em DP, com 33.239 (23%) em fila de espera para transplante.

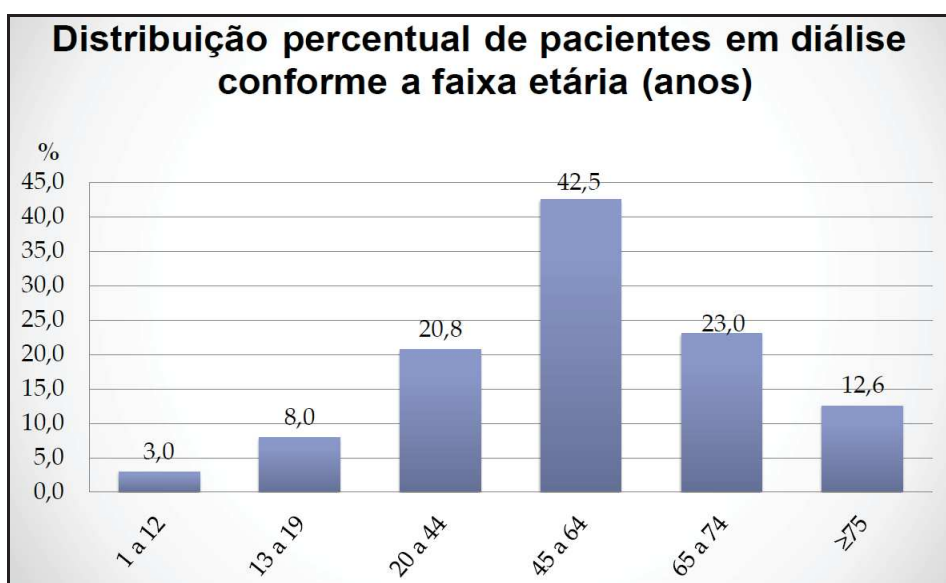
Os Gráficos 1, 2 e 3 demonstram o total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano (2001 a 2020), a distribuição percentual de pacientes em diálise conforme a faixa etária, diagnóstico de base dos pacientes em DP (2017-2020) e taxa de mortalidade anual de pacientes em DP (2016-2020), respectivamente, de acordo com o Censo da SBN de 2020.

Gráfico 1 – Total estimado de pacientes em tratamento dialítico por ano (2001-2020)



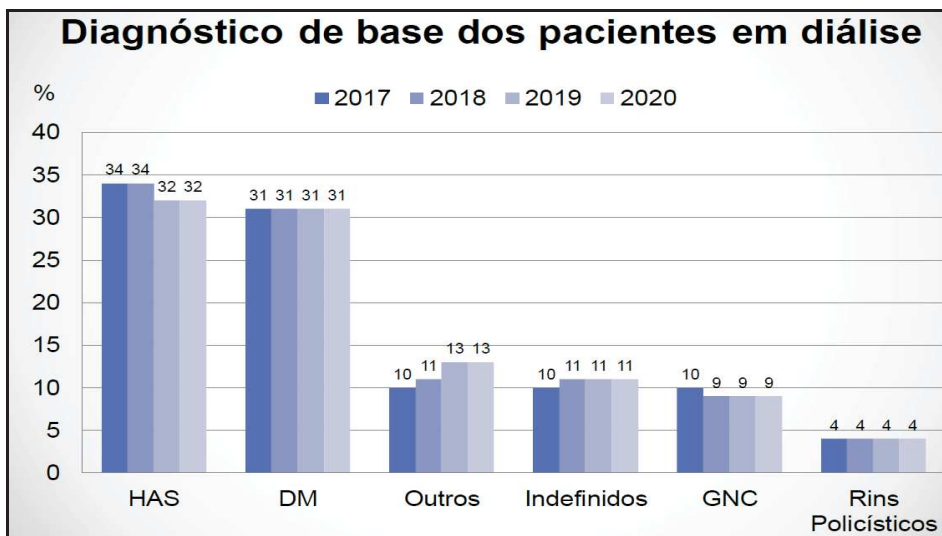
Fonte: SBN (2021).

Gráfico 2 – Distribuição percentual de pacientes em DP conforme faixa etária



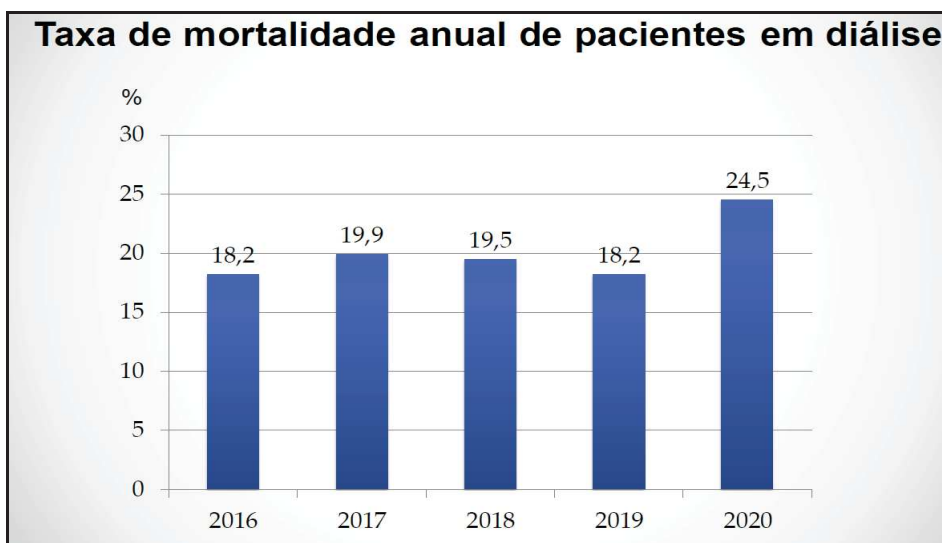
Fonte: SBN (2021).

Gráfico 3 – Diagnóstico de base dos pacientes em DP (2017-2020)



Fonte: SBN (2021).

Gráfico 4 – Taxa de mortalidade anual de pacientes em DP (2016-2020)



Fonte: SBN (2021).

Esses dados confirmam as previsões de alto impacto da DRC no Brasil que, como país emergente, vem sofrendo sucessivos impactos epidemiológicos e socioeconômicos gerados pelo aumento substancial da incidência/prevalência da DRC e de suas consequências.

2.4.2 Definição e estadiamento da doença renal crônica

Por definição, apresenta DRC todo indivíduo que, por um período maior ou igual a três meses, exibir TFG $< 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ e/ou evidências de lesão do parênquima renal, como por exemplo, proteinúria e/ou hematúria glomerular ou alterações de imagem (K/DOQI, 2002). A TFG pode ser estimada a partir da mensuração da concentração de creatinina sérica, que depende, além da capacidade de filtração dos glomérulos, de variáveis como idade, dieta, sexo, raça e massa muscular (PATEL; KIMMEL; SINGH, 2002). Várias equações foram desenvolvidas para estimar a TFG, a partir dos valores sanguíneos de creatinina, em pacientes adultos e crianças, ajustando algumas das variáveis descritas. As fórmulas de utilização mais frequente são: equação de Cockcroft e Gault (CG) e equação abreviada do estudo *Modification of Diet in Renal Disease* (MDRD) (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; INKER; PERRONI, 2018; LEVEY et al., 2009;). Posteriormente o grupo *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration* (CKD-EPI) desenvolveu uma equação baseada em indivíduos com e sem DRC, que usa as mesmas quatro variáveis que a do MDRD e que apresenta melhor desempenho e previsão de risco, principalmente nas faixas de TFG $> 60 \text{ mL/min/1,73m}^2$ (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Para o estadiamento da DRC, a proteinúria, particularmente a albuminúria é o principal marcador de lesão do parênquima renal. Sendo assim, a presença de albumina na urina deve ser regularmente pesquisada e documentada. Valores de excreção urinária de albumina $< 30 \text{ mg/24h}$ são considerados normais, valores entre 30 e 300 mg/24h são denominados de microalbuminúria e valores acima de 300 mg/24h, correspondem à macroalbuminúria ou proteinúria (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; BRASIL, 2014; KIRSZTAJN et al., 2011). Além da proteinúria, são considerados marcadores de lesão renal, alterações do sedimento urinário ou alterações estruturas dos rins, observáveis em exame de imagem renal (KDOQI, 2002). Baseado na TFG e na presença ou não de proteinúria, o KDOQI NKF propôs o estadiamento da DRC inicialmente em cinco estágios, endossado pela *Kidney Disease Improving Global Outcome* (KDIGO) em 2004. Posteriormente, em 2009 a KDIGO adicionou a presença ou não de albuminúria a essa classificação e também subdividiu o estágio 3 da DRC em 3A e 3B, conforme Quadro 1.

Quadro 4 – Estadiamento da DRC de acordo com TFG e albuminúria

Estágio da DRC	G (mL/min/1.73m ²)	Macroalbuminúria (30-300 mg/dia) Macroalbuminúria (> 300 mg/dia)
1	> 90	Sim
2	60-89	Sim
3A	45-59	Sim/Não
3B	30-44	Sim/Não
4	15-29	Sim/Não
5	< 15	Sim/Não

Fonte: Levey et al. (2009).

A KDIGO de 2012 para a avaliação e gestão da DRC serve para atualizar as Diretrizes de Prática Clínica KDOQI para DRC do ano de 2002: avaliação, classificação e estratificação após uma década de pesquisa focada e prática clínica em DRC. O documento visa fornecer orientação atualizada sobre a avaliação, gestão e tratamento para todos pacientes com DRC. Especificamente, a diretriz mantém a definição de DRC, mas apresenta uma estrutura de classificação aprimorada; elaborada sobre a identificação e prognóstico de DRC; discute o manejo da progressão e complicações da DRC; e se expande no *continuum* de cuidados de DRC: tempo de encaminhamento ao especialista, gestão contínua de pessoas com DRC progressiva, momento do início da diálise e, finalmente, a implementação de um programa de tratamento que inclui gestão conservadora abrangente. O desenvolvimento da diretriz seguiu um processo explícito de revisão e avaliação de evidências.

O Quadro 5 demonstra a nomenclatura da DRC atual usada pela KDIGO. A DRC é definida como anormalidades da estrutura ou função renal, presentes por 3 meses, com implicações para saúde e DRC são classificados com base na causa, categoria de TFG e categoria de albuminúria (CGA).

Quadro 5 – Prognóstico de DRC por TFG e categoria de albuminúria

Prognosis of CKD by GFR and Albuminuria Categories: KDIGO 2012				Persistent albuminuria categories		
				Description and range		
				A1	A2	A3
				Normal to mildly increased	Moderately increased	Severely increased
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
GFR categories (ml/min/ 1.73 m ²) Description and range	G1	Normal or high	≥90			
	G2	Mildly decreased	60-89			
	G3a	Mildly to moderately decreased	45-59			
	G3b	Moderately to severely decreased	30-44			
	G4	Severely decreased	15-29			
	G5	Kidney failure	<15			

Green: low risk (if no other markers of kidney disease, no CKD); Yellow: moderately increased risk; Orange: high risk; Red, very high risk.

Fonte: NKF (2013).

2.4.3 Complicações da doença renal crônica

“O vento experimenta a que irá fazer com sua liberdade” (ROSA, 2005).

2.4.3.1 Gerais

Anteriormente ao advento da TRS, a uremia e suas consequências eram as manifestações clínicas da DRC e invariavelmente evoluíam para a encefalopatia urêmica com tremores, ataxia, confusão mental, crises convulsivas e rebaixamento do nível da consciência, coma e inexoravelmente, a morte. As manifestações eram sistêmicas e abrangiam inúmeros e diversificados sintomas. Quando a instalação era aguda, essa sintomatologia era rápida e progressiva, evoluindo em alguns dias, rapidamente para a morte. Contrariamente, quando a instalação era crônica, essa sintomatologia instalava-se lentamente, não raro, por meses até anos. Evoluía com sintomatologia diversificada por afetar inúmeros sistemas orgânicos e, com o agravamento do quadro e a perda progressiva das funções renais (regulatórias, excretórias e endócrinas), provocaram o acúmulo de toxinas urêmicas, que em última análise, acarretavam a síndrome urêmica. As manifestações clínicas da DRC são sistêmicas, inespecíficas e relacionadas a múltiplos órgãos, podendo variar de paciente para paciente. Pode ocorrer desde prurido, fraqueza muscular, anorexia,

adinamia, câimbras, náuseas, vômitos, diarreia e tremores e, com a piora do quadro, sintomas mais graves como dispneia, edemas, HAS rapidamente progressiva e de difícil controle, oligoanúria, arritmias, insuficiência cardíaca e déficits na atenção e na cognição, podendo evoluir para franco delirium. É frequente o hálito urêmico. Segue-se a letargia alternando com irritabilidade, sonolência, torpor e o coma, que se não tratados evolui para o óbito.

Dentre as complicações mais frequentes da DRC estão a anemia, que se associa a pior QV, a DCV com aumento de hospitalização e de mortalidade; o hipermetabolismo proteico associado à desnutrição e ao aumento da mortalidade; o distúrbio ósseo mineral que resulta em níveis alterados de Ca, P, hormônio da paratireoide (PTH), e da vitamina D com alterações ósseas e calcificação vascular e de partes moles, além da dislipidemia, resultando em alta morbimortalidade cardiovascular (INKER; PERRONI, 2018; MEYER; HOSTETTER, 2007; SBN et al., 2011).

2.4.3.2 Toxinas urêmicas

Por anos, atribuíram-se esses sintomas a inúmeros fatores, tendo sido da ureia e de seu nível elevado no sangue, a primazia da responsabilidade pelo quadro clínico. Inicialmente, atribuíam-se sua origem aos rins, fato afastado, quando se observou seu aumento progressivo, mesmo após nefrectomia bilateral realizadas em animais. Associou-se assim, a ureia a doenças renais. A ureia foi sintetizada em laboratório pelo químico alemão Friedrich Wohler (1800-1882), em 1827, e nesse mesmo ano Richard Bright (1789-1858), descreve as alterações estruturais renais em pacientes edematosos e sua associação com a proteinúria, o primeiro teste químico a entrar na prática clínica para o diagnóstico de uma doença (nefrite) (OLSEN; BASSETT, 1951; SALGADO FILHO; ARAÚJO BRITO, 2006). Em 1847, Piorry introduziu o termo “uremia” na prática clínica (MOREIRA et al. 2014; SCHNEIDER et al., 2015). O *clearance* de ureia foi utilizado como forma de se avaliar a função renal por longo tempo até ser substituído pelo *clearance* da creatinina. A síndrome clínica da uremia ocorre devido à falha não apenas das funções excretórias, mas também das funções metabólicas, regulatórias e endócrinas do rim (KISHORE; KÁLLAY; TULKENS, 1989). Esses autores concluem que a síndrome urêmica, possivelmente, seria secundária a efeitos combinados de

vários compostos como os derivados de guanidina. De Deyn et al. (2009) descrevem os efeitos neurotóxicos desses compostos responsabilizando-os pelos sinais da encefalopatia urêmica e de suas principais manifestações clínicas: as crises epiléticas e os comprometimentos cognitivos. Esses seriam causados pelos efeitos excitatórios dos compostos de guanidina, entre os quais a creatinina, nos sintomas urêmicos no SNC levando à ativação de receptores N-metil-D-aspartato e à inibição concomitante de receptores de ácido gama-aminobutírico tipo A (DE DEYN et al., 2009). Em revisão, Viggiano et al (2020) corroboram a visão de multiplicidade de fatores e compostos que causam os sinais de uremia e adicionam a barreira hematoencefálica (BHE) e o sistema glinfático, como tendo papel fundamental nessa situação. Estes autores resumem de forma extremamente didática, a ocorrência e atuação de inúmeras prováveis neurotoxinas urêmicas e neurotrofinas renais, assim como, suas possíveis ações e consequências no SNC (Tabela 1).

Tabela 1 – Neurotoxinas urêmicas e neurotrofinas renais

Molecule	Effect on the CNS			Attributes*
	Microscopic scale (cells and/or tissue)	Intermediate phenotypes	Behavioural scale	
Potential uraemic toxins				
Asymmetric dimethyl arginine	Endothelial dysfunction ²¹²	Vascular brain injury ²¹³ ; slower gait speed ²¹⁴	Cognitive impairment	Water-soluble; does not cross BBB
β2-microglobulin	NA	NA	NA	Intermediate solubility; does not cross BBB
3-carboxy-4-methyl-5-propyl-2-furanpropanoic acid	Inhibition of brain-to-blood transport of metabolites ²¹⁵	Sleep alteration ²¹⁶	NA	Protein-bound; crosses BBB
FGF23	Endothelial dysfunction ²¹⁷	NA	Memory deficits ¹⁵⁸	Intermediate solubility; does not cross BBB
Hippuric acid	Endothelial dysfunction ²¹⁸	BBB dysfunction	Uraemic encephalopathy	Water-soluble; crosses BBB
IL-1β	Neurodegeneration of dopaminergic neurons ²¹⁹	NA	Deficits in executive function and memory	Protein-bound; does not cross BBB
IL-6, TNF	Neuroinflammation ²²⁰	Reduced glymphatic drainage ²²¹	NA	Intermediate solubility; does not cross BBB
Indole-3-acetic acid	Degeneration of NPCs ²²²	NA	NA	Protein-bound; crosses BBB
Indoxyl sulfate and p-cresyl sulfate	Neuroinflammation; neuronal cell death; activation of glial cells ²²³	NA	Cognitive impairment ²²⁴	Protein-bound; crosses BBB
Leptin	Neuroprotective; NPC apoptosis; adiposity-dependent neurotoxicity ^{225,226}	NA	NA	Protein-bound; does not cross BBB
Methylglyoxal	Cell death in NPCs; reduced amyloid-β precursor production ^{227,228}	Less grey matter	Deficits in memory and executive functions ²²⁸	Protein-bound; crosses BBB
Neuropeptide Y	Endothelial dysfunction ^{230,251} ; control of neurogenesis ²³²	Defective sleep regulation	NA	Intermediate solubility; crosses BBB
Parathyroid hormone	NA	Gait instability ²²⁹	NA	Intermediate solubility; does not cross BBB
Spermidine and putrescine	NA	NA	NA	Protein-bound; does not cross BBB
Putative kidney neurotrophins				
Erythropoietin	Increases brain aquaporin 4 levels (via glymphatic pathway) ²³⁰	Neuronal oxygenation	Improves behavioural deficit	Intermediate solubility; does not cross BBB
Hydrogen sulfide	Promotes NPC differentiation; neuroprotective effects ^{231,232}	NA	Improves behavioural deficit	Water-soluble; crosses BBB
Uric acid	Protective effect on dopaminergic neurons; promotes NPC differentiation ^{233,234}	Increases brain perivascular spaces (glymphatic pathway) ²³⁵	NA	Water-soluble; crosses BBB
Vitamin D-calcitriol	Decreases neuroinflammation; promotes neurogenesis ^{236,237}	NA	Maintains global cognitive performance ²³⁸	Protein-bound; crosses BBB

BBB, blood-brain barrier; FGF23, fibroblast growth factor 23; NA, not available; NPC, neural progenitor cell; TNF, tumour necrosis factor. *Ability to cross the BBB predicted using <https://www.cbligand.org/BBB/>.

Fonte: Viggiano et al. (2020).

2.4.3.3 Doença cardiovascular

Indubitavelmente, é de longe, o problema mais grave quando se segmenta a avaliação clínica dos pacientes com DRC, sendo o maior fator causal de desfechos duros (COZZOLINO; BRANCACCIO, 2007; SALGADO FILHO; ARAÚJO BRITO, 2006). Esses pacientes estão expostos a fatores de risco ditos tradicionais (HAS, sobrepeso, dislipidemia, hipertrofia ventricular esquerda), e também a vários fatores de risco adicionais, incluindo aqueles relacionados à uremia e à diálise (disfunção endotelial, EO, anemia, desequilíbrio de Cálcio fosfórico e reação inflamatória sistêmica). A hipertrofia ventricular esquerda (HVE), a ICC, a DAC, as arritmias cardíacas e também os AVC são suas principais manifestações. Pacientes com DRC e doença renal terminal apresentam um risco cinco a dez vezes maior de desenvolvimento DCV do que os controles pareados por idade (BREGMAN et al., 2010; TONELLI; KARUMANCHI; THADHANI, 2016). E o risco de patologia cardiovascular em pacientes em diálise excede o risco na população em geral em dez a vinte vezes (MALINOK et al., 2014). São responsáveis por mais de 50% das mortes em pacientes com DRC, e esses têm maior probabilidade de morrer de DCV do que progredir para doença renal em estágio terminal (BRIASOULIS; BAKRIS, 2013; CANZIANI; MOYSÉS, 2011).

2.4.3.4 Anemia

A anemia é uma das complicações mais frequentes da DRC com repercussão nos desfechos evolutivos, principalmente, no aumento dos riscos cardiovasculares, no agravamento da própria função renal e, também, no desempenho cognitivo. Tem piora diretamente proporcional à queda da função renal, sendo inferior a 10% nos estágios 1 e 2, 20-40% no estágio 3, 50-60% no estágio 4 e mais de 70% no estágio 5, com repercussões clínicas sistêmicas, tipo adinamia, lassidão, cansaço até comprometimentos na cognição e na atenção (BREGMAN; PECOITS-FILHO, 2007; CANZIANI et al., 2006; LANKHORST; WISH, 2010). Frequentemente se associa a déficit de ferro, ferritina e transferrina. Em estudo realizado na mesma coorte de pacientes (NEFROCOG), por Almeida et al. (2020) foi concluído que níveis séricos de hemoglobina e ferritina se associam com CC. Níveis mais baixos de ferritina se correlacionaram com piora no MoCA e, pior desempenho nos testes que avaliam

atenção e funções executivas, acarretando impacto nas atividades de vida diária desses pacientes (ALMEIDA et al., 2020).

2.4.3.5 Inflamação

Outro aspecto bastante relevante na casuística deste estudo, é a presença de diversos fatores inflamatórios, a inflamação e suas consequências. É fato conhecido a ocorrência do estado inflamatório na DRC e as repercussões nas complicações, variando, desde piora na função renal, no aumento da proteinúria, na disfunção endotelial e funcionalidade da BHE. Esses fatos explicam a presença de alterações funcionais sistêmicas, inclusive em nível do SNC, onde a disrupção da BHE ocasionaria alterações homeostáticas no meio interno e conseqüentemente seu mau funcionamento e sua disfunção (DUMMER; THOMÉ; VERONESE, 2007; FEISTAUER et al., 2017; HSU et al., 2001; VIANNA et al., 2011; ROCHFORT; CUMMINS, 2015).

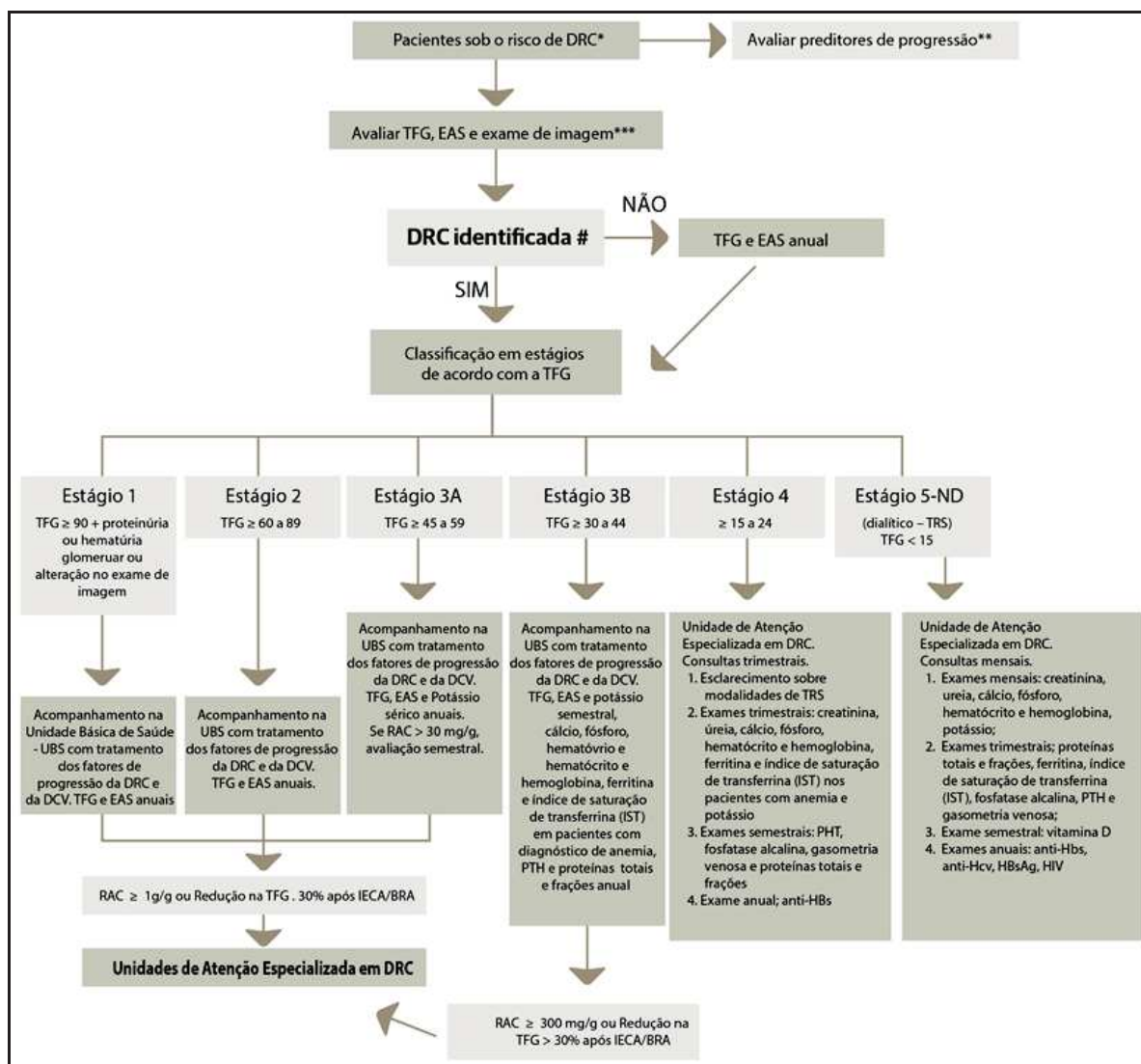
2.4.3.6 Distúrbio mineral ósseo

Em pessoas saudáveis, os níveis normais de Cálcio e Fósforo são mantidos pela interação entre o PTH e o calcitriol, metabólito vitamina D3 ativa. Esses dois hormônios atuam em três órgãos principais: ossos, rins e intestino. Os rins desempenham um papel crítico na regulação dos níveis normais de Cálcio e Fósforo; portanto, suas alterações ocorrem rapidamente em pacientes com DRC. O resultado é: alteração das concentrações de Ca e P e danos à remodelação óssea, que juntos produzem fraturas e manifestações extraesqueléticas como calcificação vascular aumentando o risco de DCV (CARMO, 2017; COZZOLINO et al., 2008; KIRSZTAJN et al., 2011; MOYSÉS et al., 2010).

Em última análise, deve-se seguir protocolos pré-estabelecidos para acompanhamento dos pacientes com DRC com condutas pré-estabelecidas para prevenir e, se for o caso, detectar precocemente as complicações decorrentes da DRC.

Na Figura 4 tem-se o fluxograma para avaliação da DRC, constante nas Diretrizes clínicas para o cuidado ao paciente com DRC no Sistema Único de Saúde (SUS) (BRASIL, 2014).

Figura 4 – Fluxograma para avaliação da DRC



Legenda: *pessoas com diabetes, hipertensão, idosos, IMC > 30, história de DCV (Doença coronariana, AVC, doença vascular periférica, insuficiência cardíaca), histórico de DRC na família, tabagismo, uso de agentes nefrotóxicos; **níveis pressóricos mal controlados, níveis glicêmicos mal controlados, níveis de colesterol mal controlados, estágio da DRC, albuminúria, tabagismo, exposição a agentes nefrotóxicos; ***exame de imagem deve ser feito para indivíduos com história de DRC familiar, infecção urinária de repetição e doenças urológicas; # TFG < 60 mL/min/1,73m², por pelo menos três meses consecutivos, ou TFG ≥ 60mL/mim/1,73m² se associada a pelo menos um marcador de dano renal parenquimatoso ou alteração no exame de imagem.

Fonte: Brasil (2014).

2.5 COMPROMENTIMENTO COGNITIVO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: SUAS CAUSAS, REPERCUSSÕES E CONSEQUÊNCIAS

“A vida é feita de poucas certezas e muitos dar-se um jeito” (ROSA, 2005).

De etiologia ainda indefinida e bastante discutida, ocorre desde as fases iniciais da doença e apresenta um agravamento progressivo chegando a níveis de demência quando, na maioria das vezes, o diagnóstico é então, suscitado, semelhante ao que ocorre com a própria DRC (DA MATTA et al., 2004). A DRC é uma doença inerentemente de natureza sistêmica (ZOCCALI et al., 2017), e, muitas vezes, quando se discute as DCV nesse contexto, foca-se apenas no aspecto cardiovascular, frequentemente, negligenciando-se as doenças cerebrovasculares.

Quando se avaliam esses riscos, é preciso ficar claro, que outros órgãos, além do coração, são também afetados, incluindo o encéfalo, sendo que a doença cerebrovascular ocorre em todos os estágios da DRC (DAD; WEINER, 2015). Em uma coorte agrupada dos EUA, os fatores de risco associados independentemente de AVC foram raça afro-americana, pressão arterial diastólica (PAD) basal alta, sexo masculino, DM, hipertrofia ventricular esquerda, história prévia de doença cardiovascular e TFGe < 60 mL/min/1,73m², além de pressão arterial sistólica (PAS) elevada e idade mais avançada (DAD; WEINER, 2015; WEINER et al., 2006, 2008). Confirmando a associação entre função renal e AVC, uma meta-análise realizada por Lee et al. (2010), mostrou que TFGe < 60 mL/min/1,73m² se associou a um risco 43% maior de AVC. No entanto essa tendência não foi encontrada na série *The 3C Study*, uma coorte de base populacional de quase oito mil indivíduos com mais de 65 anos, publicada por Helmer et al. (2011).

O risco de AVC também é diretamente proporcional ao aumento dos níveis de albuminúria. O estudo europeu *EPIC-Norfolk* (Inglaterra) mostrou que o risco de AVC aumenta mesmo com níveis de albumina urinária no limite superior da normalidade (YUYUN et al., 2004). Outras meta-análises também mostraram relações robustas entre proteinúria e risco de AVC (LEE et al., 2010; NINOMIYA et al., 2009, TONELLI; KARUMANCHI; THADHANI, 2016), sobretudo, em níveis > 300 mg/g/creatinina (CORESH; LEVEY, 2019; LEE et al., 2010; TOYODA, 2015).

Esses dados corroboram a teoria do comprometimento vascular simultâneo entre os rins e o encéfalo, pois a redução da TFG e a proteinúria são consequências

do agravamento do comprometimento vascular das lesões renais e o DC seria a expressão funcional do comprometimento vascular em nível encefálico. Postula-se que um mecanismo vascular levando ao adoecimento simultâneo, poderia explicar essa associação devido a fatores de risco vascular semelhantes, afetando tanto o rim quanto o cérebro, que são potencialmente exacerbados pela DRC. Alterações fisiopatológicas devido à disfunção endotelial, acompanhada por inflamação, stress oxidativo e anemia, podem estar particularmente envolvidos. É sabido que a albuminúria está intimamente associada à prevalência e à incidência de DCV, sendo um marcador de disfunção endotelial e de lesão da microcirculação. Mostrou-se que a albuminúria se inclui entre outros fatores de risco como HAS, dislipidemia, disfunção endotelial, hiper-homocisteinemia, marcadores inflamatórios e stress oxidativo (ITO et al., 2009), confirmando a participação dos fatores de riscos tradicionais e dos não tradicionais, na fisiopatologia da doença (processos inflamatórios, aumento de citocinas pró-inflamatórias, disfunção endotelial, aterosclerose, stress oxidativo, anemia, hiper-homocisteinemia, enrijecimento arterial e toxinas urêmicas) (DA MATTA et al., 2014; FRANCO; STAROSTA; RORIZ-CRUZ, 2019; KARASAVVIDOU et al., 2018; STRINGUETTA-BELIK; MARTIN; FRANCO, 2014).

Em 2010, em estudo de meta-análise, o *Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium* conclui que TFGe < 60 mL/min/1,73m² e albuminúria ≥ 10 mg/g foram significativamente associados a um aumento do risco de mortalidade cardiovascular e por todas as causas, independentemente um do outro e dos fatores de risco tradicionais. Esses resultados fornecem uma base quantitativa para a inclusão dessas duas medidas renais na avaliação de risco na população geral.

A maioria dos estudos sugere que, quanto maior a gravidade da DRC, maior a progressão do declínio cognitivo. Estudos comparativos entre pacientes renais crônicos com pacientes sem doença renal confirmam maior risco de prejuízo nas funções cerebrais em todas as fases da DRC, aumentando a morbimortalidade da doença (BUGNICOURT et al., 2013; FRANCO; STAROSTA; RORIZ-CRUZ, 2019; KARASAVVIDOU et al., 2018; KURELLA TAMURA et al., 2004, 2008; LI et al., 2017; RADIĆ et al., 2010).

A DRC na maioria das vezes, é assintomática ou oligosintomática nas suas fases iniciais, dificultando seu diagnóstico, que não raro, ocorre de forma “acidental” na realização de avaliações médicas de rotina e na realização de exames

laboratoriais, também nesse contexto. Na grande maioria das vezes, esse diagnóstico é feito apenas nas fases avançadas, quando os sinais e sintomas se tornam intensos e as lesões bastante avançadas, quando um tempo precioso foi perdido e em que medidas para evitar a progressão e o agravamento, poderiam ter sido adotadas. O diagnóstico da DRC, particularmente nos seus estágios iniciais, ficou enormemente facilitado pela proposta do NKF/KDOQI (NKF, 2013, 2021), que se baseia em alterações da TFG e em marcadores de lesão da estrutura renal, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, com ou sem diminuição da TFG, evidenciada por anormalidades histopatológicas ou de marcadores de lesão renal, incluindo alterações sanguíneas ou urinárias, ou ainda, por exames de imagem. Essas alterações devem persistir por um período igual ou superior a três meses, com ou sem lesão renal. Há várias formas de avaliar a filtração glomerular, como a depuração da inulina e da cistatina C, entre outras, mas a realização complexa e o alto custo dessas inviabilizam seu uso na prática clínica diária. Para contornar tais dificuldades optou-se pela utilização de fórmulas para cálculo da TFGe, principalmente pelas fórmulas do MDRD ou da CKD-EPI (BASTOS, 2011; BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010).

Frequentemente, os CC são mensurados pela repercussão na funcionalidade, nas atividades de vida diária e na capacidade de avaliação crítica das situações cotidianas. Geralmente, os quadros demenciais, ou seja, aqueles nos quais existe o comprometimento na funcionalidade e no desempenho nas AVD e, em que pelo menos dois domínios da cognição são comprometidos; são precedidos pela condição denominada de CCL, quadro caracterizado pelo CC e, diferente das demências, não apresentam repercussões funcionais. Trata-se de uma condição considerada intermediária entre a normalidade e as demências (DA MATTA et al., 2014; PETERSEN et al., 1999). Os CCL podem ser subdivididos, dependendo das características clínicas e domínios comprometidos em: amnésico (com comprometimento exclusivo de memória episódica), domínio único não mnéstico e múltiplos domínios. Considera-se, que há uma evolução linear entre o declínio cognitivo, desde o envelhecimento normal, passando pelo CCL e culminando no desenvolvimento de demência, mais comumente, na DA (BALTHAZAR; DAMASCENO; CENDES, 2011). Assim, CCL pode ser considerado um estado intermediário entre o envelhecimento normal e a DA, embora nem todos os pacientes com CCL, necessariamente, evoluam para DA. Como não há

comprometimento funcional, são de difícil identificação e são, na maioria das vezes, atribuídos a outras causas, principalmente, ao envelhecimento normal ou a outras situações cotidianas secundárias (BALTHAZAR; DAMASCENO; CENDES, 2011). Por serem mudanças bastante sutis, dificultam seu reconhecimento sendo, frequentemente, subdiagnosticadas e conseqüentemente não tratadas (BALTHAZAR; DAMASCENO; CENDES, 2011; NITRINI et al., 2020).

O CC pode gerar grande impacto nos resultados dos tratamentos, a baixa adesão às prescrições, do envolvimento com a saúde, compreensão e tomada de decisões referentes às opções de tratamentos, como a diálise e mesmo os transplantes e às orientações dietéticas, entre outras. Dessa forma, torna-se imprescindível a inclusão de instrumentos que antecipem esse diagnóstico e a inclusão de uma triagem cognitiva nos atendimentos médicos de rotina dos pacientes com DRC possibilitariam o reconhecimento precoce e a adoção de medidas que reduziriam sua progressão. Karasavvidou et al. (2018) confirmam esses achados e relatam que formas leves de comprometimento cognitivo já aparecem nos estágios iniciais da DRC, mas as manifestações extremas com disfunções graves, muito provavelmente aparecem nos estágios avançados (estágios 4 e 5). Segundo esses autores, as lesões encefálicas ocorrem juntamente com as lesões renais e o risco de comprometimento cognitivo aumenta em mais de duas vezes nessa população quando comparada à população geral.

O comprometimento predominantemente das funções executivas em detrimento das funções mnésicas é a principal característica do CC na DRC e é também o comprometimento mais evidente das lesões subcorticais que ocorrem nas lesões vasculares. Em estudo realizado em 2010 por Condé et al., confirmaram-se esses achados, ou seja, que os pacientes renais crônicos constituem uma população de alto risco para o declínio cognitivo. Essas alterações são ainda, mais intensas em pacientes em HD que também apresentaram pior desempenho nos testes cognitivos relacionados com função executiva, atenção e memória. Essas alterações são mais intensas em pacientes em HD, e que estes apresentaram o pior desempenho nos testes cognitivos relacionados com função executiva, atenção e memória. O comprometimento dessas habilidades cognitivas está relacionado com o envelhecimento cerebral. Numerosos estudos correlacionam o CC na DRC com lesões detectáveis na RM do encéfalo principalmente hiperintensidades na substância branca, infartos cerebrais subclínicos e atrofia cortical. A função renal

comprometida está associada à doença cerebral de pequenos vasos subjacente e ao aumento do volume de lesões na substância branca e à atrofia cortical, conhecidos biomarcadores do envelhecimento cerebral sendo considerados preditores de declínio cognitivo (AURIEL et al., 2016; IKRAM et al., 2008; KURELLA TAMURA; YAFFE, 2011; SELIGER et al., 2004; WINDHAM et al., 2019; YAO et al., 2017). Viggiano et al. (2020), em revisão recente abordam as várias possibilidades etiológicas do CC na DRC e referem que “...infelizmente as intervenções atuais que visam fatores de risco cardiovascular (como medicamentos anti-hipertensivos, agentes antiplaquetários e estatinas) parecem ter pouco ou nenhum efeito sobre o CCL associado à DRC. Exaltam a necessidade de estudos mais detalhados de CCL associado à DRC para se compreender completamente sua relevância clínica, fisiopatologia subjacente, possíveis meios de diagnóstico precoce e prevenção, e se poderia haver novas abordagens e terapias potenciais com uma aplicação mais ampla para essa e outras formas de declínio cognitivo.

É sabido que, o diagnóstico do CC na DRC, como acontece na própria DRC, é tardio e, frequentemente realizado em fases avançadas já com síndrome demencial e comprometimento funcional renal. Isso ocorre pela falta de preparo/formação dos médicos generalistas e nefrologistas nas abordagens dos pacientes. Medidas bastante simples, como a anamnese dirigida, a realização de testes neuropsicológicos simples e a realização de exames laboratoriais de rotina, podem antecipar o diagnóstico em anos, permitindo abordagens bastante eficazes tanto na prevenção, quanto no tratamento da DRC e do CC desses pacientes. Essas medidas simples reduzem o custo econômico e social, além do impacto dessas doenças sobre o paciente, os cuidadores, a família, a equipe de saúde e a sociedade. Baseado nos argumentos anteriores e na persistência de dúvidas quanto à etiologia do CC na DRC o objetivo deste estudo, foi avaliar em uma população com DRC em qualquer estágio, abaixo de 65 anos em um ambulatório multiprofissional de atendimento terciário. Os pacientes foram submetidos à avaliação neuropsicológica (MoCA), a RM do encéfalo (sem contraste) com protocolo para CC e a exames laboratoriais (gerais, para diagnóstico diferencial das demências e marcadores inflamatórios). Nossa hipótese é que inicialmente o CCL é de natureza funcional, não sendo, portanto, detectado por exame de RM, mas sim por avaliação clínica direcionada e testes neuropsicológicos simples e exames laboratoriais de rotina; que as dosagens de marcadores inflamatórios (interleucinas

[IL]-4, IL-6 e IL-17 e fator de necrose tumoral alfa [TNF- α]), principalmente a IL-6 são extremamente relevantes para o diagnóstico do CC na DRC; e que, a realização da imagem de RM deve ser resguardada para situações específicas, mas não na rotina para o diagnóstico do CC na DRC.

O mesmo impacto ocorre com DRC, que representa a quinta causa de anos de vida perdidos (ZAMMIT et al., 2016; ISN, 2019; PASSOS et al., 2018). Suas principais causas também são a HAS e o DM, e, de acordo com dados epidemiológicos, apresentam aumento progressivo da prevalência em todo o mundo (BEN ASSAYAG et al., 2017; MATERSON et al., 2017; TSURUYA et al., 2014; SBD, 2019). Dessa forma, quando se associa o envelhecimento populacional ao aumento da prevalência de HAS e DM, tem-se um cenário propício para o aumento da incidência e prevalência da DRC e das demências. Além do envelhecimento, a raça não branca, baixo *status* socioeconômico, baixa escolaridade e dislipidemia associados a fatores específicos da DRC, que são: anemia, albuminúria, retenção de solutos urêmicos, inflamação, EO, calcificações vasculares, hiponatremia, hipovitaminose D e fatores associados à diálise, agravam o quadro (CHENG; LIN; QIAN, 2016; GRONEWOLD et al., 2016; HILL, 2016; JOVANOVIĆ et al., 2014; KURELLA TAMURA et al., 2016; PUY et al., 2018; YAFFE et al., 2010). A DRC evolui insidiosa e progressivamente da categoria 1 a 5 (NKF, 2013). Há vários fatores que aumentam o risco de DC e demência na DRC. A DRC é considerada um fator de risco independente para DC (ALMEIDA, 2015; BURNS et al., 2018; ETGEN et al., 2012; KALLENBERG et al., 2016; PASSOS et al., 2018; VINOTHKUMAR et al., 2019).

Nas categorias iniciais pode-se retardar a progressão da doença. Na categoria 5, o paciente poderá necessitar de TRS, seja dialítica ou transplante renal. Entre esses pacientes, 16 a 38% apresentam CC, incluindo CCL e demência. A demência se associa com maior risco de morte, menor adesão ao tratamento, suspensão da diálise, hospitalização e aumento no custo do atendimento (HARHAY et al., 2018; JASINSKI et al., 2017; SHEN et al., 2016), dificulta assim a aderência ao complexo plano terapêutico necessário para os cuidados desses indivíduos, desde as medidas farmacológicas e não farmacológicas (dieta, atividade física). O diagnóstico dessas alterações é de grande relevância no processo de avaliação clínica pré-transplante (CHAO et al., 2017; GUPTA, 2020).

Sendo assim, a identificação e avaliação objetiva do DC, pode melhorar os cuidados clínicos (KURELLA TAMURA; YAFFE, 2011), daí a importância do diagnóstico precoce criando uma “janela terapêutica” para a modificação dos fatores de risco e de suas complicações (ALMEIDA, 2015; ETGEN et al., 2012; HARHAY et al., 2018; SHEN et al., 2016).

Aparentemente, há consistência quanto aos domínios cognitivos comprometidos na DRC, incluindo funções executivas, atenção, memória verbal, desempenho psicomotor e velocidade de processamento como os domínios mais atingidos. O CC associado à DRC ocorre predominante nas funções executivas ao invés da cognição global (PARÁIZO, 2015; YEH et al., 2016). Em concordância, Umemura et al. (2013) mostraram que albuminúria e redução da TFGe foram associadas com disfunção do lobo frontal, independente da doença de pequenos vasos cerebrais em pacientes com DM tipo 2.

A fisiopatologia das alterações cognitivas na DRC permanece em discussão. Alguns estudos atribuem tais alterações à presença de lesões vasculares encefálicas, principalmente da substância branca, enquanto outros sugerem a presença de alterações cognitivas, mesmo na ausência de lesões na RM do encéfalo.

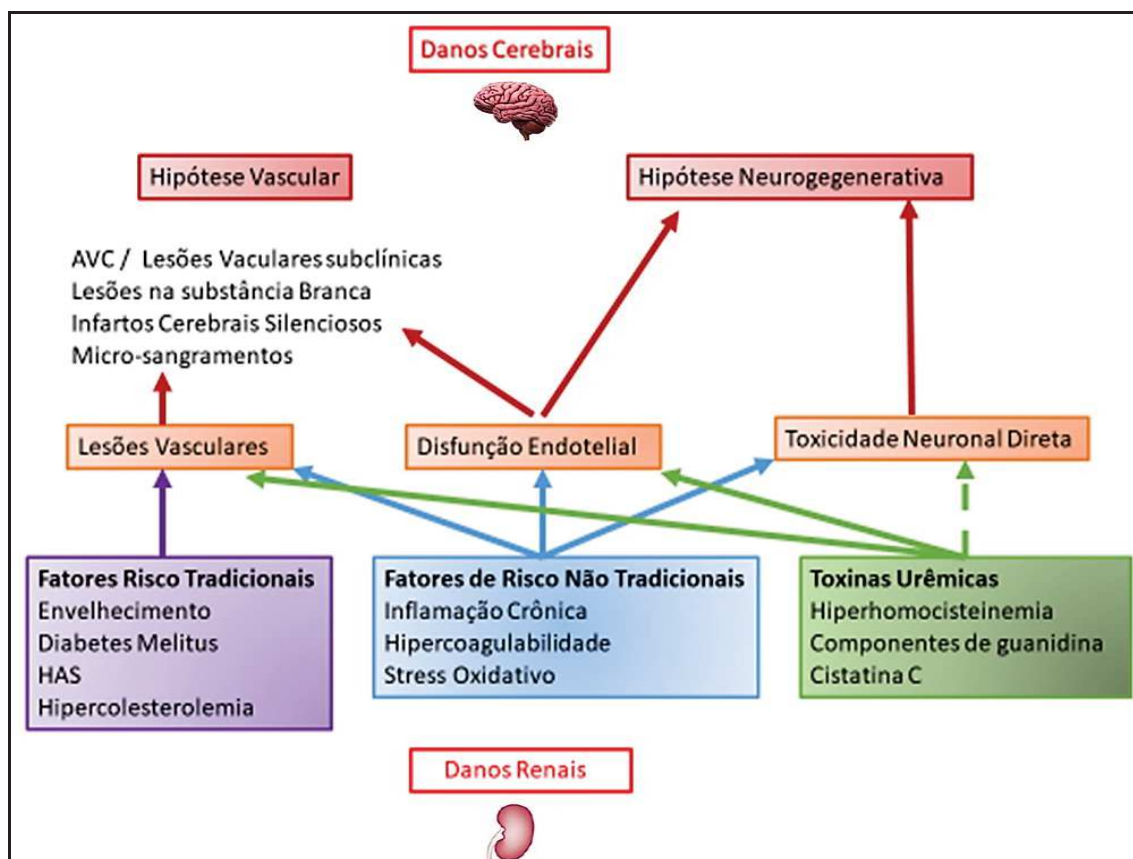
Nesse sentido, o estudo e o conhecimento sobre as especificidades das alterações cognitivas associadas à DRC poderiam contribuir para precocidade nas intervenções e orientações, melhorando o tratamento e também a qualidade de vida do paciente com DRC e de seus cuidadores.

Pacientes com DRC e doença renal terminal apresentam um risco cinco a dez vezes maior de desenvolvimento DCV do que os controles pareados por idade. Clinicamente, a DCV nessa população se manifesta como doença arterial coronariana, hipertrofia de ventrículo esquerdo, dilatação de átrio esquerdo, arritmias e AVC (TONELLI; KARUMANCHI; THADHANI, 2016).

De etiologia ainda discutida, o CC na DCR ocorre desde as fases iniciais e vem apresentando agravamento progressivo chegando a níveis de demência quando, na maioria das vezes, o diagnóstico é suspeitado, semelhante ao que ocorre com a própria DRC. Com a piora progressiva do quadro, ocorre agravamento na funcionalidade, trazendo consequências na evolução clínica, na aderência aos tratamentos propostos e na qualidade de vida dos pacientes e de seus familiares.

A Figura 5 ilustra os mecanismos propostos para lesões na DRC, elaborada com base no estudo de Bugnicourt et al. (2013).

Figura 5 – Mecanismos propostos para lesões na DRC



Fonte: Elaborada pelo autor (adaptada de BUGNICOURT et al., 2013).

2.6 DISFUNÇÃO COGNITIVA EM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA

Artigo de revisão sistemática enviado para Revista de Neurociências, em 24 de novembro de 2020, aceito em 16 de abril 2021 e publicado em 09 de julho de 2021 (DOI: <https://doi.org/10.34024/rnc.2021.v29.11431>) (Apêndice A).

3 OBJETIVO

Avaliar os resultados da avaliação neuropsicológica com achados de marcadores inflamatórios e de ressonância magnética do encéfalo em pacientes com doença renal crônica, estágios 1 a 5, em tratamento conservador (não dialítico).

4 MÉTODOLOGIA

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo transversal desenhado para analisar a CCL em pacientes com DRC pré-dialítica, baseado em três propósitos:

1. Qual é a melhor forma de realizar avaliação neuropsicológica em pacientes com DRC pré-dialítica;
2. Avaliar as alterações neuropsicológicas e anemia e metabolismo do ferro;
3. Avaliar os resultados da avaliação neuropsicológica com achados de RM do encéfalo e de marcadores inflamatórios em pacientes com DRC, estágios 1 a 5, em tratamento conservador (não dialítico).

Os dados foram coletados e foi montada uma base de dados denominada NEFROCOG. O primeiro propósito foi respondido na dissertação de mestrado “Avaliação neuropsicológica em pacientes com doença renal crônica nos estágios 1 a 5 – pré-diálise” (PARAÍZO, 2015) e no artigo “*Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with CKD pre-dialysis*” (PARAÍZO et al. 2016) e no capítulo de livro “Aspectos neurocognitivos em nefrologia” (PARAÍZO; FERNANDES, *in press*).

O segundo propósito foi abordado na dissertação “Declínio cognitivo na doença renal crônica (DRC): influências da deficiência de ferro” (ALMEIDA, 2015) e no artigo “Alterações neuropsicológicas na doença renal crônica pré-dialítica e sua associação com o metabolismo do ferro” (ALMEIDA et al., 2020).

Para responder ao terceiro propósito, estudo foi realizado.

4.2 SUJEITOS DA PESQUISA E LOCAL DE ESTUDO

A amostra foi por conveniência, composta por 111 indivíduos atendidos pelo Centro Hiperdia de Atenção Secundária em Hipertensão Arterial e Diabetes Mellitus e DRC, programa da Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais cancelado pela Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) pelo Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN).

4.3 ASPECTOS ÉTICOS

Por se tratar de uma pesquisa envolvendo seres humanos, conforme determinam a Resolução nº. 466/2012 e a Norma Operacional nº. 196/1996 do Conselho Nacional de Saúde (CNS), o projeto deste estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) nº. 01995112.6.0000.5147 e aprovado sob Parecer nº. 183.387 (Anexo A).

Os indivíduos envolvidos, após informados dos objetivos do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo B), concordando em participar da pesquisa.

4.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos com DRC nas categorias 1, 2, 3A, 3B, 4 e 5 em tratamento conservador (não dialítico); idade ≥ 21 anos e ≤ 65 anos, independente de raça, sexo e classe social, e; concordância em participar do estudo com assinatura do TCLE.

4.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

História prévia de AVC; doenças infecciosas ou doenças degenerativas do SNC; presença de delirium e/ou distúrbios psicóticos; história prévia de TCE; distúrbios visuais e auditivos que impedissem a realização dos testes; portador do HIV e/ou da AIDS, e; contraindicação ou intolerância à realização de RM.

4.6 PROCEDIMENTOS

Foram convidados à participação pacientes agendados para consultas clínicas no ambulatório do Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora, no período de março a outubro de 2013, podendo esses se recusarem a participar do estudo.

Os usuários foram contatados por telefone e agendados para a avaliação neuropsicológica individual, em dia diferente do dia da consulta clínica para evitar fadiga.

Cada paciente recebeu um número de ordem e foi montado um envelope, com uma folha de registro dos dados coletados (variáveis sociodemográficas, clínicas e anamnese estruturada) colada na frente do envelope e uma folha constando os resultados de todos os questionários testes neuropsicológicos, colada no verso do envelope. Dentro do envelope, arquivou-se o TCLE devidamente assinado e uma folha para cada um dos questionários clínicos e testes, na ordem de sua aplicação, todas identificadas pelo número de ordem do paciente.

4.7 VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS

Dados sociodemográficos foram coletados do prontuário dos participantes ou investigadas junto aos mesmos: idade, lateralidade, nível de escolaridade por anos de estudo e divididos em > 4 anos e < 4 anos, sexo, idade, cor, estado civil, renda.

4.8 VARIÁVEIS CLÍNICAS

Foram investigadas junto ao paciente e/ou coletadas dos prontuários o índice de massa corporal (IMC), PAS e PAD. Comorbidades: HAS, DM, DCV, hipotireoidismo, depressão (M.I.N.I. Plus), tabagismo, etilismo, sedentarismo, categoria da DRC pela CKD-EPI, uso de medicamentos (opiáceos, anti-parkinsonianos, hipnóticos, antiepilépticos, benzodiazepínicos, antidepressivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores de receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores, diuréticos, estatinas, fibrato, vitamina D, antidiabéticos orais, insulina, eritropoetina, ferro, levotiroxina, nitratos e ácido acetilsalicílico (AAS).

4.9 VARIÁVEIS LABORATORIAIS

Creatinina (mg/dL), TFG_e (mL/min/m²/SC), proteinúria (g/24h), ureia (mg/dL), glicose (mg/dL), hemoglobina glicada (%), sódio (mEq/L), potássio (mEq/L), magnésio (mg/dL), ácido úrico (mg/dL), cálcio (mg/dL), fósforo (mg/dL), paratormônio intacto (PTH_i) (pg/mL), hemoglobina (g/dL), ferritina (ng/mL), índice de saturação de transferrina (IST) (%), alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase

(ALT/AST) (UI), colesterol total (mg/dL), lipoproteínas de alta densidade (HDL) (mg/dL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL) (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), albumina (g/dL), hormônio tireoestimulante (TSH) (mUI/L), vitamina B12 (pg/mL), ácido fólico (ng/mL), vitamina D3 (ng/mL), VDRL não reagente/reagente (VDRL NR/R), anticorpos treponêmicos fluorescentes não reagente/reagente (FTA-ABS NR/R), antígeno de superfície da Hepatite B reagente (HBsAg R) (%), anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B (Anti-HBs) (%) e anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite C (anti-HCV R) (%).

As variáveis laboratoriais foram coletadas no mesmo período da avaliação clínica e, quando necessário, foram retiradas dos prontuários médicos desde que fossem realizadas em um período máximo de três meses antes ou depois da avaliação neuropsicológica.

4.10 VARIÁVEIS INFLAMATÓRIAS

IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α e proteína C reativa ultrasensível (PCR-us).

4.10.1 Metodologias utilizadas

As amostras de sangue foram obtidas por punção venosa com os pacientes em jejum de 12 horas. Estas foram coletadas em tubos BD Vacutainer[®] SST[®] II Advance[®] para obter cerca de 10 mL de sangue sem anticoagulante de acordo com o protocolo padrão do laboratório do Hospital Universitário (HU) da UFJF, para as dosagens das citocinas (IL-4, IL-6, IL-17 e TNF- α) e de PCR-us. Após coleta, os tubos foram centrifugados em centrífuga NT810 Novatécnica[®] a 3500 rpm (1050 g) e parte dos soros, imediatamente encaminhados para a dosagem de PCR-us pelo método imunoturbidimétrico com látex. A outra parte dos soros coletados para as dosagens de citocinas, por *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA), foram armazenados em freezer à -86°C para posterior determinação. As Placas de ELISA foram sensibilizadas com um primeiro anticorpo (anti-TNF- α , anti-IL-4, anti-IL-6 e anti-IL-17) (PeproTech, Inc. New Jersey, 900-K25, 900-K14, 900-K16 e códigos 900-K84, respectivamente), diluídos em *phosphate buffered saline* (PBS) e incubadas *overnight* a temperatura ambiente. Após lavagem com PBS-Tween 20 (PBS-T) por

quatro vezes, foram bloqueadas com PBS-T + *bovine serum albumin* (BSA) 10% por 2 horas. Após este período, as placas foram lavadas quatro vezes em PBS-T e, em seguida, adicionados os padrões (das citocinas citadas anteriormente) (PeproTech®) e as amostras dos pacientes participantes do experimento. As placas foram então incubadas por mais 2 horas à temperatura ambiente.

Terminada a incubação, as placas foram lavadas quatro vezes em PBS-T e o segundo anticorpo biotinizado (dos respectivos anticorpos primários) (PeproTech®) foram adicionados e incubados por mais 1 hora à temperatura ambiente. A seguir mais quatro lavagens com PBS-T foram realizadas e adicionado o conjugado enzimático constituído do complexo streptoavidina-peroxidase, na diluição de 1:11000 (PeproTech®), seguido de incubação por 30 minutos. Após este período, a reação foi revelada pela adição do substrato contendo cromógeno *2,2'-Azino-bis(3-ethylbenzothiazoline-6-sulfonic acid)* (ABTS) (SIGMA - Co, St. Louis) e água oxigenada 30% (1 µg/mL). A reação foi bloqueada com ácido sulfúrico 4N e a leitura feita em leitor de ELISA (TP READER NM) a 440 nm. As amostras foram quantificadas por comparação com as curvas padrões recombinantes (as concentrações dos anticorpos e recombinantes foram de acordo com recomendações do fabricante PeproTech®).

As dosagens de PCR-us foram realizadas por metodologia imunoturbidimétrico com látex para PCR-us com reagentes Wiener Lab Group e o aparelho utilizado para determinação foi o modelo BT 3000 Plus (Wiener Lab Group®).

Ainda com relação às dosagens de PCR-us ressalta-se que o laboratório HU realiza rotineiramente o controle de qualidade interno das análises pelo Controllab® e o controle de qualidade externo por meio de testes de proficiência. A Controllab® é a empresa que realiza o teste de proficiência em parceria com a Sociedade Brasileira de Patologia Clínica/Medicina Laboratorial (SBPC/ML) credenciada pelo Instituto Nacional de Qualidade e Tecnologia em Metrologia (INMETRO) e reconhecida pelo Ministério da Saúde (MS) do Brasil.

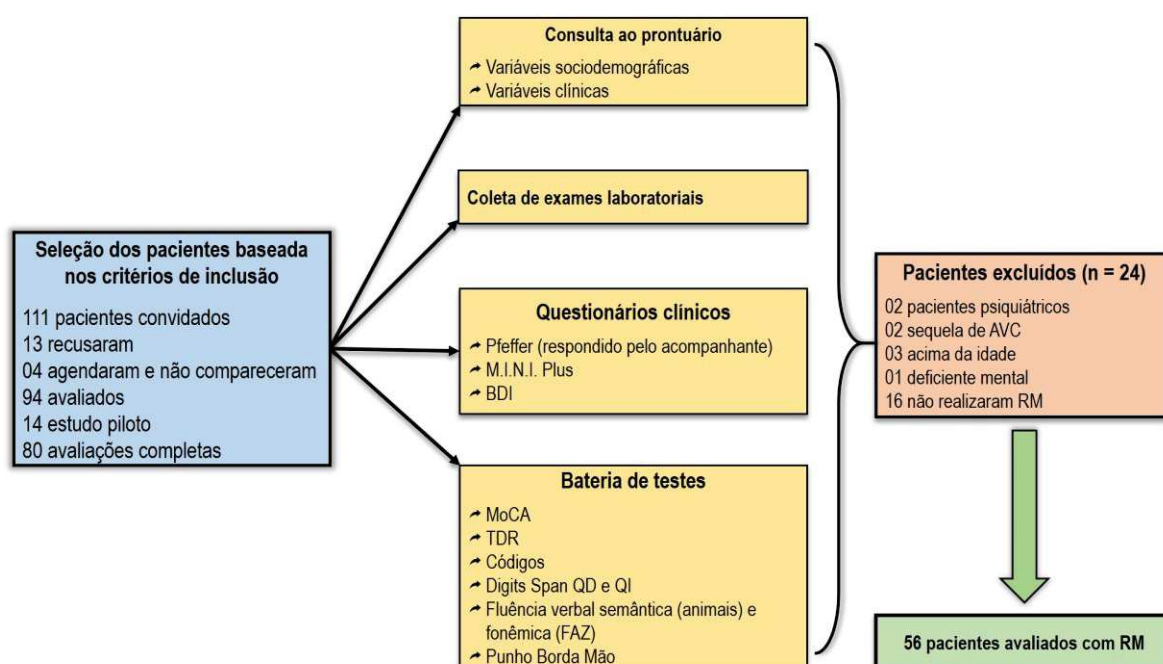
4.11 AVALIAÇÃO E INSTRUMENTOS DE PESQUISA

Duas profissionais médicas (uma delas neurologista e também psicóloga) realizaram as avaliações que foram conduzidas em ambiente silencioso, em única sessão única de aproximadamente uma hora. Os questionários e testes foram aplicados na mesma sequência para todos os pacientes. As indicações para a realização de cada um dos testes foram previamente definidas e registradas no que foi chamado de “caderno de aplicação” e as normas foram seguidas igualmente pelas duas examinadoras. Os testes foram corrigidos somente pela examinadora neurologista e psicóloga. Foi realizado um projeto piloto em 14 indivíduos, objetivando a calibração entre os aplicadores

O questionário de funcionalidade de Pfeiffer Foi aplicado junto ao acompanhante, quando presente, simultâneo à avaliação do paciente, ou, posteriormente, via telefone. Com o paciente foram feitas a anamnese estruturada, a aplicação de questionário clínico de depressão (para diagnóstico diferencial de CCL e transtorno do humor) e uma triagem neuropsicológica ampla.

Os questionários e testes, funções e domínios avaliados, bem como o PC utilizado para sua correção estão descritos a seguir e listados no fluxograma (Figura 6).

Figura 6 – Fluxograma do estudo – etapas seguidas na coleta de dados



Fonte: Elaborado pelo autor (2021).

4.11.1 Questionário de atividades de Pfeffer

Trata-se um questionário composto por dez perguntas a serem respondidas por um familiar que conviva e conheça o paciente. Quando o paciente se apresentou sozinho para a avaliação o familiar indicado pelo paciente foi entrevistado por telefone. O Índice de Pfeffer (Apêndice C) é constituído por itens relacionados com a capacidade do indivíduo para realizar atividades instrumentais de vida diária (AIVD) e funções cognitivas/sociais como fazer compras, preparar alimentação, manter-se em dia com a atualidade, prestar atenção em programas de rádio, TV e de os discutir. Quanto maior a pontuação obtida pelo indivíduo, maior a sua dependência. Foi considerado presença de prejuízo funcional a partir de um escore de 5 pontos (PFEFFER et al., 1982).

4.11.2 Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. Plus) Brazilian Version 5.0.0

O M.I.N.I. Plus (Apêndice D) é uma entrevista diagnóstica baseada nos principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do Manual de Diagnóstico e Estatística dos Transtornos Mentais – Quarta Edição (DSM-IV) e da 10^a revisão da Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados à Saúde (CID-10). A parte “A” refere-se a Depressão – Estado Depressivo Maior (EDM) e contém perguntas que devem ser respondidas com “SIM” ou “NÃO”. O examinador vai marcando as respostas e pontuando. A cotação das respostas aponta para o diagnóstico que pode ser de EDM atual ou passado, EDM devido à condição médica geral atual ou passado, EDM induzido por substância atual ou passado. Esse teste tem validade diagnóstica (AMORIM, 2000; LECRUBIER, 1997; SHEEHAN et al., 1998).

4.11.3 Códigos – subtteste do WAIS

Esse teste avalia atenção sustentada, habilidades visuomotoras, velocidade de processamento, funções executivas (Apêndice E). São oferecidos nove símbolos diferentes pareados com números de “1” a “9”. O examinador solicita que o paciente observe os quadrados com um número na parte superior e um símbolo na parte

inferior (modelo). Depois que observe quadrados com números e vazios na parte de baixo que deve ser preenchido com o símbolo correspondente. Os sete primeiros itens são de treinamento, e depois o paciente deve transpor os símbolos embaixo de cada número durante 120 segundos. A pontuação é dada 1 ponto para cada símbolo correto, sendo a pontuação máxima 133 pontos (WECHSLER, 1997, 2008, 2014).

4.11.4 Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

O MoCA (Apêndice E) é um instrumento de triagem cognitiva que avalia cognição global abordando oito domínios: atenção e concentração, funções executivas, memória, linguagem, capacidades visuoespaciais, abstração, cálculo e orientação. É um teste sensível ao CCL e também ao déficit cognitivo subcortical, uma vez que avalia funções executivas (NASREDDINE et al., 2005). A pontuação utilizada internacionalmente é ≥ 26 considerado adequado, ≤ 25 alterado. Considerando que é um teste que envolve habilidades escolares, atribui-se um ponto a mais para o indivíduo que tem 12 anos ou menos de escolaridade. Ainda assim, em estudo brasileiro verificou-se que o PC de 25 seria mais adequado para diferenciar pacientes com CCL e controles. O PC ≤ 24 foi sugerido para a avaliação de pacientes com DRC em hemodiálise (TIFFIN-RICHARDS et al., 2014). Utilizou-se o PC ≤ 24 .

4.11.5 Teste do relógio (TDR)

No TDR, solicita-se ao paciente que faça o desenho de um relógio com todos os números e ponteiros marcando 11 horas e 10 minutos. Esse teste avalia habilidades visuoespaciais e funções executivas. Nesse trabalho utilizou-se o relógio que foi desenhado no subtteste visuoespacial/executiva do MoCA e o corrigiu individualmente, aplicando os critérios de Shulman (2000) para pontuação.

Pontuação de “0” a “5”, e definiu-se como CCL um desempenho ≤ 2 em que: “0” = não representa o relógio; “1” = desorganização visuoespacial grave; “2” = moderada, marcação de hora incorreta, perseveração, confusão esquerda-direita, faltando números, números repetidos, ausência de ponteiros, com ponteiros em excesso; “3” = distribuição visuoespacial correta com marcação errada da hora; “4” =

pequenos erros espaciais, com dígitos e hora corretos, e; “5” = relógio perfeito, sem erros (SHULMAN, 2000).

4.11.6 Digit span, ordem direta (OD) e ordem inversa (OI) – subtteste do WAIS

Na extensão de dígitos, subtteste do WAIS, examinador lê em voz alta, com o ritmo de um dígito por segundo, séries crescentes de sequências de números e o paciente deve repeti-los na mesma ordem apresentada. Na OI, o paciente deve repetir a sequência na OI da que foi apresentada. São apresentadas sempre duas tentativas com a mesma quantidade de dígitos, com números diferentes. Interromper quando o paciente erra as duas tentativas de um mesmo item. A tarefa foi apresentada segundo as indicações do WAIS III (WECHLER). Esse teste avalia atenção verbal e memória operacional (OI). A pontuação foi feita de forma simples – a quantidade máxima de números repetidos. Adequado OD ≥ 5 e OI ≥ 3 .

4.11.7 Fluência verbal fonêmica (FAS)

Na FAS (Apêndice F), solicita-se que o paciente diga o maior número de palavras com a letra “F” durante 1 minuto. Nomes próprios e variações da mesma palavra não são pontuados. O mesmo com as letras “A” e “S”. Avalia memória verbal e função executiva. Os PC que se utilizou correspondem aos PC encontrados para brasileiros de 60-69 anos que tiveram o desempenho no percentil 25, de acordo com a escolaridade, a saber: < 13 para escolaridade = 1-3 anos; < 20 escolaridade 4-7 anos; < 23 para escolaridade 8-11 anos, e; < 31 para escolaridade < 12 anos (MACHADO et al., 2009).

4.11.8 Fluência verbal semântica categoria animais (FV animais)

Segundo orientações da ABN (Apêndice G), o indivíduo é solicitado a falar o maior número de animais que conseguir se lembrar durante um minuto. A pontuação é dada pelo número de animais listados (BRUCKI et al., 1997). Não são consideradas as repetições explícitas ou aquelas em que o mesmo animal é listado de outra forma como, por exemplo, vaca, boi, bezerro (será pontuado apenas como um animal). O PC “9” para escolaridade < 8 anos e “13” para escolaridade mais alta.

4.11.9 Punho Borda Mão – bateria de avaliação frontal (FAB)

Foi utilizada a série motora (programação) item 3 da *Frontal Assessment Battery* versão brasileira da FAB adaptada por Beato et al. (2007).

O examinador demonstra a série de Luria punho-borda-mão e solicita ao paciente que o acompanhe em três sequências e que faça sozinho outras três. A pontuação é dada para seis séries corretas (3 pontos); pelo menos três séries consecutivas corretas sozinho (2 pontos); fracassa sozinho, mas realiza três séries consecutivas corretas com o examinador (1 ponto); paciente não consegue realizar três séries consecutivas corretas mesmo com o examinador (0 ponto). Definiu-se a pontuação < 3 como CCL.

4.12 AVALIAÇÃO POR IMAGEM

4.12.1 Ressonância magnética do encéfalo

As imagens de RM do encéfalo foram realizadas no Serviço de Imagem do HU/UFJF, em aparelho Siemens Avanto (Siemens Medical Systems; Erlangen, Alemanha) de alto campo (1,5 Teslas), com bobina de crânio de oito canais, sem a utilização de contraste paramagnético. Foi utilizado protocolo específico sugerido para estudo de alterações cognitivas e demências (BARKHOF, 2012; CARAMELLI et al., 2011a; FRISONI et al. 2003; WAHLUND et al., 2017; WAHLUND, 2020) nas sequências Axial T2 e *fluid-attenuated inversion recovery* (FLAIR) para avaliação de doença micro ou macrovascular, axial T2 para avaliação de hemorragias e coronal *short tau inversion recovery* (STIR) para avaliação dos hipocampus, *diffusion-weighted imaging* (DWI); *gradient echo* (GRE); *susceptibility-weighted imaging* (SWI). As sequências foram adquiridas observando-se as seguintes normas técnicas:

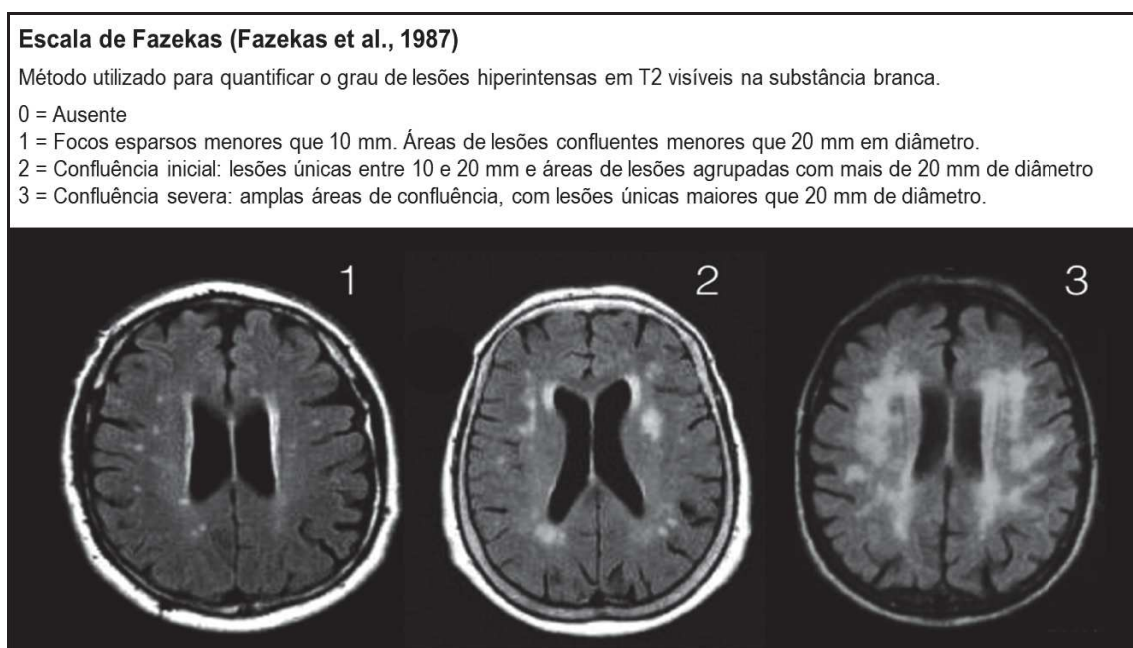
- **Axial T1 MTC** – TR: 665 ms, TE: 14 ms, FOV: 230, *slice thickness*: 5.5, *dist. factor*: 1.7, *base resolution*: 256, *phase resolution*: 230, *flip angle*: 90, *turbo factor*: 1, *average*: 1;
- **Sequência axial T2 GRE** – TR: 700 ms, TE: 25 ms, FOV: 240, *slice thickness*: 5.5, *dist. factor*: 1.7, *base resolution*: 256, *phase resolution*: 123, *flip angle*: 20, *average*: 1;

- **Sequência axial T2 FLAIR** – TR: 9000 ms, TE: 97 ms, Ti: 2500 ms, FOV: 230, *slice thickness*: 5.5, *dist factor*: 1.7, *base resolution*: 256, *phase resolution*: 209, *flip angle*: 150, *turbo factor*: 15, *average*: 1;
- **Sequência sagital DP** – TR: 1690 ms, TE: 10 ms, FOV: 230, *slice thickness*: 3.0, *dist fator*: 0, *base resolution*: 320, *phase resolution*: 192, *turbo factor*: 4, *average*: 1, *flip angle*: 150;
- **Sequência coronal STIR** – TR: 6500 ms, TE: 65 ms, Ti: 150 ms, FOV: 210, *slice thickness*: 3.3, *dist factor*: 0.3, *base resolution*: 320, *phase resolution*: 243, *flip angle*: 150, *average*: 3, *turbo factor*: 15;
- **Single-Voxel Spectroscopy (SVS)** – voxel posicionado no istmo do giro do cíngulo (TR: 1500 ms, TE: 30 ms, *averages*: 128, vol R > L 20 mm vol A > P 20 mm, vol F > H 20 mm).

Laudos foram emitidos por neurorradiologistas cegados, sem conhecimentos do protocolo do estudo e dados dos pacientes. Foram utilizadas três escalas visuais para avaliação das imagens obtidas por RM:

- 1) **Escala de Fazekas** (Figura 7) (FAZEKAS et al.,1987) – baseada na presença de lesões hiperintensas na substância branca encefálica e classificadas em quatro graus distintos: 0 = ausência, 1 = focos pontilhados, 2 = confluência inicial de focos, 3 = grandes áreas confluentes ou também classificadas como leucoaraiose leve, moderada ou acentuada (Fazekas 1, 2 e 3, respectivamente). Fazekas 1 é considerado normal em idosos, enquanto Fazekas 2 e 3 são sempre patológicas, mas podem ser vistas em indivíduos funcionalmente normais, no entanto, eles apresentam alto risco de incapacidade. O acompanhamento destes pacientes por três anos mostrou que alterações graves da substância branca foram preditores de rápido declínio funcional global (INZITARI et al., 2009). Zerna et al. (2018), também observaram que pontuação alta na escala de Fazekas pode também prever incapacidades futuras. Outra conclusão importante deste estudo foi a alta correlação das medidas quantitativas e de volumetria (padrão-ouro) com a escala de Fazekas, que é de aplicação mais rápida e fácil do que métodos quantitativos, para medição das lesões da substância branca.

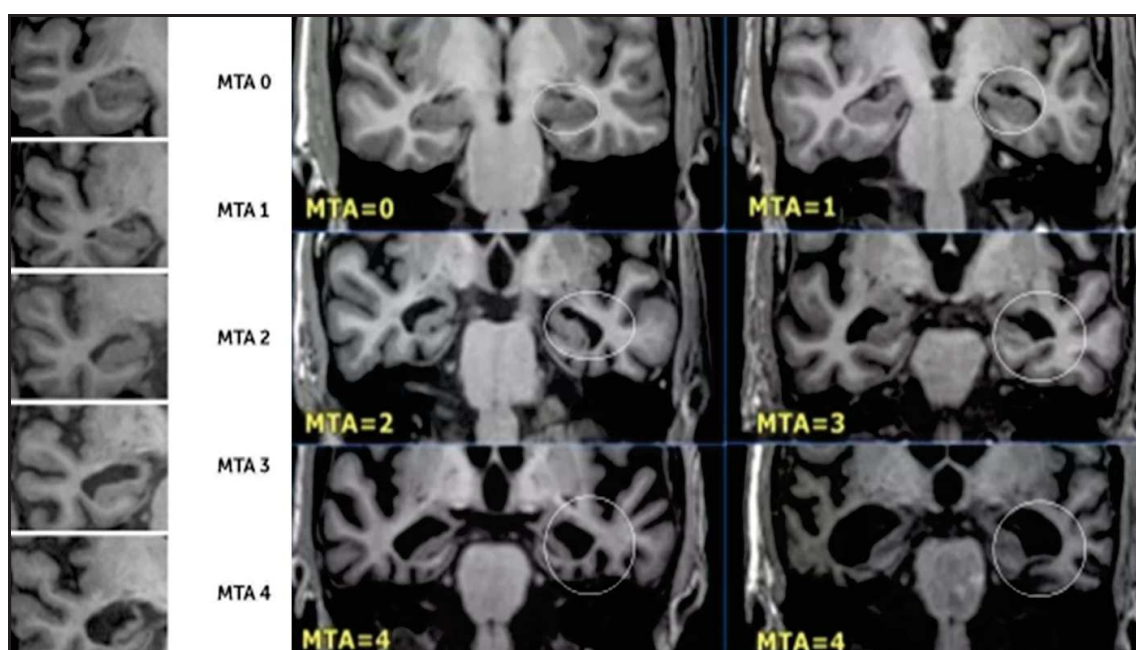
Figura 7 – Escala de Fazekas



2) Escala *Medial Temporal lobe Atrophy (MTA)* (Figura 8) (SCHELTENS et al., 1992) – avalia o comprometimento/atrofia hipocampal – a pontuação MTA deve ser avaliada em imagens coronais ponderadas em T1 em uma posição de corte adequada. Naqueles pacientes > 75 anos: a pontuação MTA de “3” ou mais é anormal (ou seja, até “2” ainda pode ser normal nessa idade). Os dados de um estudo com 222 controles e pacientes com várias formas de demência, no qual essa escala de avaliação visual foi usada para avaliar a atrofia do lobo temporal, sugerem que sensibilidades e especificidades de 85% podem ser obtidas para pacientes com DA (INZITARI et al., 2009). A pontuação é baseada em uma classificação visual da largura da fissura coroide, a largura do corno temporal e a altura a formação hipocampal. Pontuação “0”: sem atrofia; pontuação “1”: apenas alargamento da fissura coroide; pontuação “2”: também alargamento do corno temporal do ventrículo lateral; pontuação “3”: perda moderada de volume do hipocampo (diminuição da altura; pontuação “4”: perda severa de volume do hipocampo; pacientes < 75 nos: pontuação “2” ou mais é normal; pacientes > 75 anos: a pontuação “3” ou mais é anormal. Um escore MTA é muito sensível para o diagnóstico da DA e está presente na grande maioria dos pacientes com DA, enquanto nos controles um escore positivo quase sempre está ausente. Portanto, é um bom teste para

discernir controles de pacientes com DA. No entanto, esse teste não é totalmente específico para DA, pois o MTA também pode ser encontrado em outras formas de demência. Por outro lado, se um paciente com CCL um possível “estado prodromático de DA” tem uma pontuação de MTA ausente, é muito improvável que este paciente desenvolva DA (alta sensibilidade produz alto valor preditivo negativo), exceto em indivíduos muito jovens, nos quais um padrão mais posterior de atrofia pode ser observado na DA.

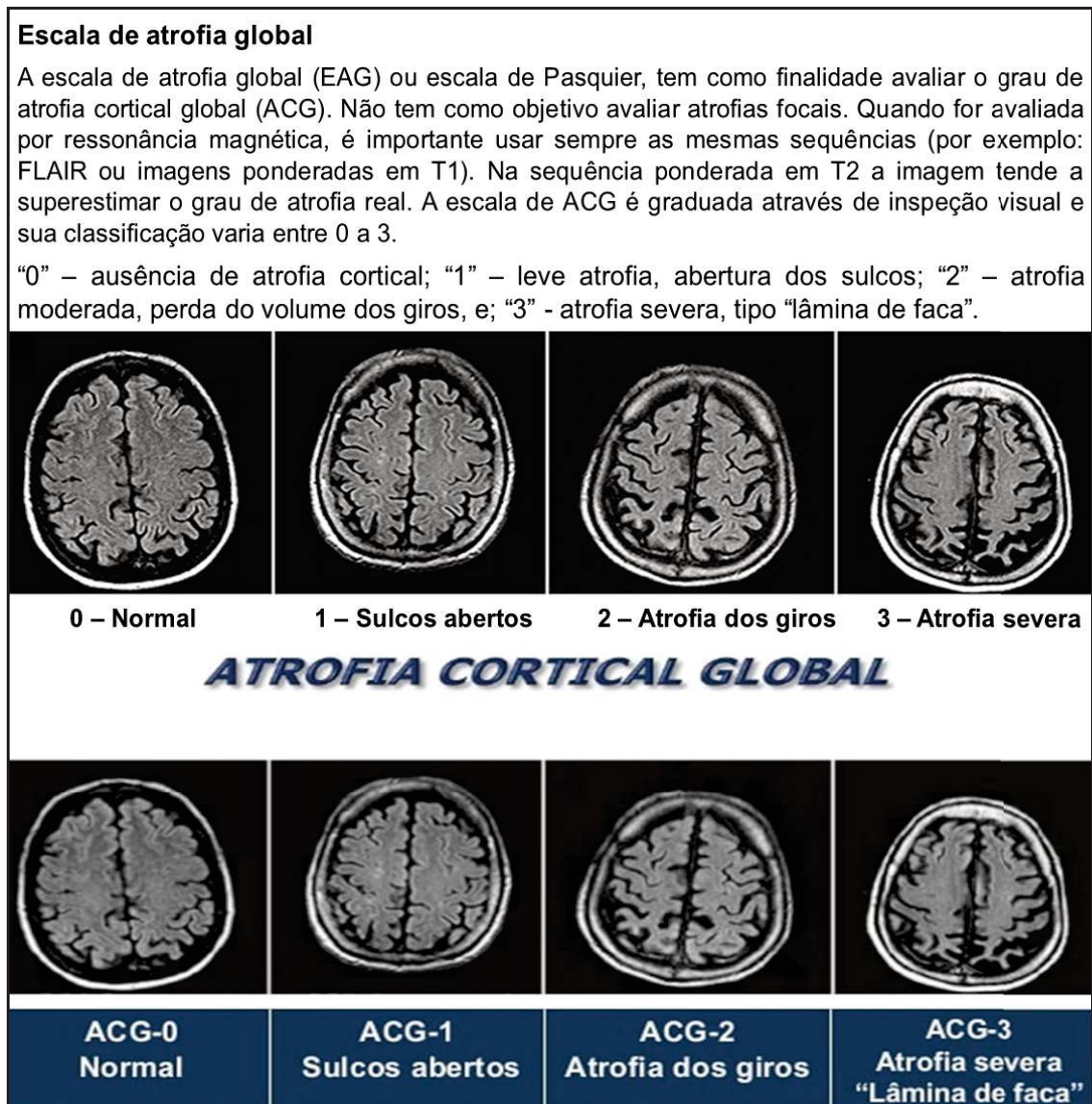
Figura 8 – Escala MTA



- 3) Escala de atrofia cortical global (ACG)** (Figura 9) (PASQUIER et al., 1996) – também conhecida como escala de Pasquier, é um sistema de classificação qualitativa desenvolvido para avaliar a atrofia cerebral, especialmente no contexto de doenças neurodegenerativas. Avalia a atrofia em 13 regiões cerebrais avaliadas separadamente em cada hemisfério e resulta em uma pontuação final que é a soma de todas as regiões. A escala ACG é a pontuação média para atrofia cortical em todo o cérebro. Esta atrofia é classificada em quatro níveis: “0”: sem atrofia cortical; “1”: atrofia leve: abertura de sulcos; “2”: atrofia moderada: perda de volume dos giros; “3”: atrofia severa (estágio final): atrofia “lâmina de faca”. A atrofia cortical é melhor pontuada em imagens FLAIR. A presença

de atrofia podem ser globais ou regionais/localizadas e podendo ocorrer em várias condições neurodegenerativas, alterações estas que devem ser descritas nos laudos neurorradiológicos, utilizando-se como referência anatômica, o sulco central.

Figura 9 – Escala ACG



Também foram avaliadas outras alterações nas imagens obtidas por RM e descritas em um grupo a parte como “outras alterações” que incluíam as micro-hemorragias, infartos lacunares, sinais de hipertensão intracraniana e alterações anatômicas (por exemplo, mega cisterna magna).

4.13 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Inicialmente foi realizada uma análise descritiva dos dados sociodemográficos, clínicos, imagens e laboratoriais que foram descritos como média (\pm), mediana (variação interquartil) ou percentagem conforme a característica da variável (categórica, numérica contínua ou intervalar, ordinal). A seguir os pacientes foram separados naqueles que apresentavam teste do MoCA normal *versus* alterado e foram realizadas comparações entre todas as variáveis através do teste do Qui-Quadrado, teste t de *Student* para amostras independentes ou *Mann-Whitney*. A mesma abordagem comparativa foi feita entre os testes neuropsicológicos normais *versus* alterados em todas as variáveis analisadas. Posteriormente avaliou-se a correlação do MoCA com as variáveis do estudo através do teste de correlação de *Pearson* ou *Spearman* conforme a característica das variáveis. Esta mesma abordagem de correlação foi feita com os testes neuropsicológicos. Correlacionou-se, de forma separada, a TFG_e e inflamação através da correlação de *Pearson*. A TFG_e também foi analisada separadamente nos pacientes com DM *versus* sem DM através do teste t de *Student* para amostras independentes. Finalmente, como a variável desfecho foi o CCL avaliado pelo MoCA, realizou-se uma regressão linear, tendo como variável desfecho o MoCA e ajustando o modelo para confundidores resultando em quatro modelos em que a análise dos resíduos se mostrou adequada. Adotou-se um intervalo de confiança de 95% com conseqüente $p < 0,05$. Utilizou-se o *software* SPSS 17.0, Chicago, Illinois®.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE DESCRITIVA

Nos 56 pacientes selecionados, a idade média foi de $56,3 \pm 8,3$ anos, com predominância para homens (55,4%). A cor branca foi prevalente com 45,5%; 89,1% apresentava mais de quatro anos de escolaridade. A maioria tinha união estável (58,9%) e a renda familiar oscilou entre dois (45,6%) a quatro (45,4%) salários mínimos. O IMC médio foi de 30,5 caracterizando a maioria dos pacientes na categoria de sobrepeso/obeso, categorizados de acordo com a OMS na categoria sobrepeso (IMC entre 25 e 29,9) em 25,3%, obesidade grau I (IMC entre 30 e 34,9) em 38,7%, obesidade grau II (IMC 35 e 39,9) em 2,7% e obesidade grau III (IMC \geq 40) em 6,7%. Quanto às comorbidades, 94,6% eram hipertensos (PAS = 145,3; PAD = 89,4), 52,7% eram diabéticos, 37,5% apresentavam antecedentes de DCV e 17% antecedentes de hipotireoidismo. Quadros depressivos detectados pelo M.I.N.I. Plus estavam presentes em 21,4%, o tabagismo em 20,8%, o etilismo em 9,6% enquanto o sedentarismo autorrelatado ocorreu em 26,0%. Na categoria da DRC, 38,2% eram 3B e 21,8% estavam em 3A e 4. Diuréticos estavam em uso em 81,3% da amostra, 58,2% usavam antidiabéticos orais, 56,4% BRA, 56,3% estatinas e 55,4% AAS (Tabela 2).

Tabela 2 – Descrição dados sociodemográficos e clínicos da amostra

Variável		Média \pm ou %
	Idade	56,3 \pm 8,3
Sexo	Masculino	55,4%
	Feminino	44,6%
Cor	Branca	45,5%
	Preta	20,0%
	Parda	34,5%
Estado Civil	Casado/União estável	58,9%
	Divorciado/Separado	16,1%
	Solteiro	10,7%
	Viúvo	14,3%
Escolaridade	Média	5,9 \pm 2,9
	\geq 4 anos	89,1%
	< 4 anos	10,9%
Renda familiar (SM)	Até 2	45,6%
	2-4	45,4%
	> 4	9,0%

Legenda: (\pm) desvio-padrão; (%) percentual; (\geq) maior ou igual; (<) menor que; (>) maior que.

Continua...

Tabela 2 – Descrição dados sociodemográficos e clínicos da amostra (continuação)

	Variável	Média ± ou %
IMC	Média	30,5 ± 4,8
	Baixo peso	0%
	Peso Normal	26,6%
	Sobrepeso	25,3%
	Obesidade grau I	38,7%
	Obesidade grau II	2,7%
	Obesidade grau III	6,7%
Pressão arterial	PAS	145,3 ± 24,0
	PAD	89,4 ± 14,4
Comorbidades	HAS	94,6%
	DM	52,7%
	DCV	37,5%
	Hipotireoidismo	17,0%
	Depressão (M.I.N.I. Plus)	21,4%
	Tabagismo	20,8%
	Etilismo	9,6%
	Sedentarismo presente	26,0%
Categoria DRC	1	7,3%
	2	7,3%
	3A	21,8%
	3B	38,2%
	4	21,8%
	5	3,6%
Medicações em uso	Opiáceos	0,0%
	Antiparkinsoniano	1,8%
	Hipnóticos	5,4%
	Antiepilépticos	1,9%
	Benzodiazepínicos	17,0%
	Antidepressivos	18,9%
	IECA	41,7%
	BRA	56,4%
	Betabloqueadores	50,9%
	Bloqueador de canal cálcio	40,0%
	Bloqueador Adrenérgico	14,3%
	Vasodilatadores	3,6%
	Diuréticos	81,3%
	Estatinas	56,3%
	Fibrato	12,7%
	Vitamina D	14,6%
	Hipoglicemiante oral	58,25%
	Insulina	21,8%
	Eritropoietina	3,6%
	Ferro	2,1%
Levotiroxina	8,3%	
Nitratos	3,6%	
AAS	55,4%	

Legenda: (±) desvio-padrão; (%) percentual; (IMC) índice de massa corporal; (PAS) pressão arterial sistólica; (PAD) pressão arterial diastólica; (HAS) hipertensão arterial sistêmica; (DM) diabetes mellitus; (DCV) doenças cardiovasculares; (DRC) doença renal crônica; (IECA) inibidor da enzima conversora de angiotensina; (BRA) bloqueador dos receptores de angiotensina; (AAS) ácido acetilsalicílico.

Na avaliação laboratorial destaca-se a TFGe média de 43,9 mL/min/m²/SC, a creatinina 2,0 mg/dL, os triglicerídeos de 185,7 mg/dL e o PTHi de 171,3 pg/mL (Tabela 3).

Tabela 3 – Descrição dados laboratoriais da amostra

Variável	Valor (média ±) %
Creatinina (mg/dL)	2,0 ± 1,2
TFGe (mL/min/m ² /SC)	43,9 ± 22,1
Proteinúria (g/24h)	539,0 ± 969,1
Ureia (mg/dL)	61,0 ± 34,6
Glicose mg/dL	120,6 ± 51,6
Hemoglobina glicada (%)	7,9 ± 3,2%
Sódio (mEq/L)	138,8 ± 3,0
Potássio (mEq/L)	4,6 ± 0,7
Magnésio (mg/dL)	1,8 ± 0,9
Ácido úrico (mg/dL)	6,7 ± 1,7
Cálcio (mg/dL)	9,5 ± 0,7
Fósforo (mg/dL)	3,8 ± 0,8
PTHi (pg/mL)	171,3 ± 201,1
Hemoglobina (g/dL)	13,3 ± 1,8
Ferritina (ng/mL)	130,8 ± 92,3
IST (%)	28,4 ± 9,8%
ALT (UI)	19,1 ± 16,7
AST (UI)	24,6 ± 15,5
Colesterol total (mg/dL)	165,1 ± 40,4
HDL (mg/dL)	39,3 ± 9,8
LDL (mg/dL)	121,5 ± 50
Triglicerídeos (mg/dL)	185,7 ± 125,3
Albumina (g/dL)	4,0 ± 0,4
TSH (mUI/L)	3,0 ± 3,5
Vitamina B12 (pg/mL)	357,2 ± 161,6
Ácido fólico (ng/mL)	9,0 ± 3,6
Vitamina D3 (ng/mL)	29,7 ± 7,0
VDRL (NR)	97,6%
VDRL (R)	2,4%
FTA-ABS (NR)	95,0%
FTA-ABS (R)	5,0%
HBsAg (R)	0,0%
Anti-HBs (R)	40,5%
Anti-HCV (R)	0,0%

Legenda: (±) desvio-padrão; (%) percentual; (TFGe) taxa de filtração glomerular estimada; (PTHi) paratormônio intacto; (IST) índice de saturação de transferrina; (ALT) alanina amino transferase; (AST) aspartato amino transferase; (HDL) lipoproteínas de alta densidade; (LDL) lipoproteínas de baixa densidade; (TSH) hormônio tireoestimulante; (VDRL) laboratório de pesquisa de doenças venéreas (FTA-ABS) anticorpos treponêmicos fluorescentes; (HBsAg) antígeno de superfície da Hepatite B; (Anti-HBs) anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B; (anti-HCV) anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite C; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mL/min/m²/SC) mililitro por minuto por metro quadro da superfície corporal; (g/24h) grama por 24 horas; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mEq/L) miliequivalente por litro; (pg/mL) picograma por mililitro; (g/dL) grama por decilitro; (ng/mL) nanograma por mililitro; (UI) unidades internacionais; (mUI/L) miliunidades internacionais por litro; (NR) não reagente; (R) reagente.

Na avaliação das dosagens de interleucinas não se utiliza PC utilizou-se dosagens utilizadas na mesma população quando estas mesmas dosagens foram realizadas em outros estudos (BASTOS, 2013; BASTOS; BREGMAN; KIRSZTAJN, 2010; SOUZA et al., 2017; VILELA et al., 2011) em pacientes em tratamento conservador (pré-dialítico) (Tabela 4).

Tabela 4 – Descrição dados laboratoriais inflamatórios da amostra

Variável	Valor (média ±)
IL-4	306,7 ± 105,7
IL-6	600,0 ± 236,6
IL-17	336,3 ± 94,9
TNF- α	535,8 ± 223,5
PCR-us	7,3 ± 7,4

Legenda: (\pm) desvio-padrão; (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (PCR-us) proteína C reativa ultrasensível.

Nas três escalas utilizadas, a maioria dos pacientes apresentava ou dentro da normalidade ou com alterações muito discretas compatíveis com as faixas correspondentes (Fazekas = 80,4%; MTA = 98,2%; ACG = 98,1%). Na coluna de outros achados encontraram-se alterações em um número reduzido de pacientes (Tabela 5).

Tabela 5 – Descrição das escalas Fazekas, MTA e ACG da amostra

Variável	%	
Fazekas	0	17,9
	1	62,5
	2	19,6
	3	0,0
MTA	0	81,8
	1	16,4
	2	1,8
	3	0,0
ACG	0	74,5
	1	23,6
	2	0,0
	3	1,8
Outros achados	Lacuna isquêmica	16,4
	Micro-hemorragia	9,1
	Outros	12,7

Legenda: (%) percentual; (MTA) *medial temporal lobe atrophy*; (ACG) atrofia cortical global.

Na avaliação neuropsicológica encontrou-se nos resultados do MoCA, com PC de 24, dentro da normalidade em 48,2% dos pacientes (22,4). No BDI, que avalia

sintomas depressivos, utilizando PC de 11, 39,2% dos pacientes estavam dentro da normalidade e com PC de 12, a normalidade foi de 27,7%. Na avaliação utilizando os dígitos diretos, a normalidade foi encontrada em 58,9% e utilizando os dígitos inversos a normalidade foi de 23,2%. Fato relevante a se destacar é que a diferença > dois pontos entre escores é bastante sugestiva de comprometimento das funções executivas (PARAÍZO et al., 2016). A normalidade foi encontrada em 82,1% dos pacientes submetidos ao TDR e em 87,2% dos submetidos ao questionário de atividades funcionais de Pfeffer. Os testes “punho-borda-mão” (FAB) e os códigos ponderados não foram inseridos por não apresentarem PC (Tabela 6).

Tabela 6 – Descrição da avaliação neuropsicológica da amostra

Variável		Média ±	% Normal
	MoCa	22,4 ± 4,1	48,2
	BDI	10,7 ± 10	11-39,2 12-27,7
WAIS	OD	4,7 ± 0,9	58,9
	OI	3,2 ± 1,1	23,2
	Diferença > 2		16,1
Fluência fonêmica	F	9,7 ± 3,5	
	A	7,3 ± 3,6	
	S	7,4 ± 3,2	
	Total	24,4 ± 9,8	66,7
Fluência verbal	Animais	13,9 ± 3,5	75,9
	TDR	4,0 ± 1,3	82,1
	Pfeffer	1,8 ± 2,5	87,2
Punho-borda-mão	FAB	2,7 ± 2,5	-
	Códigos ponderados		-

Legenda: (±) desvio-padrão; (%) percentual; (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (>) maior que; (FAS) fluência fonêmica; (TDR) Teste do Relógio; (FAB) bateria de avaliação frontal – “punho-borda-mão”.

5.2 ANÁLISE COMPARATIVA ENTRE MoCA ALTERADO VS. NORMAL

O teste t *Student* para amostras independentes ou Qui-Quadrado, com PC ≥ 24, demonstrou que o MoCA tende à normalidade nos pacientes mais jovens (58,2 x 54,2 anos; p = 0,06) quando comparado com pacientes mais idosos. Observou-se a mesma tendência com relação à escolaridade em que o MoCA é menor naqueles com escolaridade < 4 anos quando comparado com aqueles > 4 anos (p = 0,04). Com referência ao IMC encontrou-se no MoCA alterado valores de 29,9 ± 4,7 e do MoCA normal de 31,2 ± 5,0 (p = 0,37).

Quanto às comorbidades encontrou-se alterações significativas no DM (65,5% x 38,5%; $p = 0,06$), nas demais comorbidades não se observou significância, ocorrendo o mesmo nas categorias da DRC. No quesito uso de medicamentos foram encontradas alterações significativas naqueles pacientes em uso de diuréticos (92,3% x 68,2%; $p = 0,04$), antidiabéticos orais (73,1% x 31,8%; $p = 0,008$) e AAS (75,9% x 34,6%; $p = 0,002$). Não foram encontrados valores estatisticamente significativos nos demais medicamentos (Tabela 7).

Tabela 7 – Comparação entre variáveis sociodemográficas e clínicas em pacientes com MoCA alterado vs normal

Variável		MoCA alterado	MoCA normal	p
	Idade	58,2 ± 6,9	54,2 ± 9,2	0,06
Sexo	Masculino	55,2%	55,6%	0,59
	Feminino	44,8%	44,4%	
Cor	Branca	41,4%	50,0%	0,68
	Preta	24,1%	15,4%	
	Parda	34,5%	34,6%	
Estado Civil	Casado/União estável	55,1%	63,0%	0,42
	Divorciado/Separado	24,1%	7,4%	
	Solteiro	6,9%	14,8%	
	Viúvo	13,8%	14,8%	
Escolaridade	Média	5,2 ± 2,8	6,8 ± 2,8	0,04
	≥ 4 anos	82,8%	96,2%	0,12
	< 4 anos	17,2%	3,8%	
Renda familiar (SM)	Até 2	60,0%	50,0%	0,82
	2-4	33,3%	38,9%	
	> 4	6,7%	11,1%	
IMC	Média	29,9 ± 4,7	31,2 ± 5,0	0,37
Pressão arterial	PAS	143,7 ± 25,1	147,1 ± 23,1	0,62
	PAD	87,3 ± 13,6	91,9 ± 15,3	0,27
Comorbidade	HAS	96,6%	92,6%	0,60
	DM	65,5%	38,5%	0,06
	DCV	36,0%	39,1%	0,52
	Depressão (M.I.N.I. Plus)	20,7%	22,2%	0,88
	Hipotireoidismo	16,0%	18,2%	0,57
	Tabagismo	23,1%	18,5%	0,74
	Etilismo	4,0%	14,8%	0,35
	Sedentarismo	22,2%	30,4%	0,36
Categoria DRC	1	3,4%	11,5%	0,76
	2	6,9%	7,7%	
	3A	27,6%	15,4%	
	3B	34,5%	42,3%	
	4	24,1%	19,2%	
	5	3,4%	3,8%	

Legenda: (p) p valor; (±) desvio-padrão; (%) percentual; (≥) maior ou igual; (<) menor que; (SM) salário mínimo; (IMC) índice de massa corporal; (PAS) pressão arterial sistólica; (PAD) pressão arterial diastólica; (HAS) hipertensão arterial sistêmica; (DM) diabetes mellitus; (DCV) doenças cardiovasculares; (DRC) doença renal crônica.

Continua...

Tabela 7 – Comparação entre variáveis sociodemográficas e clínicas em pacientes com MoCA alterado vs normal (continuação)

Variável		MoCA alterado	MoCA normal	p
	Opiáceos	0,0%	0,0%	0,00
	Antiparkinsoniano	0,0%	3,8%	0,43
	Hipnóticos	3,6%	0,0%	0,52
	Antiepilépticos	14,3%	20,0%	0,71
	Benzodiazepínicos	17,9%	20,0%	0,84
	Antidepressivos	38,5%	45,5%	0,77
	IECA	53,8%	45,5%	0,77
	BRA	65,5%	46,2%	0,12
	Betabloqueadores	51,7%	50,0%	0,55
	Bloqueador Adrenérgico	10,7%	19,2%	0,31
Medicações em uso	Vasodilatadores	3,4%	3,8%	0,72
	Bloqueador de canal cálcio	34,5%	46,2%	0,27
	Diuréticos	92,3%	68,2%	0,04
	Estatinas	57,7%	54,5%	0,52
	Vitamina D	15,4%	13,6%	0,6
	Hipoglicemiante oral	73,1%	31,8%	0,008
	Insulina	27,6%	15,4%	0,22
	Eritropoietina	3,8%	0,0%	0,54
	Ferro	0,0%	4,5%	0,45
	Levotiroxina	7,7%	9,1%	0,86
	Nitratos	3,4%	3,8%	0,72
	AAS	75,9%	34,6%	0,002

Legenda: (p) p-valor; (%) percentual; (IECA) inibidores da enzima conversora de angiotensina; (BRA) bloqueadores dos receptores de angiotensina; (AAS) ácido acetilsalicílico.

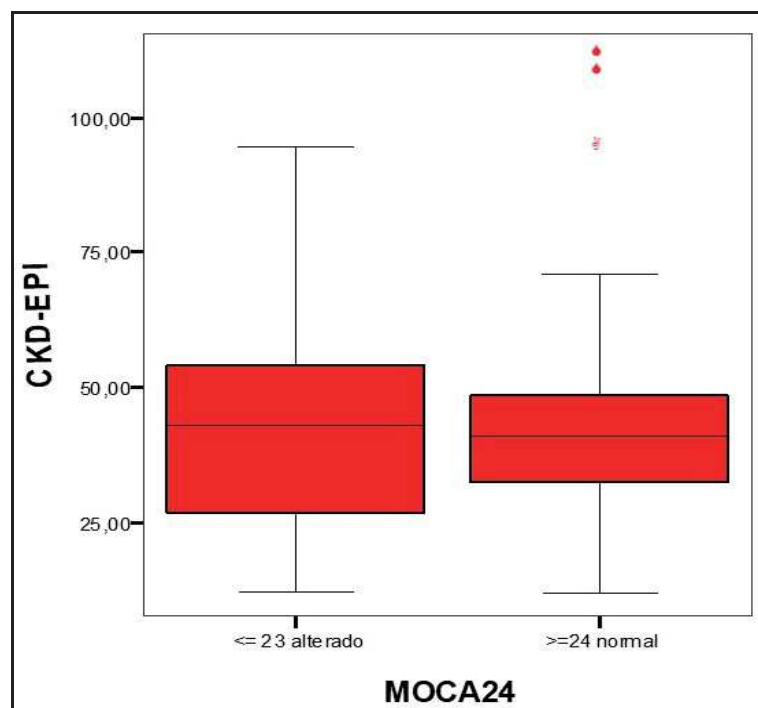
Ainda com teste t *Student* para amostras independentes ou Qui-Quadrado, com PC \geq 24, houve valores significantes na dosagem do sódio (138 mEq/L x 139,6 mEq/L; p = 0,06), na ferritina (105,0 ng/dL x 157,7 ng/dL; p = 0,06) e nas dosagens dos triglicérides (148,5 mg/dL x 222,9 mg/dL; p = 0,055). No caso das dosagens de sódio em ambos os casos, os valores encontram-se dentro da normalidade, não havendo, portanto, significado clínico (Tabela 8). Importante ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa nos demais exames, incluindo a TFG demonstrada no Gráfico 5.

Tabela 8 – Comparação entre variáveis laboratoriais em pacientes com MoCA alterado vs normal

Variável	MoCA alterado	MoCA normal	p
Creatinina (mg/dL)	1,9 ± 1,0	2,1 ± 1,4	0,50
TFGe (mL/min/m ² /SC)	42,1 ± 18,9	45,8 ± 25,3	0,54
Proteinúria (g/24h)	695,4 ± 1263,4	347,1 ± 316,6	
Ureia (mg/dL)	58,1 ± 31,8	64,0 ± 37,9	0,59
Glicose (mg/dL)	118,5 ± 47,1	122,7 ± 56,8	0,79
Hemoglobina glicada (%)	7,6 ± 2,8	8,2 ± 3,7	0,58
Sódio (mEq/L)	138 ± 3,2	139,6 ± 2,7	0,06
Potássio (mEq/L)	4,5 ± 0,7	4,7 ± 0,7	0,46
Magnésio (mg/dL)	1,8 ± 0,3	1,7 ± 0,2	0,11
Ácido úrico (mg/dL)	6,4 ± 1,4	6,9 ± 2,0	0,29
Cálcio (mg/dL)	9,6 ± 0,4	9,3 ± 0,8	0,23
Fósforo (mg/dL)	3,9 ± 0,8	3,6 ± 0,7	0,13
PTHi (pg/mL)	153,7 ± 150,8	188,8 ± 243,9	0,57
Hemoglobina (g/dL)	13,0 ± 1,9	13,5 ± 1,6	0,47
Ferritina (ng/mL)	105,0 ± 83,3	157,7 ± 95,7	0,06
IST (%)	26,9 ± 10,6	29,9 ± 8,8	0,33
ALT (UI)	22,0 ± 22,3	16,7 ± 9,9	0,38
AST (UI)	28,0 ± 21,1	21,6 ± 7,2	0,26
Colesterol total (mg/dL)	158,8 ± 43,5	171,4 ± 37	0,32
HDL (mg/dL)	41,5 ± 10,8	37,0 ± 8,2	0,13
LDL (mg/dL)	126,4 ± 54,3	116,3 ± 45,9	0,54
Triglicerídeos (mg/dL)	148,5 ± 84,1	222,9 ± 148,9	0,055
Albumina (g/dL)	4,0 ± 0,38	4,0 ± 0,4	0,62
TSH (mUI/L)	3,7 ± 4,4	2,2 ± 1,9	0,16
Vitamina B12 (pg/mL)	363,5 ± 171,7	351,14 ± 155,5	0,81
Ácido fólico (ng/mL)	9,3 ± 3,6	8,7 ± 3,5	0,60
Vitamina D3 (ng/mL)	31,0 ± 6,6	27,9 ± 7,5	0,23
VDRL (R)	4,8	0	0,24
FTA-ABS (R)	9,5	0	0,10

Legenda: (p) p valor; (±) desvio-padrão; (%) percentual; (TFGe) taxa de filtração glomerular estimada; (PTHi) paratormônio intacto; (IST) índice de saturação de transferrina; (ALT) alanina amino transferase; (AST) aspartato amino transferase; (HDL) lipoproteínas de alta densidade; (LDL) lipoproteínas de baixa densidade; (TSH) hormônio tireoestimulante; (VDRL) laboratório de pesquisa de doenças venéreas (FTA-ABS) anticorpos treponêmicos fluorescentes; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mL/min/m²/SC) mililitro por minuto por metro quadro da superfície corporal; (g/24h) grama por 24 horas; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mEq/L) miliequivalente por litro; (pg/mL) picograma por mililitro; (g/dL) grama por decilitro; (ng/mL) nanograma por mililitro; (UI) unidades internacionais; (mUI/L) miliunidades internacionais por litro; (R) reagente.

Gráfico 5 – Boxplot da TFGe pela fórmula CKD-EPI vs MoCA alterado e normal



Legenda: (TFGe) taxa de filtração glomerular; (CKD-EPI) *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

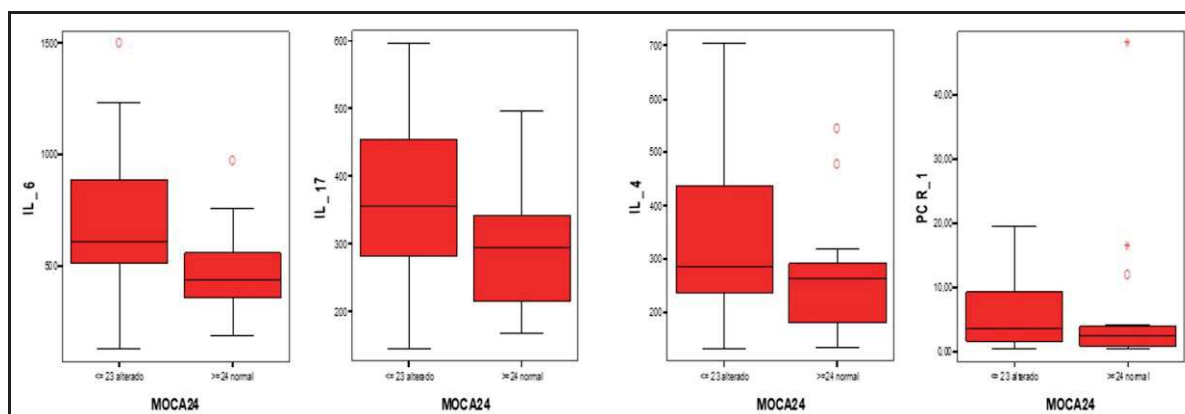
Na comparação entre variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com MoCA alterado e normal, utilizando o teste *t Student* para amostras independentes, com $PC \geq 24$, observou-se diferença estatisticamente significativa para IL-6 (666,0 x 529,2; $p = 0,002$), IL-17 (360,0 x 311,0; $p = 0,05$) e TNF- α (588,3 x 479,3; $p = 0,06$) (Tabela 9; Gráfico 6).

Tabela 9 – Comparação entre variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com MoCA alterado vs normal

Variável	MoCA alterado	MoCA normal	p
IL-4	328,7 \pm 116,4	283,0 \pm 88,9	0,10
IL-6	666,0 \pm 277,2	529,2 \pm 160,0	0,02
IL-17	360,0 \pm 109,2	311,0 \pm 70,3	0,05
TNF- α	588,3 \pm 248,8	479,3 \pm 180,6	0,06
PCR-us	7,0 \pm 5,2	7,7 \pm 9,3	0,73

Legenda: (p) p valor; (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (PCR-us) proteína C reativa ultrassensível; (\pm) desvio-padrão.

Gráfico 6 – *Boxplot* das variáveis laboratoriais inflamatórias vs MoCA alterado e normal



Legenda: (IL) interleucina; (PCR-us) proteína C reativa ultrasensível.

Utilizando o teste Qui-Quadrado, com $PC \geq 24$, nas três escalas utilizadas não foram encontradas alterações estatísticas significantes quando se comparou os pacientes MoCA alterado *versus* MoCA normal (Fazekas 79,3% x 77,8%; MTA 96,5% x 100,0%; ACG 96,5% x 100,0%). Em ambos os grupos as alterações estão dentro da normalidade ou com alterações compatíveis com a faixa etária (Tabela 10).

Tabela 10 – Comparação entre as escalas Fazekas, MTA, ACG em pacientes com MoCA alterado vs normal

Variável	MoCA alterado	MoCA normal	p
Fazekas	0	17,2%	18,5%
	1	62,1%	59,3%
	2	20,7%	18,5%
	3	0,0%	0,0%
	Outros	0,0%	3,7%
MTA	0	72,4%	92,8%
	1	24,1%	7,7%
	2	3,4%	0,0%
	3	0,0%	0,0%
	4	0,0%	0,0%
ACG	0	65,5%	84,6%
	1	31,0%	15,4%
	2	0,0%	0,0%
	3	3,4%	0,0%
Outros achados	Lacuna isquêmica	20,7%	11,5%
	Micro-hemorragia	10,3%	7,7%
	Outros	13,8%	11,5%

Legenda: (p) p-valor; (%) percentual; (MTA) *medial temporal lobe atrophy*; (ACG) atrofia cortical global.

5.3 ANÁLISE COMPARATIVA DAS VARIÁVEIS ENTRE OUTROS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS NORMAIS VS. ALTERADO

Para as variáveis sociodemográficas e clínicas, utilizando o teste t de *Student* para amostras independentes ou Qui-Quadrado, o BDI com PC de 11 apresentou maior prevalência de sintomas depressivos nas mulheres (60,0%; $p = 0,02$), nos sedentários (39,3%; $p = 0,03$) e naqueles que apresentavam IMC mais elevado (29,5 x 32,3; $p = 0,04$) (Tabela 11).

Nos códigos WAIS OD, os testes alterados ocorreram nos pacientes mais velhos (54,2% x 59,3%; $p = 0,01$) e também naqueles com história de DCV (52,4%; $p = 0,06$) (Tabela 11).

Com relação às categorias da DRC houve tendência de maiores alterações em 3B (47,8%; $p = 0,08$). Já nos códigos WAIS OI, pacientes do sexo feminino apresentaram maior porcentagem de alterações (76,9%; $p = 0,007$), ocorrendo o mesmo com relação ao IMC (29,8 x 32,8; $p = 0,08$) (Tabela 11).

Na FAS não houve diferenças estatísticas. Na FV animais, os pacientes mais velhos apresentaram maior porcentagem de alterações (55,2% x 60,7%; $p = 0,002$). E observou-se uma tendência de haver pior desempenho naqueles pacientes com escolaridade < 4 anos (23,1%; $p = 0,07$) (Tabela 11).

No TDR observou-se uma tendência de ocorrerem maiores porcentagens de alterações nos pacientes do sexo feminino (70,0%; $p = 0,07$) e naqueles com o IMC elevado (29,8 x 33,3; $p = 0,09$) (Tabela 11).

No questionário de atividades de Pfeffer observou-se tendência de haver maiores alterações naqueles pacientes com renda mensal menor (2,2 x 1,4 SM; $p = 0,07$) e naqueles com escolaridade < 4 anos de estudo (90,9% x 60,0%; $p = 0,05$) (Tabela 11).

Para as variáveis laboratoriais, também com o teste t de *Student* para amostras independentes ou Qui-Quadrado, o BDI com PC de 11, com relação aos sintomas depressivos, pacientes com TFGe elevada apresentaram tendência de BDI mais alterado (38,3 mL/min/m²/SC x 50,2 mL/min/m²/SC; $p = 0,07$), ocorrendo o mesmo com taxas elevadas de Mg⁺ (1,8 mg/mL x 1,6 mg/mL; $p = 0,02$). Quando ocorria aumento nas dosagens do PTHi (122,5 pg/mL x 255,7 pg/mL; $p = 0,05$) observou-se elevação do BDI, ocorrendo o mesmo diante da elevação dos níveis baixos de hemoglobina (13,8 g/dL x 12,6 g/dL; $p = 0,04$) (Tabela 11).

No WAIS OD, a redução da TFG_e levou a maiores alterações (48,7 mL/min/m²/SC x 37,2 mL/min/m²/SC; p = 0,03), diante de reduções na proteinúria observou tendência de pior desempenho neste teste (741,9 g/24h x 290,15 g/24h; p = 0,08). Vale ressaltar que a variância neste caso foi muito elevada. Observou-se também, a tendência de taxas de HDL reduzidas apresentarem maiores alterações (41,3 mg/dL x 36,5 mg/dL; p = 0,09). No WAIS OI, não foram observadas diferenças estatísticas significantes (Tabela 12).

No FAS, observou-se maiores alterações na reduções das dosagens de ureia (65,1 mg/dL x 47,2 mg/dL; p = 0,052), nas dosagens do ácido úrico (7,0 mg/dL x 5,9 mg/dL; p = 0,01) e da Vitamina B12 (394,5 pg/mL x 292,8 pg/mL; p = 0,02) e nas das dosagens de cálcio elevadas (9,3 mg/dL x 9,7 mg/dL; p = 0,04) (Tabela 12).

Na FV animais, encontrou-se alterações significativas naqueles pacientes com dosagens reduzidas de LDL (127,6 mg/dL x 97,7 mg/dL; p = 0,03) e tendência naqueles pacientes com redução nas dosagens de triglicérides (197,4 mg/dL x 143,1 mg/dL; p = 0,09) (Tabela 12).

No TDR, observou-se tendências naqueles pacientes com dosagens reduzidas de sódio (139 mEq/L x 137,8 mEq/L; p = 0,08) e alterações significativas naqueles pacientes com redução das dosagens de ferritina (139,2 ng/dL x 69,7 ng/dL; p = 0,01). O mesmo foi observado naqueles pacientes com dosagens elevadas de Mg⁺ (1,7 mg/dL x 2,21 mg/dL; p = 0,09) e de LDL (112,9 mg/dL x 152,7 mg/dL; p = 0,08) (Tabela 12).

No questionário de atividades de Pfeffer, alterações foram observadas naqueles pacientes com dosagens elevadas de TGO (24,1 UI x 48,3 UI; p = 0,02), proteinúria (376,5 mg/dL x 1137,2 mg/dL; p = 0,05), potássio (4,4 mEq/L x 5,2 mEq/L; p = 0,009), Glicemia (107,6 mg/dL x 203,0 mg/dL; p = 0,001) e também na Hemoglobina glicada (7,3% x 9,9%; p = 0,07). E nas reduções das taxas de LDL (118,7 mg/dL x 54,6 mg/dL; p = 0,004) e de albumina plasmática (4,1 g/dL x 3,6 g/dL; p = 0,01) (Tabela 12).

Tabela 11 – Comparação variáveis sociodemográficas e clínicas em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados

Variáveis	BDI (PC de 11) (média ± ou %; p)	WAIS OD (média ± ou %; p)	WAIS OI (média ± ou %; p)	FAS (média ± ou %; p)	Fluência Animais (média ± ou %; p)	TDR (média ± ou %; p)
Idade	56,7 ± 7,6, vs 55,8 ± 8,7 p = 0,68	54,2 ± 9,7 vs 59,3 ± 4,3 p = 0,01	56,0 ± 8,6 vs 57,3 ± 7,3 p = 0,59	56,0 ± 9,0 vs 57,5 ± 6,7 p = 0,51	55,2 ± 8,9 vs 60,7 ± 3,3 p = 0,002	56,8 ± 7,9 vs 53,7 ± 9,6 p = 0,35
Sexo	p = 0,02	p = 0,88	p = 0,007	p = 0,84	p = 0,53	p = 0,07
Masculino	74,2 vs 40	54,5 vs 56,5	65,1 vs 23,1	52,8 vs 55,6	56,1 vs 46,2	60,9 vs 30,0
feminino	25,8 vs 60	45,5 vs 43,5	34,9 vs 76,9	47,2 vs 44,4	43,9 vs 53,8	39,1 vs 70,0
Cor	p = 0,73	p = 0,85	p = 0,25	p = 0,10	p = 0,85	p = 0,50
Branca	38,7 vs 42,1	43,8 vs 47,8	50,0 vs 30,8	40,0 vs 50,0	42,5 vs 46,2	48,9 vs 30,0
Preta	19,4 vs 26,3	18,8 vs 21,7	21,4 vs 15,4	28,6 vs 5,6	22,5 vs 15,4	17,8 vs 30,0
Pardo	41,9 vs 21,6	37,5 vs 30,4	28,7 vs 53,8	31,4 vs 44,4	35,0 vs 38,5	33,3 vs 40,0
Renda Familiar (SM)	2,3 ± 1,2 vs 1,9 ± 0,8 p = 0,39	2,37 ± 1,29 vs 2,09 ± 1,04 p = 0,49	2,2 ± 1,2 vs 2,3 ± 1,1 p = 0,80	2,2 ± 1,1 vs 2,2 ± 1,2 p = 0,92	2,0 ± 1,15 vs 2,6 ± 1,18 p = 0,16	2,3 ± 1,2 vs 1,7 ± 0,6 p = 0,24
Escolaridade	p = 0,80	p = 0,6	p = 0,56	p = 0,74	p = 0,07	p = 0,34
≥ 4 anos	87,1 vs 89,5	90,9 vs 86,4	90,5 vs 84,6	91,7 vs 88,9	5,1 vs 76,9	91,1 vs 80,0
< 4 anos	12,9 vs 10,5	9,1 vs 13,6	9,5 vs 15,4	8,3 vs 11,1	4,9 vs 23,1	8,9 vs 20,0
Comorbidades						
HAS	96,8 vs 95,0; p = 0,75	97,0 vs 91,3; p = 0,35	95,3 vs 92,3; p = 0,69	94,4 vs 94,4; p = 1,0	92,7 vs 100; p = 0,19	93,5 vs 100; p = 0,27
DM	51,6 vs 57,9; p = 0,66	46,9 vs 60,9; p = 0,30	47,6 vs 69,2; p = 0,16	51,4 vs 55,6; p = 0,77	52,5 vs 53,8; p = 0,93	48,9 vs 70; p = 0,22
DCV	33,3 vs 43,8; p = 0,49	25,9 vs 52,4; p = 0,06	40,5 vs 27,3; p = 0,41	37,9 vs 35,2; p = 0,85	37,1 vs 36,4; p = 0,96	38,5 vs 33,3; p = 0,77
Hipotireoidismo	7,7 vs 23,5; p = 0,47	17,9 vs 15,8; p = 0,85	17,1 vs 16,7; p = 0,97	17,2 vs 18,8; p = 0,89	17,6 vs 18,2; p = 0,96	18,9 vs 10; p = 0,48
Depressão (M.I.N.I. Plus)	-	18,2 vs 26,1; p = 0,48	18,6 vs 30,8; p = 0,36	19,4 vs 22,2; p = 0,81	19,5 vs 23,1; p = 0,78	17,4 vs 40; p = 0,13
Tabagismo	16,7 vs 21,1; p = 0,70	25,0 vs 14,3; p = 0,33	19,0 vs 27,3; p = 0,55	17,1 vs 311,3; p = 0,26	22,5 vs 18,2; p = 0,75	20,9 vs 20; p = 0,94
Etilismo	10,3 vs 5,3; p = 0,52	15,6 vs 0,0; p = 0,02	12,2 vs 0,0; p = 0,11	14,3 vs 0,0; p = 0,05	10,3 vs 9,1; p = 0,90	11,9 vs 0; p = 0,13
Sedentarismo	39,3 vs 11,8; p = 0,03	28,6 vs 22,7; p = 0,63	28,9 vs 16,7; p = 0,38	21,2 vs 37,5; p = 0,23	29,7 vs 16,7; p = 0,35	30 vs 10; p = 0,16
IMC	29,5 ± 5,5 vs 32,3 ± 3,8 p = 0,04	30,4 ± 4,7 vs 30,7 ± 5,2 p = 0,80	29,8 ± 4,7 vs 32,8 ± 4,8 p = 0,08	30,8 ± 5,2 vs 29,8 ± 4,3 p = 0,49	30,5 ± 5,3 vs 30,4 ± 3,4 p = 0,93	29,8 ± 4,5 vs 33,3 ± 5,6 p = 0,09
PAS	143,7 ± 21,1 vs 150,8 ± 29,4 p = 0,39	147,5 ± 23,9 vs 142,6 ± 24,3 p = 0,48	146,1 ± 23,5 vs 142,8 ± 26,6 p = 0,70	147,3 ± 24,8 vs 141,6 ± 23,2 p = 0,43	148,7 ± 22,5 vs 135,1 ± 27,4 p = 0,13	145,8 ± 23,4 vs 143,2 ± 27,4 p = 0,78
PAD	92,3 ± 5,5 vs 87,1 ± 14,8 p = 0,25	90,3 ± 4,8 vs 88,2 ± 14,1 p = 0,61	89,6 ± 13,6 vs 88,7 ± 17,5 p = 0,87	88,7 ± 13,9 vs 90,8 ± 16,2 p = 0,66	90,8 ± 15,0 vs 85,0 ± 12,6 p = 0,19	89,9 ± 14,7 vs 87,6 ± 13,6 p = 0,64
Categoria DRC	p = 0,10	p = 0,08	p = 0,53	p = 0,75	p = 0,14	p = 0,58
1	0,0 vs 21,1	12,5 vs 0,0	7,1 vs 7,7	8,6 vs 5,6	10 vs 0,0	6,7 vs 10,0
2	3,2 vs 5,3	12,5 vs 0,0	7,1 vs 7,7	8,6 vs 5,6	7,5 vs 7,7	6,7 vs 10,0
3A	25,8 vs 15,8	18,8 vs 26,1	21,4 vs 23,1	17,1 vs 33,3	17,5 vs 38,5	24,4 vs 10,0
3B	41,9 vs 31,6	31,3 vs 47,8	42,9 vs 23,1	40,0 vs 38,9	45,0 vs 23,1	40,0 vs 30,0
4	25,8 vs 21,1	21,9 vs 21,7	16,7 vs 38,5	22,9 vs 26,7	20,0 vs 23,1	17,8 vs 40,0
5	3,2 vs 5,3	3,1 vs 4,3	4,8 vs 0,0	2,9 vs 0,0	0,0 vs 7,7	4,4 vs 0,0

Legenda: (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (PC) ponto de corte; (±) desvio-padrão; (%) percentual; (p) p valor; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS); fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (vs) versus; (=) igual; (SM) salário mínimo; (≥) maior ou igual; (<) menor que; (HAS) hipertensão arterial sistêmica; (DM) diabetes mellitus; (DCV) doenças cardiovasculares; (IMC) índice de massa corporal; (PAS) pressão arterial sistólica; (PAD) pressão arterial diastólica; (DRC) doença renal crônica; (=) igual.

OBS: Os testes “punho-borda-mão” (FAB), o questionário de atividades de Pfeffer e os códigos ponderados não foram inseridos por não terem PC. O teste M.I.N.I. Plus é para diagnóstico de depressão (doença) enquanto o BDI é um teste para detectar sintomas depressivos, motivo pelo qual pode ser afetado por sintomas clínicos que ocorrem na DRC.

Tabela 12 – Comparação variáveis laboratoriais em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados

Variáveis	BDI (PC de 11) (média ± ou %; p)	WAIS OD (média ± ou %; p)	WAIS OI (média ± ou %; p)	FAS (média ± ou %; p)	Fluência Animais (média ± ou %; p)	TDR (média ± ou %; p)
Creatinina (mg/dL)	1,9 ± 0,7 vs 2,3 ± 1,7 p = 0,38	1,9 ± 1,1 vs 2,1 ± 1,3 p = 0,51	2,0 ± 1,1 vs 1,9 ± 1,3 p = 0,68	2,0 ± 0,9 vs 1,8 ± 1,1 p = 0,55	1,9 ± 1,0 vs 1,8 ± 0,7 p = 0,55	1,9 ± 1,1 vs 2,3 ± 1,5 p = 0,61
TFGe (mL/min/m ² /SC)	38,3 vs 50,2 p = 0,07	48,7 ± 26 vs 37,2 ± 12,7 p = 0,03	44,3 ± 22,2 vs 42,3 ± 22,3 p = 0,78	45,4 ± 23,8 vs 44,1 ± 17,4 p = 0,81	46,7 ± 22,6 vs 39,5 ± 18,2 p = 0,25	43,6 ± 20,8 vs 44,7 ± 28,2 p = 0,91
Proteinúria (g/24h)	705,5 ± 1239,18 vs 289,2 ± 278,6 p = 0,18	741,9 ± 1256,11 vs 290,15 ± 274,5 p = 0,08	593,7 ± 1083,63 vs 350,0 ± 335,3 p = 0,23	544,0 ± 57,8 vs 562,2 ± 1043,8 p = 0,95	591,8 ± 1111,75 vs 424,75 ± 341,27 p = 0,43	591,6 ± 1068,3 vs 333,9 ± 361,4 p = 0,21
Ureia (mg/dL)	61,5 ± 24,7 vs 66,2 ± 47,1 p = 0,69	58,4 ± 33,2 vs 64,4 ± 37,0 p = 0,59	62,9 ± 35,2 vs 55,7 ± 33,9 p = 0,55	65,1 ± 31,9 vs 47,2 ± 23,6 p = 0,052	60,8 ± 32,2 vs 49,7 ± 20,6 p = 0,23	60,1 ± 35,0 vs 66,0 ± 34,9 p = 0,71
Sódio (mEq/L)	138,9 ± 3,5 vs 138,0 ± 2,7 p = 0,87	139,2 ± 3,2 vs 138,3 ± 2,9 p = 0,33	138,8 ± 3,3 vs 138,8 ± 2,3 p = 0,96	138,7 ± 3,2 vs 139,1 ± 2,8 p = 0,67	138,8 ± 3,3 vs 139,0 ± 2,3 p = 0,80	139,0 ± 3,3 vs 137,8 ± 1,5 p = 0,08
Potássio (mEq/L)	4,6 ± 0,7 vs 4,7 ± 0,6 p = 0,65	4,6 ± 0,6 vs 4,7 ± 0,8 p = 0,75	4,6 ± 0,7 vs 4,5 ± 0,7 p = 0,54	4,7 ± 0,6 vs 4,5 ± 0,8 p = 0,25	4,7 ± 0,7 vs 4,5 ± 0,6 p = 0,59	4,6 ± 0,6 vs 4,7 ± 1,0 p = 0,84
Magnésio (mg/dL)	1,8 ± 0,3 vs 1,6 ± 0,2 p = 0,02	1,8 ± 0,2 vs 1,7 ± 0,3 p = 0,15	1,7 ± 0,2 vs 1,9 ± 0,3 p = 0,13	1,8 ± 0,2 vs 1,8 ± 0,3 p = 0,87	1,8 ± 0,2 vs 1,8 ± 0,3 p = 0,92	1,7 ± 0,2 vs 2,2 ± 0,3 p = 0,09
Cálcio (mg/dL)	9,4 ± 0,8 vs 9,5 ± 0,3 p = 0,82	9,4 ± 0,6 vs 9,5 ± 0,7 p = 0,73	9,5 ± 0,5 vs 9,2 ± 0,9 p = 0,28	9,3 ± 0,7 vs 9,7 ± 0,4 p = 0,04	9,3 ± 0,7 vs 9,7 ± 0,4 p = 0,11	9,4 ± 0,6 vs 9,3 ± 0,6 p = 0,75
Fósforo (mg/dL)	3,6 ± 0,8 vs 4,0 ± 0,8 p = 0,29	3,8 ± 0,8 vs 3,7 ± 0,8 p = 0,76	3,7 ± 0,8 vs 4,0 ± 0,8 p = 0,30	3,7 ± 0,7 vs 3,9 ± 1,0 p = 0,52	3,6 ± 0,7 vs 3,9 ± 0,9 p = 0,34	3,7 ± 0,8 vs 4,0 ± 0,9 p = 0,42
Ácido úrico (mg/dL)	6,9 ± 1,6 vs 6,7 ± 1,8 p = 0,66	6,8 ± 2 vs 6,4 ± 1,3 p = 0,37	6,7 ± 1,6 vs 6,6 ± 2,0 p = 0,90	7,0 ± 1,9 vs 5,9 ± 0,8 p = 0,01	6,8 ± 1,7 vs 6,1 ± 1,7 p = 0,24	6,6 ± 1,7 vs 6,7 ± 1,8 p = 0,90
Glicose (mg/dL)	116,3 ± 41,6 vs 127,6 ± 67,9 p = 0,53	114,7 ± 52,3 vs 128,4 ± 59,4 p = 0,40	119,0 ± 51,1 vs 125,0 ± 55,1 p = 0,75	124,2 ± 55,6 vs 115,2 ± 49,4 p = 0,59	123,0 ± 57,6 vs 113,22 ± 33,0 p = 0,52	122,2 ± 53,0 vs 111,1 ± 45,5 p = 0,60
Hemoglobina glicada (%)	7,9 ± 3,2 vs 8,2 ± 3,5 p = 0,81	7,3 ± 3,1 vs 8,7 ± 3,1 p = 0,18	8,0 ± 3,6 vs 7,5 ± 1,8 p = 0,53	7,8 ± 3,2 vs 8,0 ± 3,2 p = 0,90	8,3 ± 3,3 vs 6,9 ± 2,5 p = 0,17	7,7 ± 3,2 vs 8,5 ± 3,0 p = 0,53
Colesterol total (mg/dL)	133,8 ± 51,5 vs 108,8 ± 52,0 p = 0,45	167,9 ± 44,8 vs 161,3 ± 34,6 p = 0,59	162,1 ± 42,5 vs 172,6 ± 34,0 p = 0,37	164,8 ± 45,8 vs 164,6 ± 34,1 p = 0,98	169,1 ± 43,3 vs 149,6 ± 31,2 p = 0,15	162,4 ± 40,3 vs 181,5 ± 40,3 p = 0,32
HDL (mg/dL)	38,2 ± 9,6 vs 41,4 ± 10,4 p = 0,33	41,3 ± 10,4 vs 36,5 ± 8,2 p = 0,09	38,9 ± 9,0 vs 40,2 ± 11,8 p = 0,73	38,9 ± 8,5 vs 39,8 ± 11,3 p = 0,79	38,9 ± 10,2 vs 40,3 ± 6,8 p = 0,63	39,2 ± 10,0 vs 39,5 ± 8,6 p = 0,95
LDL (mg/dL)	133,8 ± 51,6 vs 108,8 ± 52,0 p = 0,18	121,9 ± 53,4 vs 121,1 ± 48 p = 0,96	121,2 ± 52,9 vs 122,7 ± 38,2 p = 0,93	121,4 ± 51,9 vs 114,6 ± 43,0 p = 0,68	127,6 ± 53,0 vs 97,7 ± 27,6 p = 0,03	112,9 ± 46,5 vs 152,7 ± 52,6 p = 0,08
PTHi (pg/mL)	122,5 ± 82,3 vs 255,7 ± 296,9 p = 0,05	159,9 ± 136,1 vs 186,4 ± 268,4 p = 0,70	187,0 ± 219,8 vs 126,8 ± 134,1 p = 0,29	150,4 ± 118,7 vs 146,9 ± 160,0 p = 0,94	151,3 ± 128,1 vs 141,4 ± 159,6 p = 0,86	176,9 ± 205,3 vs 137,4 ± 186,9 p = 0,65
TSH (mUI/L)	3,13 ± 4,5 vs 3,0 ± 1,8 p = 0,90	2,4 ± 1,6 vs 3,8 ± 4,8 p = 0,25	3,2 ± 3,9 vs 2,4 ± 1,6 p = 0,41	3,1 ± 4,4 vs 2,9 ± 1,8 p = 0,80	3,2 ± 4,0 vs 2,6 ± 1,3 p = 0,54	3,0 ± 3,7 vs 2,9 ± 1,1 p = 0,86
Hemoglobina (g/dL)	13,8 ± 1,8 vs 12,6 ± 1,6 p = 0,04	13,3 ± 1,8 vs 13,0 ± 1,7 p = 0,60	13,3 ± 1,8 vs 13,1 ± 1,7 p = 0,75	12,9 ± 1,5 vs 13,8 ± 2,0 p = 0,14	13,3 ± 1,8 vs 13,3 ± 1,6 p = 0,99	13,3 ± 1,7 vs 12,7 ± 1,8 p = 0,52
Ferritina (ng/mL)	143,0 ± 81,4 vs 130,3 ± 108,8 p = 0,68	144,1 ± 96,3 vs 111,8 ± 85,6 p = 0,26	143,2 ± 88,3 vs 92,1 ± 98,5 p = 0,16	125,1 ± 86,2 vs 114,8 ± 82,3 p = 0,71	128,8 ± 87,4 vs 95,6 ± 68,4 p = 0,25	139,2 ± 94,5 vs 69,7 ± 42,1 p = 0,01
IST (%)	28,9 ± 8,0 vs 27,2 ± 12,7 p = 0,61	28,0 ± 9,4 vs 28,7 ± 10,4 p = 0,84	29,1 ± 9,3 vs 26,0 ± 11,0 p = 0,43	26,4 ± 9,0 vs 30,4 ± 10,6 p = 0,24	27,2 ± 9,2 vs 30,4 ± 11,5 p = 0,46	28,2 ± 9,6 vs 28,8 ± 11,6 p = 0,91

Legenda: (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (PC) ponto de corte; (±) desvio-padrão; (%) percentual; (p) p valor; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS) fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (vs) versus; (=) igual; (TFGe) taxa de filtração glomerular estimada; (HDL) lipoproteínas de alta densidade; (LDL) lipoproteínas de baixa densidade; (PTHi) paratormônio intacto; (TSH) hormônio tireoestimulante; (IST) índice de saturação de transferrina; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mL/min/m²/SC) mililitro por minuto por metro quadro da superfície corporal; (g/24h) grama por 24 horas; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mEq/L) miliequivalente por litro; (pg/mL) picograma por mililitro; (mUI/L) miliunidades internacionais por litro; (g/dL) grama por decilitro; (=) igual.

OBS: Os testes “punho-borda-mão” (FAB) e o questionário de atividades de Pfeffer não foram inseridos por não terem PC.

Continua...

Tabela 12 – Comparação variáveis laboratoriais em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados (continuação)

Variáveis	BDI (PC de 11) (média ± ou %; p)	WAIS OD (média ± ou %; p)	WAIS OI (média ± ou %; p)	FAZ (média ± ou %; p)	Fluência Animais (média ± ou %; p)	TDR (média ± ou %; p)
Albumina (g/dL)	4,0 ± 0,3 vs 3,9 ± 0,5 p = 0,49	4,0 ± 0,4 vs 4,0 ± 0,3 p = 0,66	4,0 ± 0,45 vs 4,1 ± 0,2 p = 0,41	3,9 ± 0,4 vs 4,1 ± 0,3 p = 0,30	4,0 ± 0,4 vs 4,1 ± 0,2 p = 0,49	4,0 ± 0,4 vs 4,1 ± 0,1 p = 0,24
AST (UI)	21,6 ± 6,4 vs 30,2 ± 25,3 p = 0,29	21,1 ± 6,4 vs 30,1 ± 23,2 p = 0,19	26,0 ± 17,0 vs 20,0 ± 8,0 p = 0,18	21,8 ± 8,2 vs 30,2 ± 24,6 p = 0,29	22,2 ± 7,4 vs 32,2 ± 29,4 p = 0,37	25,5 ± 15,8 vs 15,0 ± 6,9 p = 0,09
ALT (UI)	15,0 ± 7,7 vs 26,7 ± 26,0 p = 0,18	16,6 ± 9,7 vs 23,4 ± 24,3 p = 0,35	20,1 ± 18,7 vs 15,7 ± 6,4 p = 0,30	17,5 ± 10,8 vs 22,3 ± 26,2 p = 0,56	16,6 ± 10,4 vs 26,7 ± 29,9 p = 0,38	19,7 ± 17,3 vs 13,0 ± 2,6 p = 0,06
Vitamina B12 (pg/mL)	362,1 ± 179,0 vs 333,7 ± 118,9 p = 0,56	383,6 ± 178,5 vs 323,3 ± 134,5 p = 0,22	355,7 ± 166,3 vs 361,1 ± 155,6 p = 0,92	394,5 ± 175,2 vs 292,8 ± 103,1 p = 0,02	371,5 ± 168,2 vs 301,6 ± 109,7 p = 0,15	350,2 ± 167,8 vs 397,8 ± 123,4 p = 0,43
Ácido fólico (ng/mL)	9,0 ± 3,3 vs 8,3 ± 3,2 p = 0,48	8,9 ± 0,6 vs 9,2 ± 3,5 p = 0,77	8,7 ± 3,5 vs 9,8 ± 3,7 p = 0,41	9,1 ± 3,7 vs 9,1 ± 3,2 p = 0,99	8,9 ± 3,4 vs 10,0 ± 3,8 p = 0,45	9,1 ± 3,7 vs 8,7 ± 2,9 p = 0,79
Vitamina D3 (ng/mL)	31,3 ± 5,7 vs 27,8 vs 9,5 p = 0,30	29,1 ± 7,9 vs 30,1 ± 6,4 p = 0,72	30,4 ± 6,8 vs 27,3 ± 7,6 p = 0,31	30,5 ± 7,1 vs 28,9 ± 6,7 p = 0,53	29,2 ± 7,4 vs 31,4 ± 5,1 p = 0,38	30,0 ± 6,3 vs 27,5 ± 11,2 p = 0,65
VDRL R (%)	4,5 vs 0,0 p = 0,29	4,3 vs 0,0 p = 0,27	3,3 vs 0,0 p = 0,42	4,2 vs 0,0 p = 0,32	3,3 vs 0,0 p = 0,46	2,9 vs 0,0 p = 0,57
FTA-ABS R (%)	2,0 vs 0,0 p = 0,12	45,0 vs 5,6 p = 0,88	3,3 vs 10,0 p = 0,3	4,3 vs 6,7 p = 0,75	3,4 vs 11,1 p = 0,40	2,9 vs 16,7 p = 0,22

Legenda: (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (PC) ponto de corte; (±) desvio-padrão; (%) percentual; (p) p-valor; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS) fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (vs) versus; (=) igual; (AST) aspartato amino transferase; (ALT) alanina amino transferase; (VDRL) laboratório de pesquisa de doenças venéreas (FTA-ABS) anticorpos treponêmicos fluorescentes; (g/dL) grama por decilitro; (UI) unidades internacionais; (pg/mL) picograma por mililitro; (ng/mL) nanograma por mililitro; (R) reagente.

OBS: Os testes “punho-borda-mão” (FAB) e o questionário de atividades de Pfeffer não foram inseridos por não terem PC.

Com relação às variáveis inflamatórias, utilizando o teste t de *Student* para amostras independentes, observou-se tendência de dosagens elevadas da PCR-us naqueles pacientes com BDI (PC de 11) alterado ($4,16 \times 10,3$; $p = 0,07$) e da elevação da IL-17 naqueles pacientes com alterações no WAIS OD ($299,8 \times 372,5$; $p = 0,07$). Nas demais variáveis não foram encontradas alterações significativas estatisticamente (Tabela 13).

Tabela 13 – Comparação entre as variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados

Variável	IL-4	IL-6	IL-17	TNF- α	PCR-us
BDI (PC de 11)	311,9 \pm 142,6 vs 340,5 \pm 110,6 $p = 0,57$	563,2 \pm 254,2 vs 746,9 \pm 355,1 $p = 0,11$	563,2 \pm 254,2 vs 746,9 \pm 355,1 $p = 0,11$	511,0 \pm 224,1 vs 674,9 \pm 338,0 $p = 0,12$	4,16 \pm 5,17 vs 10,3 \pm 12,7 $p = 0,07$
WAIS OD	294,7 \pm 147,3 vs 317,3 \pm 120,3 $p = 0,62$	561,7 \pm 333,0 vs 636,1 \pm 262,6 $p = 0,46$	299,8 \pm 117,4 vs 372,5 \pm 112,8 $p = 0,07$	498,4 \pm 311,4 vs 576,0 \pm 243,1 $p = 0,41$	5,2 \pm 5,5 vs 7,4 \pm 12,0 $p = 0,51$
WAIS OI	313,9 \pm 131,6 vs 285,1 \pm 142,6 $p = 0,58$	586,4 \pm 237,9 vs 626,3 \pm 430,5 $p = 0,78$	333,5 \pm 99,0 vs 339,1 \pm 166,2 $p = 0,92$	545,9 \pm 237,4 vs 509,0 \pm 377,7 $p = 0,77$	6,6 \pm 10,0 vs 5,4 \pm 6,3 $p = 0,76$
FAS Total	282,7 \pm 104,7 vs 323,4 \pm 161,1 $p = 0,40$	538,8 \pm 235,8 vs 647,5 \pm 357,9 $p = 0,32$	329,3 \pm 114,5 vs 337,3 \pm 131,4 $p = 0,85$	507,7 \pm 241,1 vs 539,7 \pm 310,5 $p = 0,74$	8,2 \pm 11,4 vs 4,4 \pm 5,3 $p = 0,22$
Fluência Animais	283,8 \pm 107,6 vs 347,4 \pm 183,7 $p = 0,35$	550,7 \pm 286,1 vs 687,0 \pm 317,3 $p = 0,27$	323,6 \pm 127,2 vs 358,5 \pm 100,9 $p = 0,41$	499,4 \pm 26,2 vs 584,1 \pm 286,3 $p = 0,45$	7,5 \pm 10,2 vs 3,0 \pm 4,8 $p = 0,10$
TDR	301,0 \pm 125,4 vs 334,0 \pm 189,8 $p = 0,72$	571,4 \pm 229,5 vs 756,6 \pm 583,9 $p = 0,52$	327,7 \pm 108,4 vs 379,8 \pm 188,4 $p = 0,56$	520,5 \pm 240,7 vs 629,6 \pm 478,4 $p = 0,64$	5,3 \pm 9,0 vs 11,9 \pm 7,6 $p = 0,13$

Legenda: (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (PCR-us) proteína C reativa ultrasensível; (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (PC) ponto de corte; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS) fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (\pm) desvio-padrão; (vs) *versus*; (p) p valor; (=) igual.

Na comparação entre as escalas Fazekas, MTA e ACG em pacientes com testes neuropsicológicos normais *versus* alterados, pelo teste Qui-Quadrado, não se observou alteração significativa estatisticamente no BDI com PC de 11 (Tabela 14).

No WAIS OD houve tendência de maiores alterações naqueles classificados como ACG grau II (34,8%; $p = 0,09$). No WAIS OI, tendência de maiores alterações naqueles classificados como MTA grau II (30,8%; $p = 0,05$). Sem alterações em FAS, TDR e fluência animais. No questionário de atividades de Pfeffer, houve tendência de maiores alterações naqueles classificados como ACG grau II (40%; $p = 0,02$) e MTA grau II (20%; $p = 0,03$) (Tabela 14).

Tabela 14 – Comparação entre as escalas Fazekas, MTA e ACG em pacientes com testes neuropsicológicos normais vs alterados

Variáveis (%), p	BDI (PC de 11)	WAIS OD	WAIS OI	FAS Total	FV Animais	TDR
Fazekas (%)	p = 0,42	p = 0,57	p = 0,86	p = 0,57	p = 0,66	p = 0,68
1	16,1 vs 25,0	18,2 vs 17,4	18,6 vs 15,4	22,2 vs 11,1	19,5 vs 15,4	15,2 vs 30,0
2	61,3 vs 55,0	63,6 vs 56,5	60,5 vs 61,5	55,6 vs 66,7	61,0 vs 53,8	63,0 vs 50,0
3	22,6 vs 15,0	15,2 vs 26,1	18,6 vs 23,1	19,4 vs 22,2	17,1 vs 30,8	19,6 vs 20,0
4	0,0 vs 5,0	3,0 vs 0,0	2,3 vs 0,0	2,8 vs 0,0	2,4 vs 0,0	2,2 vs 0,0
MTA (%)	p = 0,20	p = 0,36	p = 0,059	p = 0,19	p = 0,23	p = 0,15
1	76,7 vs 85,0	81,3 vs 82,6	88,1 vs 61,5	86,1 vs 70,6	82,5 vs 76,9	84,4 vs 70,0
2	23,3 vs 10,0	188 vs 13,0	11,9 vs 30,8	11,1 vs 29,4	17,5 vs 15,4	15,6 vs 20,0
3	0,0 vs 5,0	0,0 vs 4,3	0,0 vs 7,7	0,0 vs 0,0	0,0 vs 7,7	0,0 vs 10,0
4	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0	2,8 vs 0,0	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0
ACG (%)	p = 0,35	p = 0,09	p = 0,22	p = 0,24	p = 0,15	p = 0,13
1	73,3 vs 75,0	84,4 vs 60,9	76,2 vs 69,2	80,6 vs 64,7	80,0 vs 61,5	77,8 vs 60,0
2	26,7 vs 20,0	15,6 vs 34,8	23,8 vs 23,1	16,7 vs 35,3	20,0 vs 30,8	22,2 vs 30,0
3	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0	0,0 vs 0,0
4	0,0 vs 5,0	0,0 vs 4,3	0,0 vs 7,7	2,8 vs 0,0	0,0 vs 7,7	0,0 vs 10,0

Legenda: (%) percentual; (p) p valor; (MTA) *medial temporal lobe atrophy*; (ACG) atrofia cortical global; (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (PC) ponto de corte; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS) fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (=) igual; (vs) *versus*.

5.4 ANÁLISE DA TFG_e E INFLAMAÇÃO EM PACIENTES COM DM VS. NÃO DM

No teste de correlação de *Pearson*, não houve correlação da TFG_e e as variáveis inflamatórias entre os pacientes diabéticos e os não diabéticos (Tabela 15).

Tabela 15 – Correlação entre TFG_e e variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com DM vs não DM

Variáveis	Não DM (média ±)	DM (média ±)	p
TFG _e (mL/min/m ² /SC)	42,6 ± 22,6	43,2 ± 20,4	0,92
IL-4	300,3 ± 107,2	312,0 ± 107,7	0,64
IL-6	553,7 ± 242,6	640,9 ± 231,6	0,15
IL-17	320,3 ± 103,6	350,3 ± 87,6	0,21
TNF-α	504,6 ± 229,8	562,9 ± 222,0	0,27
PCR-us	7,5 ± 5,6	7,1 ± 9	0,96

Legenda: (DM) diabetes mellitus; (±) desvio-padrão; (p) p valor; (TFG_e) taxa de filtração glomerular estimada; (mL/min/m²/SC) mililitro por minuto por metro quadro da superfície corporal; (IL) interleucina; (TNF-α) fator de necrose tumoral alfa; (PCR-us) proteína C reativa ultrasensível.

5.5 CORRELAÇÃO DO MoCA E VARIÁVEIS LABORATORIAIS E INFLAMATÓRIAS

Utilizando o teste de correlação de *Pearson*, encontrou-se correlações positivas entre os níveis de hemoglobina e do MoCA (R = 0,348; p = 0,02). Nas

demais variáveis não foram observadas correlações estatisticamente significativas (Tabela 16).

Tabela 16 – Correlação entre MoCA e variáveis laboratoriais

Variável	R	p
Creatinina (mg/dL)	0,056	0,72
TFGe (ml/min/m ² /SC)	0,064	0,64
Proteinúria (g/24h)	-0,066	0,65
Ureia (mg/dL)	0,037	0,82
Sódio (mEq/L)	0,186	0,17
Potássio (mEq/L)	0,058	0,67
Magnésio (mg/dL)	-0,191	0,26
Ácido Úrico (mg/dL)	0,218	0,12
Cálcio (mg/dL)	-0,050	0,76
Fósforo (mg/dL)	-0,198	0,19
PTHi (pg/mL)	0,013	0,93
Hemoglobina (g/dL)	0,348	0,02
Ferritina (ng/mL)	0,243	0,12
IST (%)	0,161	0,32
ALT (UI)	-0,125	0,47
AST (UI)	-0,187	0,29
TSH (mUI/L)	-0,183	0,25
Glicose (mg/dL)	-0,027	0,86
Hemoglobina Glicada (%)	0,075	0,64
Vitamina B12 (pg/mL)	-0,028	0,86
Ácido fólico (ng/mL)	-0,087	0,58
Vitamina D3 (ng/mL)	0,095	0,60
Colesterol total (mg/dL)	0,109	0,49
HDL(mg/dL)	-0,159	0,31
LDL(mg/dL)	-0,012	0,94
Triglicérides (mg/dL)	0,165	0,29
Albumina (g/dL)	0,33	0,83

Legenda: (R) correlação de *Pearson*; (p) p valor; (-) menos; (TFGe) taxa de filtração glomerular estimada; (PTHi) paratormônio intacto; (IST) índice de saturação de transferrina; (ALT) alanina amino transferase; (AST) aspartato amino transferase; (TSH) hormônio tireoestimulante; (HDL) lipoproteínas de alta densidade; (LDL) lipoproteínas de baixa densidade; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mL/min/m²/SC) mililitro por minuto por metro quadro da superfície corporal; (g/24h) grama por 24 horas; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mEq/L) miliequivalente por litro; (pg/mL) picograma por mililitro; (ng/mL) nanograma por mililitro; (%) percentual; (UI) unidades internacionais; (mUI/L) miliunidades internacionais por litro; (g/dL) grama por decilitro.

Quanto a avaliação das variáveis inflamatórias, também com o teste de correlação de *Pearson*, encontrou-se correlação negativa entre a IL-6 e o MoCA (R = -0,341; p = 0,04). Quanto maior a IL-6 menor os valores do MoCA – quanto mais inflamado o paciente, menores os valores encontrados no MoCA. As demais variáveis inflamatórias não demonstraram correlações estatisticamente significativas (Tabela 17).

Tabela 17 – Correlação entre MoCA e variáveis laboratoriais inflamatórias

Variáveis	R	p
IL-4	-0,201	0,24
IL-6	-0,341	0,04
IL-17	-0,214	0,16
TNF- α	-0,197	0,25
PCR-us	-0,043	0,80

Legenda: (R) correlação de *Pearson*; (p) p valor; (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (PCR-us) proteína C reativa ultrasensível; (-) menos.

5.6 CORRELAÇÃO DOS TESTES NEUROPSICOLÓGICOS E VARIÁVEIS LABORATORIAIS E INFLAMATÓRIAS

Utilizando o teste de correlação de *Pearson*, observou-se correlação negativa entre BDI com a dosagem da proteinúria ($R = -0,249$; $p = 0,09$) e com a dosagem do Mg+ ($R = -0,336$; $p = 0,056$). No WAIS OD, observou-se correlação positiva com a dosagem do ácido úrico ($R = 0,251$; $p = 0,07$) e correlação negativa com a dosagem de TGP ($R = 0,295$; $p = 0,09$). Já no WAIS OI, não foram observadas correlações (Tabela 18).

No FAS corrigido, observou-se correlação positiva com as dosagens de ureia ($R = 0,294$; $p = 0,06$), ácido úrico ($R = 0,284$; $p = 0,04$) e Vitamina B12 ($R = 0,317$; $p = 0,04$) e correlação negativa com as dosagens de cálcio ($R = -0,299$; $p = 0,06$). Na FV animais, não foi observada nenhuma correlação. No TDR, houve correlação positiva com as dosagens de sódio ($R = 0,285$; $p = 0,03$) e com as dosagens de ferritina ($R = 0,339$; $p = 0,03$) e correlação negativa com as dosagens de Mg+ ($R = -0,456$; $p = 0,005$), porém, neste caso não houve causalidade, sendo considerado um resultado espúrio (Tabela 18).

No questionário de atividades de Pfeffer, houve correlação positiva com as dosagens de potássio ($R = 0,300$; $p = 0,06$), glicose ($R = 0,542$; $p = 0,004$) e com as dosagens de transaminases (ALT – $R = 0,454$; $p = 0,02$ e AST – $R = 0,809$; $p = 0,01$) e correlação negativa com as dosagens do Fósforo ($R = -0,306$; $p = 0,07$). Nos Códigos ponderados, observou correlação positiva com as dosagens do colesterol total ($R = 0,319$; $p = 0,04$) e com as dosagens de ferritina ($R = 0,315$; $p = 0,04$) e correlação negativa com IST ($R = -0,332$; $p = 0,03$). Na FAB – “punho-borda-mão”, houve correlação positiva com as dosagens de colesterol total ($R = 0,280$; $p = 0,07$), de HDL ($R = 0,275$; $p = 0,07$) e da Vitamina B12 ($R = 0,272$; $p = 0,08$) (Tabela 17).

Tabela 18 – Correlação entre testes neuropsicológicos e variáveis laboratoriais

Variável	BDI	WAIS OD	WAIS OI	FAS corrigido	FV animais corrigido	TDR	Pfeffer	Códigos Ponderados	FAB
Creatinina (mg/dL)	R 0,099	R 0,116	R 0,093	R 0,100	R 0,077	R -0,035	R 0,063	R 0,016	R 0,091
	p 0,54	p 0,46	p 0,55	p 0,53	p 0,63	p 0,82	p 0,75	p 0,92	p 0,57
TFGe (ml/min/m ² /SC)	R 0,221	R 0,130	R 0,060	R 0,030	R 0,144	R -0,008	R 0,152	R -0,078	R 0,198
	p 0,12	p 0,34	p 0,66	p 0,83	p 0,30	p 0,95	p 0,35	p 0,57	p 0,15
Proteinúria (g/24h)	R -0,249	R 0,122	R 0,233	R -0,009	R 0,075	R 0,003	R 0,260	R -0,200	R 0,116
	p 0,09	p 0,404	p 0,40	p 0,95	p 0,61	p 0,98	p 0,12	p 0,17	p 0,42
Ureia (mg/dL)	R 0,013	R 0,109	R 0,119	R 0,294	R 0,156	R -0,16	R -0,003	R 0,123	R 0,182
	p 0,93	p 0,93	p 0,45	p 0,06	p 0,34	p 0,92	p 0,99	p 0,45	p 0,26
Sódio (mEq/L)	R 0,015	R 0,205	R 0,167	R -0,058	R -0,029	R 0,285	R 0,080	R 0,226	R -0,086
	p 0,91	p 0,13	p 0,22	p 0,68	p 0,83	p 0,03	p 0,63	p 0,10	p 0,54
Potássio (mEq/L)	R 0,088	R 0,115	R 0,102	R 0,172	R 0,067	R 0,018	R 0,300	R 0,086	R 0,037
	p 0,54	p 0,40	p 0,45	p 0,21	p 0,63	p 0,89	p 0,06	p 0,54	p 0,79
Magnésio (mg/dL)	R -0,336	R 0,079	R -0,058	R -0,033	R 0,022	R -0,456	R -0,242	R -0,058	R 0,022
	p 0,056	p 0,64	p 0,73	p 0,85	p 0,90	p 0,005	p 0,24	p 0,73	p 0,89
Ácido úrico (mg/dL)	R -0,153	R 0,251	R 0,086	R 0,284	R 0,170	R 0,099	R -0,011	R 0,202	R -0,062
	p 0,31	p 0,07	p 0,54	p 0,04	p 0,24	p 0,49	p 0,94	p 0,16	p 0,66
Cálcio (mg/dL)	R -0,009	R 0,002	R 0,209	R -0,299	R -0,218	R 0,062	R 0,178	R 0,090	R -0,236
	p 0,95	p 0,99	p 0,19	p 0,06	p 0,18	p 0,70	p 0,38	p 0,58	p 0,14
Fósforo (mg/dL)	R 0,158	R -0,034	R -0,031	R -0,113	R -0,150	R -0,082	R -0,306	R -0,128	R -0,093
	p 0,31	p 0,82	p 0,84	p 0,46	p 0,30	p 0,59	p 0,07	p 0,41	p 0,54
Colesterol total (mg/dL)	R 0,160	R 0,136	R 0,038	R 0,003	R 0,199	R -0,231	R -0,112	R 0,319	R 0,280
	p 0,33	p 0,39	p 0,81	p 0,98	p 0,21	p 0,14	p 0,57	p 0,04	p 0,07
HDL (mg/dL)	R 0,207	R 0,197	R -0,134	R -0,045	R -0,062	R -0,091	R -0,012	R 0,202	R 0,275
	p 0,20	p 0,21	p 0,39	p 0,78	p 0,70	p 0,56	p 0,95	p 0,20	p 0,08
LDL (mg/dL)	R -0,082	R 0,062	R 0,042	R 0,065	R 0,278	R -0,258	R -0,287	R -0,088	R 0,064
	p 0,65	p 0,71	p 0,80	p 0,70	p 0,10	p 0,12	p 0,13	p 0,60	p 0,70
Triglicérides (mg/dL)	R -0,141	R 0,117	R -0,030	R 0,098	R 0,180	R -0,021	R 0,005	R 0,023	R 0,003
	p 0,39	p 0,46	p 0,84	p 0,54	p 0,26	p 0,89	p 0,98	p 0,88	p 0,98

Legenda: (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS) fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (FAB) bateria de avaliação frontal – “punho-borda-mão”; (TFGe) taxa de filtração glomerular estimada; (HDL) lipoproteínas de alta densidade; (LDL) lipoproteínas de baixa densidade; (mg/dL) miligrama por decilitro; (mL/min/m²/SC) mililitro por minuto por metro quadro da superfície corporal; (g/24h) grama por 24 horas; (mEq/L) miliequivalente por litro; (R) correlação de *Pearson*; (p) p valor; (-) menos.

OBS: As variáveis foram tratadas como numéricas contínuas.

Continua...

Tabela 18 – Correlação entre testes neuropsicológicos e variáveis laboratoriais (continuação)

Variável	BDI	WAIS OD	WAIS OI	FAS corrigido	FV animais corrigido	TDR	Pfeffer	Códigos Ponderados	FAB
Albumina (g/dL)	R -0,042 p 0,80	R -0,074 p 0,65	R 0,044 p 0,78	R -0,161 p 0,33	R -0,080 p 0,63	R -0,101 p 0,53	R -0,268 p 0,17	R 0,231 p 0,15	R 0,173 p 0,29
Glicose (mg/dL)	R -0,011 p 0,94	R -0,136 p 0,39	R -0,080 p 0,61	R 0,084 p 0,60	R 0,079 p 0,63	R -0,20 p 0,90	R 0,542 p 0,004	R -0,250 p 0,11	R 0,225 p 0,15
Hemoglobina Glicada (%)	R 0,117 p 0,49	R -0,188 p 0,24	R 0,188 p 0,24	R -0,019 p 0,90	R 0,194 p 0,22	R -0,080 p 0,61	R 0,265 p 0,16	R -0,205 p 0,10	R 0,169 p 0,29
PTHi (pg/mL)	R 0,142 p 0,38	R 0,003 p 0,98	R 0,125 p 0,42	R 0,013 p 0,93	R 0,031 p 0,84	R 0,107 p 0,49	R 0,311 p 0,11	R 0,036 p 0,82	R 0,157 p 0,32
Hemoglobina (g/dL)	R -0,167 p 0,31	R 0,156 p 0,32	R 0,099 p 0,53	R -0,251 p 0,11	R -0,001 p 0,99	R 0,170 p 0,28	R -0,167 p 0,40	R 0,176 p 0,27	R -0,161 p 0,31
Ferritina (ng/mL)	R -0,034 p 0,83	R 0,205 p 0,19	R 0,115 p 0,47	R 0,060 p 0,71	R 0,169 p 0,30	R 0,339 p 0,03	R 0,076 p 0,70	R 0,315 p 0,04	R -0,016 p 0,92
IST (%)	R 0,115 p 0,49	R 0,062 p 0,70	R 0,111 p 0,49	R -0,199 p 0,23	R -0,140 p 0,40	R -0,101 p 0,53	R 0,233 p 0,25	R -0,332 p 0,03	R 0,128 p 0,43
ALT (UI)	R 0,191 p 0,29	R -0,245 p 0,15	R -0,082 p 0,64	R -0,135 p 0,45	R -0,254 p 0,15	R -0,049 p 0,77	R 0,454 p 0,02	R -0,017 p 0,92	R 0,230 p 0,18
AST (UI)	R 0,113 p 0,54	R -0,295 p 0,09	R -0,004 p 0,98	R -0,253 p 0,16	R -0,275 p 0,12	R -0,021 p 0,90	R 0,509 p 0,01	R -0,011 p 0,95	R 0,224 p 0,20
TSH (mUI/L)	R -0,048 p 0,77	R -0,191 p 0,23	R -0,062 p 0,70	R 0,036 p 0,82	R 0,065 p 0,69	R -0,209 p 0,19	R -0,115 p 0,57	R 0,022 p 0,89	R 0,077 p 0,64
Ácido fólico (ng/mL)	R -0,85 p 0,60	R -0,113 p 0,47	R -0,023 p 0,88	R 0,000 p 0,99	R -0,131 p 0,42	R -0,070 p 0,66	R -0,055 p 0,78	R 0,129 p 0,42	R 0,088 p 0,58
Vitamina B12 (pg/mL)	R -0,074 p 0,66	R 0,147 p 0,35	R 0,010 p 0,98	R 0,317 p 0,04	R 0,189 p 0,25	R -0,095 p 0,55	R 0,024 p 0,90	R 0,091 p 0,57	R 0,272 p 0,08
Vitamina D3 (ng/mL)	R -0,134 p 0,48	R -0,46 p 0,80	R 0,215 p 0,23	R 0,118 p 0,53	R -0,140 p 0,45	R 0,082 p 0,65	R -0,223 p 0,28	R 0,209 p 0,25	R -0,231 p 0,20

Legenda: (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS) fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (FAB) bateria de avaliação frontal – “punho-borda-mão”; (PTHi) paratormônio intacto; (IST) índice de saturação de transferrina; (ALT) alanina amino transferase; (AST) aspartato amino transferase; (TSH) hormônio tireoestimulante; (g/dL) grama por decilitro; (mg/dL) miligrama por decilitro; (%) percentual; (pg/mL) picograma por mililitro; (ng/mL) nanograma por mililitro; (UI) unidades internacionais; (mUI/L) miliunidades internacionais por litro; (R) correlação de *Pearson*; (p) p valor; (-) menos.

OBS: As variáveis foram tratadas como numéricas contínuas.

Ainda no teste de correlação de *Pearson*, observou-se correlação negativa das interleucinas com teste dos Códigos ponderados ($R = -0,360$; $p = 0,03$), não havendo correlações com as demais variáveis (Tabela 19).

Tabela 19 – Correlação entre variáveis laboratoriais inflamatórias e testes neuropsicológicos

Variável	IL-4	IL-6	IL-17	TNF- α	PCR-us
BDI	R 0,117 p 0,52	R 0,319 p 0,80	R 0,025 p 0,89	R 0,203 p 0,27	R 0,225 p 0,21
WAIS OD	R 0,123 p 0,48	R 0,026 p 0,88	R -0,053 p 0,75	R 0,096 p 0,58	R -0,008 p 0,96
WAIS OI	R 0,039 p 0,82	R -0,013 p 0,44	R -0,078 p 0,65	R -0,037 p 0,83	R -0,036 p 0,83
FAS corrigido	R -0,155 p 0,38	R -0,184 p 0,29	R -0,033 p 0,85	R -0,059 p 0,73	R 0,205 p 0,25
FV animais corrigido	R -0,215 p 0,22	R -0,206 p 0,24	R -0,129 p 0,46	R -0,140 p 0,42	R 0,212 p 0,23
TDR	R -0,039 p 0,82	R -0,222 p 0,19	R -0,272 p 0,13	R -0,077 p 0,65	R -0,147 p 0,39
Pfeffer	R 0,202 p 0,30	R 0,087 p 0,65	R 0,035 p 0,85	R 0,151 p 0,44	R 0,336 p 0,93
Códigos ponderados	R -0,195 p 0,26	R -0,360 p 0,03	R -0,186 p 0,29	R -0,239 p 0,17	R -0,238 p 0,17
FAB	R 0,159 p 0,73	R -0,043 p 0,80	R -0,025 p 0,88	R -0,078 p 0,66	R 0,109 p 0,53

Legenda: (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (PCR-us) proteína C reativa ultrasensível; (BDI) Inventário de Depressão de Beck; (OD) ordem direta; (OI) ordem inversa; (FAS) fluência verbal fonêmica; (TDR) teste do relógio; (FAB) bateria de avaliação frontal – “punho-borda-mão”; (R) correlação de *Pearson*; (p) p valor; (-) menos.

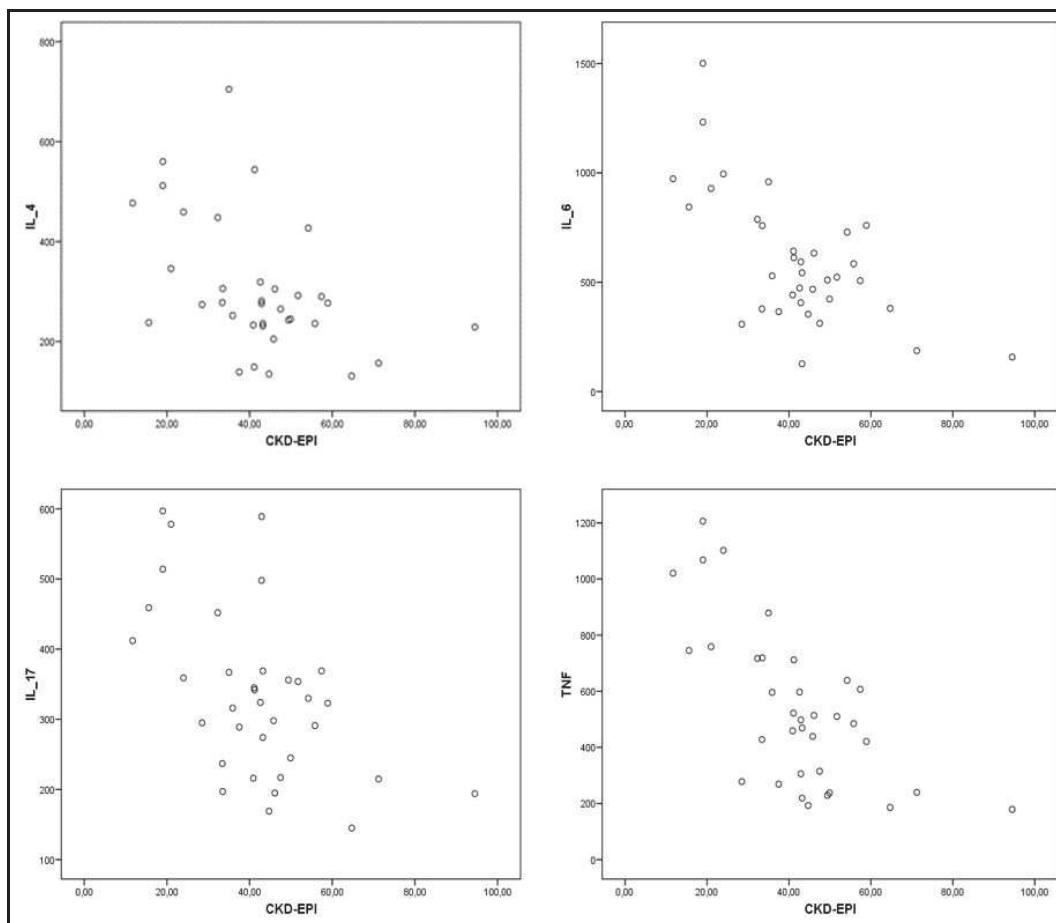
5.7 CORRELAÇÃO DA TFG_e E INFLAMAÇÃO

No teste de correlação de *Pearson*, observou-se correlação negativa entre a TFG_e e as dosagens de todas as variáveis inflamatórias, incluindo a IL-4, exceto com a PCR-us (Tabela 20, Gráfico 7).

Tabela 20 – Correlação entre TFG_e e variáveis laboratoriais inflamatórias

Variáveis	R	p
IL-4	-0,467	0,005
IL-6	-0,652	< 0,001
IL-17	-0,554	0,001
TNF- α	-0,684	< 0,001
PCR-us	-0,149	0,40

Legenda: (R) correlação de *Pearson*; (p) p valor; (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (PCR-us) proteína C reativa ultrasensível; (-) menos.

Gráfico 7 – Gráfico de dispersão entre TFGe (CKD-EPI) e IL-4, IL-16, IL-17 e TNF- α 

Legenda: (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (CKD-EPI) *Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration*.

5.8 ANÁLISE DE REGRESSÃO LINEAR

Para analisar as variáveis associadas ao escore MoCA, realizou-se a análise de regressão linear utilizando MoCA como variável dependente e numérica contínua e ajustamos todos os modelos para idade, sexo e TFGe. As variáveis inflamatórias IL-4, IL-6, IL-17 e TNF- α não foram colocadas em um mesmo modelo por apresentar elevada colinearidade. Portanto, cada modelo foi ajustado para cada uma destas variáveis isoladamente. O modelo não foi ajustado para a variável DM por ser uma população que apresenta comportamento diverso. Quando o modelo foi ajustado para esta variável, não houve conversão. A proposta é que a mesma seja avaliada separadamente.

Quando o modelo 1 foi ajustado para a IL-7, observou-se que o sexo masculino e a IL-17 se associaram de forma independente com o MoCA. O sexo masculino se associou de forma positiva e a IL-17 de forma negativa. No modelo 2

ajustado para a IL-4 não foi observada correlação com o MoCA. Quando o modelo 3 foi ajustado para a IL-6, apenas IL-6 foi preditora, independente do MoCA. No modelo 4 ajustado para o TNF- α não apresentou correlações. Conclui-se, então, que as IL-6 e IL-17 foram preditoras independentes do MoCA (Tabela 21).

Tabela 21 – Regressão Linear (variável dependente MoCA), ajustada para idade, sexo, TFG_e e nos modelos 1, 2, 3 e 4 para IL-17, IL-4, IL-6 e TNF- α

Modelos	Variável	β	p	IC inferior	IC superior
1	Idade	0,44	0,608	-0,131	0,219
	Sexo masculino	2,99	0,037	0,191	5,806
	TFG _e	-0,083	0,082	-0,178	0,011
	IL-17	-0,018	0,026	-0,034	-0,002
2	Idade	-0,010	0,911	-0,189	0,169
	Sexo masculino	2,360	0,113	-0,604	5,324
	TFG _e	-0,0034	0,424	-0,120	0,052
	IL-4	-0,009	0,226	-0,024	0,006
3	Idade	0,001	0,989	-0,163	0,165
	Sexo masculino	2,450	0,076	-0,280	5,180
	TFG _e	-0,064	0,127	-0,147	0,020
	IL-6	-0,006	0,023	-0,012	-0,001
4	Idade	0,010	0,913	-0,176	0,196
	Sexo masculino	2,470	0,098	-0,495	5,434
	TFG _e	-0,050	0,308	-0,149	0,049
	TNF- α	-0,005	0,200	-0,012	0,003

Legenda: (β) coeficiente beta; (p) p valor; (IC) intervalo de confiança; (TFG_e) taxa de filtração glomerular estimada; (IL) interleucina; (TNF- α) fator de necrose tumoral alfa; (-) menos.

6 DISCUSSÃO

6.1 PARTE 1

A discussão deste estudo esta apresentada no formato de artigo submetido ao periódico *Brazilian Journal of Nephrology* em 16 de agosto de 2021 aguardando avaliação dos revisores (Apêndice B). O artigo “Avaliação transversal do comprometimento cognitivo leve em doença renal crônica pré-dialítica e associação com inflamação e alterações na ressonância magnética: o que os olhos não vêem” apresenta os resultados referentes ao uso do MoCA para detecção do CCL nos diversos estágios da DRC comparados com os achados de imagens de RM, exames laboratoriais e com as dosagens dos marcadores inflamatórios.

Braz. J. Nephrol. (J. Bras. Nefrol.) 2021. Ahead of print

Avaliação transversal do comprometimento cognitivo leve em doença renal crônica pré-dialítica e associação com inflamação e alterações na ressonância magnética: o que os olhos não veem

Título abreviado: Comprometimento cognitivo leve na doença renal crônica

Cross-sectional assessment of mild cognitive impairment in pre-dialysis chronic kidney disease and association with inflammation and magnetic resonance changes: what the eyes do not see

Título abreviado: Mild cognitive impairment in pre-dialysis CKD

6.2 PARTE 2

6.2.1 Análise descritiva

Diante da forma que foi apresentada a discussão, seguindo a normativa do Programa de Pós-Graduação em Saúde e do Núcleo Interdisciplinar de Pesquisa e Estudos em Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora (PPGS/

NIEPEN/UFJF), alguns resultados não foram contemplados no artigo supracitado. A seguir, discute-se os resultados considerados mais relevantes.

Importante ressaltar que, com relação a análise descritiva, a amostra é representativa da população do Centro HIPERDIA JF, porém, com média de idade mais baixa (SANTOS et al., 2008) devido aos critérios de não inclusão do estudo que foram aqueles menores de 65 anos.

Outro ponto relevante é a alta prevalência de sobrepeso/obesidade, parâmetro que reflete a população estudada. Laboratorialmente, a amostra do presente estudo e a população da qual a mesma é derivada, população essa assistida por equipe multiprofissional, encontrava-se laboratorialmente sob controle, excetuando a média dos triglicérides que estava acima da normalidade. A avaliação dos marcadores inflamatórios expressa o quadro inflamatório característico de pacientes com DRC (BASTOS, 2013; SOUZA et al., 2017; VILELA et al., 2011).

O fato do IMC mais elevado e da hipertrigliceridemia estarem associados ao MoCA normal chama a atenção para o fenômeno denominado “epidemiologia reversa” descrito de forma incisiva em pacientes com DRC dialítica (FERNANDES et al., 2013). Este fenômeno diz respeito a associação de variáveis classicamente ligadas a desfechos desfavoráveis na população geral estarem associadas a melhor evolução na população DRC dialítica (KALANTAR-ZADEH et al., 2003). Nessa população estudada, esse fenômeno poderia justificar os dados inesperados observados.

Ainda com referência ao artigo, o fato de pacientes em uso de diuréticos apresentarem pior desempenho no MoCA poderia estar associado, além de serem pacientes mais graves e em uso de polifarmácia, a efeitos anticolinérgicos associados ao uso de alguns diuréticos de alça, uma vez que a ação anticolinérgica é associada a piora cognitiva (MARVANNOVA, 2016).

6.2.2 Demais testes neuropsicológicos

Estudo realizado nesta mesma base de dados por Paraízo (2015) utilizou uma ampla bateria de testes neuropsicológicos e concluiu que o TDR, Dígitos OI e FAB associados foram equivalentes ao MoCA na identificação do CC nesta população sugerindo o comprometimento das funções executivas.

No presente estudo observou-se, inicialmente que, em acordo com a literatura, houve mais sintomas depressivos avaliados pelo BDI em mulheres e naqueles pacientes com maior IMC. Também se associou a TFG_e e hemoglobina mais baixa, a PTH_i e PCR-us elevados. Sabendo que o BDI avalia sintomas depressivos e que estes podem estar sobrepostos a sintomas da própria DRC. Almeida et al. (2020) avaliando esta mesma base observaram relação entre baixos níveis de hemoglobina e CC. Este mesmo teste apresentou correlação negativa com proteinúria, ou seja, maiores níveis de BDI menor proteinúria, pode-se especular que pacientes com DRC mais avançada, apresentam-se mais resilientes conforme demonstram Santos et al. em seu estudo sobre QV em pacientes com DRC em pré-diálise (SANTOS et al., 2008).

O dígito OD, subteste do WAIS esteve mais acometido em pacientes com maior idade e com DCV, TFG_e mais baixa, além de maiores níveis de IL-17, que está de acordo com os achados da RM na escala ACG grau II e que poderia ser secundária a comprometimento cardiovascular em pacientes com DRC (KURELLA TAMURA et al., 2017).

O dígito OI esteve mais alterado em mulheres e naqueles com IMC mais elevado, o mesmo observado com o TDR. Como as mulheres apresentavam maior IMC questiona-se se essas alterações poderiam estar associadas ao IMC e não ao sexo feminino. Nos achados da RM esse teste associou-se a ACG grau II.

Os códigos apresentaram correlação positiva com níveis de colesterol o que poderia novamente remeter à “epidemiologia reversa” (FERNANDES et al., 2013). Apresentou correlação negativa com saturação de transferrina, positiva com a ferritina o que mostra associação com a reserva de ferro (ALMEIDA et al., 2020). Relacionada à inflamação estaria a correlação negativa com a IL-6.

A FAS esteve associada apenas com exames laboratoriais, entre os quais, os mais relevantes foram pior performance naqueles com maior nível de ureia e menores níveis de B12. Os demais dados obtidos são, provavelmente, associações sem relevância clínica ou associações espúrias.

A FV apresentou pior desempenho associado a maior idade e menor escolaridade. E curiosa associação com taxa reduzida de LDL e triglicérides, é possível especular que essas sejam associadas a presença de DCV.

O TDR esteve alterado naqueles pacientes com menor dosagem de ferritina levando a questionar se está relacionado à carência de ferro e não a processos

inflamatórios (ALMEIDA et al., 2020). As demais alterações comparativas no TDR foram consideradas espúrias. Porém, apresentou correlação positiva com colesterol, levando novamente a questionar a possibilidade da hipótese da “epidemiologia reversa”.

O FAB apresentou correlação positiva com ácido fólico o que apresenta plausibilidade clínica e positiva também com colesterol, o que novamente, remete a “epidemiologia reversa”.

Quanto ao Pfeffer, foi mais elevado naqueles com menor renda e escolaridade. Laboratorialmente associado a maior nível de proteinúria, glicemia (também correlacionado positivamente) e hemoglobina glicada. O distúrbio mineral ósseo na população pré-dialítica é caracterizado pelo aumento do PTHi e do Fósforo e, maiores níveis destes se associam a pior distúrbio mineral e ósseo, porém os níveis de Fósforo também estão associados a distúrbios nutricionais, e menores níveis de Fósforo denotam menor massa magra, o que poderia explicar a associação negativa deste com o Pfeffer (SOUZA et al., 2017). Na RM naqueles com ACG e MTA grau II apresentavam maior Pfeffer, nessas alterações o CC é mais acentuado.

7 CONCLUSÃO

Inicialmente, o CCL é de natureza funcional, não sendo, portanto, detectado por exame de RM, mas sim por avaliação clínica direcionada e testes neuropsicológicos simples e exames laboratoriais de rotina.

As dosagens de marcadores inflamatórios (IL-4, IL-6 e IL-17 e TNF- α), principalmente a IL-6 são extremamente relevantes para o diagnóstico do CCL na DRC.

A realização da imagem de RM deve ser resguardada para situações específicas, mas não na rotina para o diagnóstico do CCL na DRC.

A avaliação neuropsicológica é complexa, avalia múltiplas áreas relacionadas à cognição e apresenta relações diversas com as variáveis testadas. Porém, analisando minuciosamente os achados, algumas considerações parecem pertinentes: a primeira é a hipótese de que a carência de ferro se relaciona a determinadas funções cognitivas assim como a inflamação, e; que a “epidemiologia reversa” está presente de diferentes formas na interpretação destes achados. Além disso deve-se ter extremo cuidado ao gerar hipóteses causais em um estudo transversal que apresenta como principal limitante o tamanho da amostra.

REFERÊNCIAS

- ALEXOPOULOS, G. S. et al. Vascular depression' hypothesis. **Arch Gen Psychiatry**, Chicago, v. 54, n. 10, p. 915-922, Oct. 1997.
- ALMEIDA, A. L. M. **Declínio cognitivo na doença renal crônica (DRC):** influências da deficiência de ferro. 2015. 112 f. Dissertação (Programa de Pós-graduação em Saúde) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, 2015.
- ALMEIDA, A. L. M. et al. Alterações neuropsicológicas na doença renal crônica pré-dialítica e sua associação com o metabolismo do ferro. **Rev Neurociên**, São Paulo, v. 28, p. 1-24, out. 2020.
- ALVES, L. F. et al. Prevalence of chronic kidney disease in a city of southeast Brazil. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 39, n. 2, p. 126-134, 2017 Apr./Jun. 2017.
- ALVES, T. C. T. F.; WAJNGARTEN, M.; BUSATTO F, G. Fatores de risco cardiovascular, declínio cognitivo e alterações cerebrais detectadas através de técnicas de Neuroimagem. **Rev Psiq Clín**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 160-169, jun. 2005.
- AMATNEEKS, T. M.; HAMDAN, A. C. Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 41, n. 1, p. 112-123, 2019 Jan./Mar. 2019.
- AMORIM, P. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI): validação de entrevista breve para diagnóstico de transtornos mentais. **Rev Bras Psiquiatr**, São Paulo, v. 22, n.3, p. 106-115, set. 2000.
- AURIEL, E. et al. Impaired renal function is associated with brain atrophy and poststroke cognitive decline. **Neurology**, New York v. 86, n. 21, p. 1986-2005, May 2016.
- BALTHAZAR, M. L. F.; DAMASCENO, B. P.; CENDES, F. Demências. **RBM Rev Bras Med**, São Paulo, v. 68, n. 6, p. 703-709, jun. 2011.
- BARCELOS, R. et al. Depressão vascular no idoso: resposta ao tratamento antidepressivo associado a inibidor das colinesterases. **Rev Psiq Clín**, São Paulo, v. 34, n. 6, p. 290-293, 2007.
- BARKHOF, F. Making better use of our brain MRI research data. **Eur Radiol**, Berlin v. 22, n. 7, p. 1395-1396, July 2012.
- BASTOS, J. A. et al. Serum levels of vitamin D and chronic periodontitis in patients with chronic kidney disease. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 35, n. 1, p. 20-26, Jan./Mar. 2013.

- BASTOS, M. G. Biomarcadores de função renal na DRC. In: ABENSUR, H. **Biomarcadores em nefrologia**. E-book. São Paulo: SBN-Roche Diagnóstica Brasil Ltda., 2011. p. 7-18.
- BASTOS, M. G.; BREGMAN, R.; KIRSZTAJN, G. M. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, mar./abr. 2010.
- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 33, n. 1, p. 93-108, Mar. 2011.
- BATISTA, M.; RODRIGUES, C. J. D. O. Alterações metabólicas. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 15-19, ago. 2004.
- BEATO, R. G. et al. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB): preliminary data on administration to healthy elderly. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 1, n. 1, p. 59-65, Jan./Mar. 2007.
- BELLO, V. M. E.; SCHULTZ, R. R. Prevalence of treatable and reversible dementias. A study in a dementia outpatient clinic. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 5, n. 1, p. 44-47, jan./mar. 2011.
- BEN ASSAYAG, E. et al. Type 2 diabetes mellitus and impaired renal function are associated with brain alterations and poststroke cognitive decline. **Stroke**, Dallas, v. 48, n. 9, p. 2368-2374, Sep. 2017.
- BERTOLUCCI, P. H. et al. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 52, n. 1, p. 1-7, Mar. 1994.
- BLAGG, C. R. The 50th anniversary of long-term hemodialysis: University of Washington Hospital, March 9th, 1960. **J Nephrol**, Milano, v. 24, suppl. 17, p. 84-88, May./Jun. 2011.
- BLAGG, C. R. The early history of dialysis for chronic renal failure in the United States: a view from Seattle. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 49, n. 3, p. 482-496, Mar. 2007.
- BOTTINO, C. M. C. et al. Differential diagnosis between dementia and psychiatric disorders: diagnostic criteria and supplementary exams. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 288-296, 2011 Oct./Dec. 2011.
- BOTTINO, C. M. et al. Estimate of dementia prevalence in a community sample from São Paulo, Brazil. **Dement Geriatr Cogn Disord**, Basel, v. 26, n. 4, p. 291-299, 2008.

BOTTINO, C. M. et al. Volumetric MRI measurements can differentiate Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and normal aging. **Int Psychogeriatr**, New York, 14, n. 1, p. 59-72, Mar. 2002.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Especializada e Temática. **Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde**. Brasília: Ministério da Saúde, 2014. 37p.

BREGMAN, R. Avaliação de pacientes com doença renal crônica em tratamento especializado por equipe multidisciplinar. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 28, n. 2, suppl. 1, p. 33-35, jun. 2006.

BREGMAN, R. et al. Hipertrofia ventricular esquerda em pacientes com doença renal crônica em tratamento conservador. **J Bras Nefrol**, v. 32, n. 1, p. 85-90, mar. 2010.

BREGMAN, R. Otimização da prevenção da doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 23-27, mar. 2007.

BREGMAN, R; PECOITS-FILHO, R. Faixa ideal de hemoglobina. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 29, n. 4, suppl. 4, p. 17-18, dez. 2007.

BRESCIA, M. J. et al. Chronic hemodialysis using venipuncture and a surgically created arteriovenous fistula. **N Engl J Med**, Boston, v. 275, n. 20, p. 1089-1092, Nov. 1966.

BRIASOULIS, A.; BAKRIS, G. L. Chronic kidney disease as a coronary artery disease risk equivalent. **Curr Cardiol Rep**, Philadelphia, v. 15, n. 3, Mar. 2013.

BRIGHT, R. **Reports of medical cases selected with a view to illustrating the symptoms and cure of disease by a reference to morbid anatomy**. London, Longman, 1827.

BROUNS, R.; DE DEYN, P. P. Neurological complications in renal failure: a review. **Clin Neurol Neurosurg**, Assen, v. 107, n. 1, p. 1-16, Dec. 2004.

BRUCKI, S. M. D. et al. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. **Arq Neuro-Psiquiat**, São Paulo, v. 55, n. 1, p. 56-61, 1997.

BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arq Neuro-Psiquiatria**, São Paulo, v. 61, n. 3B, p. 777-781, set. 2003.

BUGNICOURT, J. M. et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. **J Am Soc Nephrol**, Baltimore, v. 24, n. 3, p. 353-363, Feb. 2013.

BURNS, C. M. et al. Prevalence and Risk of Severe Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease. **J Gerontol A Biol Sci Med Sci**, Washington, v. 73, n. 3, p. 393-399, Mar. 2018.

BYNUM, W. **A história de Medicina**. Tradução de Flávia. Souto Maior. Porto Alegre: L&PM Pocket, 2011. 192p.

CAMERON, J. S. The prehistory of haemodialysis as a treatment for uraemia. **G Ital Nefrol**, Milano, v. 33, suppl. 66, p. 1-14, Feb. 2016.

CANEVELLI, M. et al. Issues about the use of subjective cognitive decline in Alzheimer's disease research. **Alzheimers Dement**, Orlando, v. 10, n. 6, p. 881-882, Nov. 2014.

CANZIANI, M. E. F. Doenças cardiovasculares na doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 26, n. 3, p. 20-21, ago. 2004.

CANZIANI, M. E. F. et al. Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 28, n. 2, p. 86-90, jun. 2006.

CANZIANI, M. E. F.; MOYSÉS, R. M. Vascular calcification in CKD. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 33, n. 2, p. 216-220, Apr./Jun. 2011.

CARAMELLI, P. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: supplementary exams. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 167-177, Jul./Sep. 2011a.

CARAMELLI, P. et al. The Pietà study: epidemiological investigation on successful brain aging in Caeté (MG), Brazil. Methods and baseline cohort characteristics. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, 69, n. 4, p. 579-584, Aug. 2011b.

CARAMELLI, P.; CARVALHO, V. A. Doença de Alzheimer. *In*: TEIXEIRA, L. A. et al. (Eds.). **Neurologia cognitiva e do comportamento**. Rio de Janeiro: Revinter, 2012.

CARMO, W. B. **Doença arterial obstrutiva de membros inferiores em pacientes com doença renal crônica pré-dialítica – prevalência e fatores de risco**. 2017. 152 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira - Programa de Pós-Graduação em Saúde) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, 2017.

CARNEY, E. F. The impact of chronic kidney disease on global health. **Nat Rev Nephrol**, London, v. 16, n. 5, p. 251, May 2020.

CARSON, N.; LEACH, L.; MURPHY, K. J. A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. **Int J Geriatr Psychiatry**, Chichester, v. 33, n. 2, p. 379-388, Feb. 2018.

CÉSAR, K. G. et al. MoCA Test: normative and diagnostic accuracy data for seniors with heterogeneous educational levels in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 77, n. 11, p. 775-781, Nov. 2019.

CÉSAR-FREITAS, K. G. et al. Incidence of dementia in a Brazilian population: the Tremembé Epidemiologic Study. **Alzheimers Dement**, Orlando, p. 1-10, Aug. 2021. doi: 10.1002/alz.12423.

- CHAO, C. T. et al. Frail phenotype is associated with distinct quantitative electroencephalographic findings among end-stage renal disease patients: an observational study. **BMC Geriatr**, London, v. 17, n. 1, p. 277, Dec. 2017.
- CHAVES, M. L. F. et al. Cognitive, functional and behavioral assessment Alzheimer's disease. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 5, n. 3, p. 153-166, Sep. 2011.
- CHEN, Y. C. et al. Severe decline of estimated glomerular filtration rate associates with progressive cognitive deterioration in the elderly: a community-based cohort study. **Sci Rep**, London, v. 7, n. 2, p. 1-10, Feb. 2017.
- CHENG, Z.; LIN, J.; QIAN, Q. Role of Vitamin D in cognitive function in chronic kidney disease. **Nutrients**, Basel, v. 8, n. 5, p. 1-13, May 2016.
- COCKWELL, P.; FISHER, L. A. The global burden of chronic kidney disease. **Lancet**, London, v. 395, n. 10225, p. 662-664, Feb. 2020.
- CONDÉ, S. A. et al. Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 242-248, Jul./Sep. 2010.
- CORESH, J.; LEVEY, A. S. A combination of change in albuminuria and GFR as a surrogate end point for progression of CKD. **Clin J Am Soc Nephrol**, Washington, v. 14, n. 6, p. 792-794, Jun. 2019.
- COSTA, N. A. et al. Clinical studies and neuroimage findings in patients with risk factors for vascular dementia. **Geriatr Gerontol Aging**, Rio de Janeiro, v. 6, n. 1, p. 63-71, Mar./Out. 2012.
- COZZOLINO M. et al. Vascular calcification and uremia: what do we know? **Am J Nephrol**, Basel, v. 28, n. 2, p. 339-346, 2008.
- COZZOLINO, M.; BRANCACCIO, D. Optimising the treatment of hyperphosphatemia and vascular calcification in chronic kidney disease. **Expert Opin Emerg Drugs**, London, v. 12, n. 3, p. 341-343, Sep. 2007.
- CUSTÓDIO, M. R. CKD-MBD in Brazil: the gap between reality and the recommended guidelines. **J Bras Nefrol**, São Paulo, 40, n. 1, p. 4-5, Jan./Mar. 2018.
- DA MATTA, S. M. et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. **J Bras Nefrol**, São Paulo, 36, n. 2, p. 241-245, Apr./Jun. 2014.
- DAD, T.; WEINER, D. E. Stroke and chronic kidney disease: epidemiology, pathogenesis, and management across kidney disease stages. **Semin Nephrol**, Philadelphia, v. 35, n. 4, p. 311-322, Jul. 2015.
- DE DEYN, P. P. et al. Guanidino compounds as uremic (neuro) toxins. **Semin Dial**, Baltimore, v. 22, n. 4, p. 340-345, Jul./Aug. 2009.

DI LEGGE, S.; HACHINSKI, V. Prospects for prevention and treatment of vascular cognitive impairment. **Curr Opin Investig Drugs**, London, v. 4, n. 9, p. 1082-1087, Sep. 2003.

DICHGANS, M.; LEYS, D. Vascular cognitive impairment. **Circ Res**, Dallas, v. 120, n. 3, p. 573-591, Feb. 2017.

DICKIE, D. A.; QUINN, T. J.; DAWSON, J. The whole picture: from isolated to global MRI measures of neurovascular and neurodegenerative disease advances in experimental medicine and biology. In: REA, P. M. (Ed.). **Biomedical visualization: advances in experimental medicine and biology**. Gewerbesrasse: Springer, 2019. p. 25-53.

DUMMER, C. D.; THOMÉ, F. S.; VERONESE, F. V. Doença renal crônica, inflamação e aterosclerose: novos conceitos de um velho problema. **Rev Assoc Med Bras**, São Paulo, v. 53, n. 5, p. 446-450, out. 2007.

DUTKOWSKI, P.; DE ROUGEMONT, O.; CLAVIEN, P. A. Alexis Carrel: genius, innovator and ideologist. **Am J Transplant**, Copenhagen, v. 8, n. 10, p. 1998-2003, Oct. 2008.

EKNOYAN, G. Nephrology: as it was then, but is not now. **Am J Kidney Dis**, New York v. 69, n. 1, 129-135, Jan. 2017.

ENGELHARDT, E. et al. Neuropsychiatric symptoms in brain diseases - historical foundations. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, 14, n. 3, p. 324-328, Jul./Sep. 2020.

ENGELHARDT, E. et al. Vascular dementia: cognitive, functional and behavioral assessment. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. Part II. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 5, n. 4, p. 264-274, Oct./Dec. 2011.

ENGELHARDT, E.; MOREIRA, D. M. A substância branca cerebral. Localização dos principais feixes com anisotropia fracionada direcional. **Rev Bras Neurol**, Rio de Janeiro, v. 44, n. 2, p. 19-34, abr./jun. 2008.

ETGEN, T. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **Am J Nephrol**, Basel, v. 35, n. 4, p. 474-482, May 2012.

FARIAS, S. T. et al. Progression of mild cognitive impairment to dementia in clinic- vs community-based cohorts. **Arch Neurol**, Chicago, v. 66, n. 9, p. 1151-1157, Sep. 2009.

FAZEKAS, F. et al. MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. **AJR Am J Roentgenol**, Illinois, v. 149, n. 2, p. 351-356, Aug. 1987.

FEISTAUER, M. et al. Associação entre interleucina-6 e doença renal crônica: uma revisão sistemática. **Rev Ciênc Méd**, Campinas, v. 26, n. 3, p. 107-116, set./dez. 2017.

FERNANDES, N. M. et al. Body size and longitudinal body weight changes do not increase mortality in incident peritoneal dialysis patients of the Brazilian peritoneal dialysis multicenter study. **Clinics**, São Paulo, v. 68, n. 1, p. 51-58, Jan. 2013.

FERNANDES, N.; BASTOS, R. M. R.; BASTOS, M. G. Diagnóstico da doença renal crônica a partir da filtração glomerular estimada: CKD – EPI ou MDRD. In: **Congresso Brasileiro de Nefrologia 2010**. 2010.

FERRI, C. P. et al. Global prevalence of dementia: a Delphi consensus study. **Lancet**, London, v. 366, n. 9503, p. 2112-2117, Dec. 2005.

FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res**, Oxford, v. 12, n. 3, p. 189-198, Nov. 1975.

FRANCO, A.; STAROSTA, R. T.; RORIZ-CRUZ, M. The specific impact of uremic toxins upon cognitive domains: a review. **J Bras Nefrol**, São Paulo, 41, n. 1, p. 103-111, Jan./Mar. 2019.

FRANCO, M. R.; FERNANDES, N. M. Dialysis in the elderly patient: a challenge of the XXI century – narrative review. **J Bras Nefrol**, São Paulo, 35, n. 2, p. 132-141, Apr./Jun. 2013.

FRESENIUS MEDICAL CARE. **O que é diálise e como funciona?** 2021. Disponível em: <https://www.freseniusmedicalcare.com.br/pt-br/pacientes-e-familias/entendendo-a-dialise/>. Acesso em: 21 mar. 2021.

FRISONI, G. B. et al. Neuroimaging tools to rate regional atrophy, subcortical cerebrovascular disease, and regional cerebral blood flow and metabolism: consensus paper of the EADC. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, London, 74, n. 10, p. 1371-1381, Oct. 2003.

FROISSART, M. et al. Predictive performance of the modification of diet in renal disease and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function. **J Am Soc Nephrol**, Baltimore, v. 16, n. 3, p. 763-773, Mar. 2005.

FUNDAÇÃO OSWALDO CRUZ (FIOCRUZ). **OMS revela principais causas de morte e incapacidade em todo o mundo entre 2000 e 2019**. Dez. 2020. Disponível em: <https://www.bio.fiocruz.br/index.php/br/noticias/2116-oms-revela-principais-causas-de-morte-e-incapacidade-em-todo-o-mundo-entre-2000-e-2019>. Acesso em: 18 mar. 2021.

GALLUCCI NETO, J.; TAMELINI, M. G.; FORLENZA, O. V. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev Psiq Clín**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 119-130, jun. 2005.

GBD 2016 DEMENTIA COLLABORATORS. Global, regional, and national burden of Alzheimer's disease and other dementias, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. **Lancet Neurol**, London, v. 18, n. 1. p. 88-106, Jan. 2019.

- GELA, Y. Y. et al. Cognitive Impairment and associated factors among chronic kidney disease patients: a comparative cross-sectional study. **Neuropsychiatr Dis Treat**, Auckland, v. 17, n. 5, p. 1483-1492, May 2021.
- GO, A. S. et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. **N Engl J Med**, Boston, v. 351, n. 13, p. 1296-12305, Sep. 2004.
- GONDIM, A. S. et al. Prevalence of functional cognitive impairment and associated factors in Brazilian community-dwelling older adults. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 11, n. 1, p. 32-39, Jan./Mar. 2017.
- GOTTSCHALK, C. W.; FELLNER, S. K. History of the science of dialysis. **Am J Nephrol**, Basel, v. 17, n. 3-4, p. 289-298, 1997.
- GROLLMAN, A.; TURNER, L. B.; McLEAN, J. A. Intermittent peritoneal lavage in nephrectomized dogs and its application to the human being. **AMA Arch Intern Med**, Chicago, v. 87, n. 3, p. 379-390, Mar. 1951.
- GRONEWOLD, J. et al. Association of plasma β -amyloid with cognitive performance and decline in chronic kidney disease. **Mol Neurobiol**, New York, v. 54, n. 9, p. 7194-7203, Nov. 2016.
- GUPTA, N. **A milestone in hemodialysis**: James E. Cimino, MD, and the Development of the AV Fistula. Oct. 2006. Disponível em: <https://www.renalandurologynews.com/home/news/feature/a-milestone-in-hemodialysis-james-e-cimino-md-and-the-development-of-the-av-fistula/#>. Acesso em: 23 mar. 2021.
- GUPTA, S. P. Advances in studies on neurodegenerative diseases and their treatments. **Curr Top Med Chem**, Hilversum, v. 20, n. 13, p. 2379, 2020.
- HACHINSKI, V. C. et al. Cerebral blood flow in dementia. **Arch Neurol**, Chicago, v. 32, n. 9, p. 632-637, Sep. 1975.
- HAMER, R. A.; NAHAS, A. M. E. The burden of chronic kidney disease: is rising rapidly worldwide. **BMJ**, London, v. 332, n. 7541, p. 563-564, Mar. 2006.
- HARHAY, M. N. et al. Cognitive impairment in non-dialysis-dependent CKD and the transition to dialysis: findings from the chronic renal insufficiency cohort (CRIC) study. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 72, n. 4, p. 499-508, Oct. 2018.
- HEIDLAND, A.; SEBEKOVA, K.; SCHINZEL, R. Advanced glycation end products and the progressive course of renal disease. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 38, n. 4, suppl. 1, p. 100-106, Oct. 2001.
- HELMER, C. et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. **Neurology**, New York, v. 77, n. 23, p. 2043-2051, Dec. 2011.

HERRERA JR, E. et al. Epidemiologic survey of dementia in a community-dwelling Brazilian population. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, Hagerstown, v. 16, n. 2, p. 103-108, Apr./Jun. 2002.

HILL, N. R. et al. Global prevalence of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 11, n. 7, 2016.

HSU, C. Y. et al. Blood pressure and angiotensin converting enzyme inhibitor use in hypertensive patients with chronic renal insufficiency. **Am J Hypertens**, New York, v. 14, n. 2, p. 1219-1225, Dec. 2001.

IKRAM, M. A. et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. **Stroke**, Dallas, v. 39, n. 1, p. 55-61, Jan. 2008.

INKER, L. A. et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 63, n. 5, p. 713-735, May 2014.

INKER, L. A.; PERRONE, R. D. **Assessment of kidney function: Serum creatinine; BUN; and GFR**. UpToDate, 2018. Disponível em: https://somepomed.org/articulos/contents/mobipreview.htm?35/2/35873?source=see_link. Acesso em: 18 dez. 2021.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). PNAD-EDUCAÇÃO 2019. **Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua**. Rio de Janeiro: IBGE, 2020.

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY (ISN). **Global Kidney Health Atlas**. 2019. Disponível em: <https://mail.google.com/mail/u/0/?tab=rm&ogbl#inbox/FMfcgzGmtFHJmrfrcZwzMPqwNxMNvwhP?projector=1&messagePartId=0.4>. Acesso em: 18 mar. 2021.

INTROCASO, L. Aspectos históricos da hipertensão: história da medida da pressão arterial. **Rev HiperAtivo**, São Paulo, v. 5, n. 2, p. 79-82, abr./jun. 1998.

INZITARI D. et al. Changes in white matter as determinant of global functional decline in older independent outpatients: three year followup of LADIS (leukoaraiosis and disability) study cohort. **BMJ**, London, v. 339, n. 7715, p. 1-8, 2009.

ITO, S. et al. Strain vessel hypothesis: a viewpoint for linkage of albuminuria and cerebro-cardiovascular risk. **Hypertens Res**, Toyonaka, v. 32, n. 2, p. 115-121, Feb. 2009.

JASINSKI, M. J. et al. Indicators of cognitive impairment from a medical record review: correlations with early (30-d) readmissions among hospitalized patients in a nephrology unit. **Psychosomatics**, Irvington, v. 58, n. 2, p. 173-179, Mar./Apr. 2017.

JESSEN, F. et al. A conceptual framework for research on subjective cognitive decline in preclinical Alzheimer's disease. **Alzheimers Dement**, Orlando, v. 10, n. 6, p. 844-852, Nov. 2014.

JIWA, N. S.; GARRARD, P.; HAINSWORTH, A. H. Experimental models of vascular dementia and vascular cognitive impairment: a systematic review. **J Neurochem**, Oxford, v. 115, n. 4, p. 814-828, Nov. 2010.

JOHANSEN, K. L. et al. US Renal Data System 2020 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 77, n. 4, suppl. 1, p. 7-8, Apr. 2021.

JOVANOVIĆ, et al. 25-vitamin D, 1,25-vitamin D, parathyroid hormone, fibroblast growth factor-23 and cognitive function in men with advanced CKD: a veteran population. **Clin Nephrol**, Deisenhofen, v. 82, n. 5, p. 1-4, Nov. 2014.

KALANTAR-ZADEH, K. et al. Reverse epidemiology of cardiovascular risk factors in maintenance dialysis patients. **Kidney Int**, New York, v. 63, n. 3, p. 793-808, Mar. 2003.

KALARIA, R. N.; BALLARD, C. Overlap between pathology of Alzheimer disease and vascular dementia. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, Hagerstown, v. 13, suppl. 3, p. 115-123, Oc./Dec. 1999.

KARASAVVIDOU, D. et al. Arterial damage and cognitive decline in chronic kidney disease patients. **J Clin Hypertens**, Greenwich, v. 20, n. 9, p. 1276-1284, Sep. 2018.

KATZ, S.; AKPOM, C. A. A measure of primary sociobiological functions. **Int J Health Serv**, Westport, v. 6, n. 3, p. 493-508, Mar. 1976.

KISHORE, B. K.; KÁLLAY, Z.; TULKENS, P. M. Clinico-biochemical aspects of guanidine compounds in uraemic toxicity. **Int Urol Nephrol**, Budapest, v. 21, n. 2, p. 223-232, Feb. 1989.

KITTISKULNAM, P.; SHESHADRI, A.; JOHANSEN, K. L. Consequences of CKD on functioning. **Semin Nephrol**, Philadelphia, v. 36, n. 4, p. 305-3018, Jul. 2016.

KURELLA TAMURA, M. et al. Cognitive impairment and progression of CKD. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 68, n. 1, p. 77-83, Jul. 2016.

KURELLA TAMURA, M. et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. **J Am Geriatr Soc**, New York, v. 52, n. 11, p. 1863-1869, Nov. 2004.

KURELLA TAMURA, M. et al. Inflammatory markers and risk for cognitive decline in chronic kidney disease: the CRIC study. **Kidney Int Rep**, Philadelphia, v. 2, n. 2, p. 192-200, Mar. 2017.

KURELLA TAMURA, M. et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 52, n. 2, p. 227-234, Aug. 2008.

KURELLA TAMURA, M. et al. Self-assessed sleep quality in chronic kidney disease. **Int Urol Nephrol**, Budapest, v. 37, n. 1, p. 159-165, Jan. 2005.

KURELLA TAMURA, M.; YAFFE, K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. **Kidney Int**, New York, v. 79, n. 1, p. 14-22, Jan. 2011.

LAKS, J. et al. Neuropsicologia da depressão. **Rev Bras Neurol**, Rio de Janeiro, v. 35, p. 97-102, 1999.

LANKHORST, C. E.; WISH, J. B. Anemia in renal disease: diagnosis and management. **Blood Rev**, Edinburgh, v. 24, n. 1, p. 39-47, Jan. 2010.

LEE, M. et al. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. **BMJ**, London, v. 341, p. 1-10, Sep. 2010.

LEVEY, A. S. et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 150, n. 9, p. 604-612, May 2009.

LIMA, A. S. et al. Função cognitiva e depressão em uma coorte de pacientes submetidos a diálise peritoneal, avaliada pelo mini-mental (MEEM) e BDI. devemos incluí-los na memória. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 29, n. 4, p. 252-257, out./dez. 2007.

LIVINGSTON, G. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. **Lancet**, London, v. 396, n. 10248, p. 413-446, Aug. 2020.

LOPES, M. A.; BOTTINO, C. M. Prevalence of dementia in several regions of the world: analysis of epidemiologic studies from 1994 to 2000. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 60, n. 1, p. 61-69, Mar. 2002.

LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 40, n. 4, p. 712-719, Aug. 2006.

MACHADO, T. H. et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task - FAS. **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 3, n. 1, p. 55-60, Jan./Mar. 2009.

MALINOK, E. V. et al. The relationship of inflammation markers and vascular endothelial indicators in program hemodialysis patients in sodium deoxyribonucleate treatment. **Sovr Tehnol Med**, Russian Federation, v. 6, n. 4, p. 127-131, Dec. 2014.

MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DE TRANSTORNOS MENTAIS: **DSM-IV**. American Psychiatric Association (APA). 4. ed. Porto Alegre: Artmed, 2002.

MARVANNOVA, M. Drug-induced cognitive impairment: effect of cardiovascular agents. **Ment Health Clin**, Lincoln, v. 6, n. 4, p. 201-206, Jul. 2016.

MATERSON, B. J. et al. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage. **J Am Soc Hypertens**, New York, v. 11, n. 11, p. 704-708, Nov. 2017.

MATIOLI, M. N. P. S.; CARAMELLI, P. Limitations in differentiating vascular dementia from Alzheimer's disease with brief cognitive tests. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 68, n. 2, p. 185-188, Apr. 2010.

MAXWELL, M. H. et al. Peritoneal dialysis. 1. Technique and applications. **J Am Med Assoc**, Chicago, v. 170, n. 8, p. 917-924, Jun. 1959.

McBRIDE, P. Pioneers in the peritoneal dialysis. Fred T.S. Boen, M.D. (1927 ...) The man who brought science to the art of peritoneal dialysis. **Perit Dial Int**, Downsview, v. 2, n. 1, p. 50-53, Jan. 1981.

McBRIDE, P. Pioneers in the peritoneal dialysis. Paul Doolan and Richard Rubin: performed the first successful chronic peritoneal dialysis. **Perit Dial Int**, Downsview, v. 5, n. 1, p. 84-86, Jan. 1985.

McGINNIS, S. M. Neuroimaging in neurodegenerative dementias. **Semin Neurol**, New York, v. 32, n. 4, p. 347-360, Sep. 2012.

MEHRA, A. et al. Prevalence of psychiatric morbidity and cognitive impairment among patients attending the rural noncommunicable disease clinic. **J Neurosci Rural Pract**, New York, v. 11, n. 4, p. 585-592, Oct. 2020.

MELO, D. M.; BARBOSA, A. J. G. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciêns Saúde Coletiva**, Rio de Janeiro, v. 20, n. 12, p. 3865-3876, dez. 2015.

MELO, S. C. et al. Dementias in Brazil: increasing burden in the 2000–2016 period. Estimates from the Global Burden of Disease Study 2016. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 78, n. 12, p. 762-771, Dec. 2020.

MEMÓRIA DA LOUCURA. **Influências: Sigmund Freud (1856-1939)**. s/d.

Disponível em:

<http://www.ccms.saude.gov.br/memoria%20da%20loucura/Mostra/freud.html>. Acesso em: 21 mar. 2021.

MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Uremia. **N Engl J Med**, Boston, v. 357, n. 13, p. 1316-1325, Sep. 2007.

MONTENEGRO, J.; CORREA-ROTTER, R.; RIELLA, M. C. **Tratado de diálisis peritoneal**. Barcelona: Elsevier, 2009.

MOREIRA, J. M. et al. Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 36, n. 3, p. 396-400, 2014 Jul./Sep. 2014.

MOTA, A. Transplantação renal: uma história de sucesso. **RFML**, Marília, v. 9, n. 1, p. 19-26, jan. 2004.

MOYSÉS, R. M. et al. KDIGO CKD-MBD Discussion forum: the Brazilian perspective. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 32, n. 3, p. 229-236, 2010 Jul./Sep. 2010.

MUIRHEAD, E. E.; VANATTA, J.; GROLLMAN, A. Acute renal insufficiency; a comparison of the use of an artificial kidney, peritoneal lavage and more conservative measures in its management. **Arch Intern Med**, Chicago, v. 83, n. 5, p. 528-538, May 1949.

MURRAY, G.; DELORME, E.; THOMAS, N. Development of an artificial kidney; experimental and clinical experiences. **Arch Surg**, Chicago, v. 55, n. 5, p. 505-522, Nov. 1947.

NASREDDINE, Z. S. et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. **J Am Geriatr Soc**, New York, v. 53, n. 4, p. 695-699, Apr. 2005.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 39, n. 2, suppl 1, p. 1-266, Feb. 2002.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. **Kidney Int Suppl**, New York, v. 3, n. 1, p. 1-163, Jan. 2013.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION (NKF). **Kidney disease: the basics**. 2021. Disponível em: <https://www.kidney.org/news/newsroom/fsindex>. Acesso em: 15 mar. 2021.

NEVES, P. D. M. M. et al. Brazilian dialysis census: analysis of data from the 2009-2018 decade. **J Bras Nefrol**, São Paulo, 42, n. 2, p. 191-200, May 2020.

NEVES, P. D. M. M. et al. Brazilian dialysis survey 2019. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 43, n. 2, p. 217-227, Apr./Jun. 2021.

NINOMIYA, T. et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. **J Am Soc Nephrol**, Baltimore, v. 20, n. 8, p. 1813-1821, Aug. 2009.

NITRINI, R. et al. Current trends and challenges on dementia management and research in Latin America. **J Glob Health**, Edinburgh, v. 10, n. 1, p. 10-10, Jun. 2020.

NITRINI, R. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: cognitive and functional evaluation. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 63, n. 3a, p. 720-727, Sep 2005a.

NITRINI, R. et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 63, n. 3a, p. 713-719, Sep. 2005b.

NITRINI, R. et al. Evaluation of 100 patients with dementia in São Paulo, Brazil: Correlation with socioeconomic status and education. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, Hagerstown, v. 9, n. 3, p. 146-151, Fall 1995.

NITRINI, R. et al. Prevalence of dementia in Latin America: a collaborative study of population-based cohorts. **Int Psychogeriatr**, New York, 21, n. 4, p. 622-630, Aug. 2009.

NITRINI, R. et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, v. 52, n. 4, p. 457-465, dez. 1994.

NITRINI, R.; FERRI, C. P. Burden of dementia in Brazil. **Arq Neuropsiquiatr**, São Paulo, 78, n. 12, p. 755-756, Dec. 2020.

NITZSCHE, B. O.; MORAES, H. P.; TAVARES JÚNIOR, A. R. Doença de Alzheimer: novas diretrizes para o diagnóstico. **Rev Med Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 25, n. 2, p. 237-243, Abr./Jun. 2015.

NOGUEIRA, C. B. et al. Impacto do status cognitivo, depressão e parâmetros bioquímicos na mortalidade de idosos com insuficiência renal crônica em hemodiálise. **Ger Gerontol**, Rio de Janeiro, v. 2, n. 1, p. 6-11, 2008.

OLSEN, N. S.; BASSETT, J. W. Blood levels of urea nitrogen, phenol, guanidine and creatinine in uremia. **Am J Med**, New York, v. 10, n. 1, p. 52-59, Jan. 1951.

PALMER, R. A. Peritoneal dialysis by indwelling catheter for chronic renal failure 1963-1968. **Can Med Assoc J**, Ottawa, v. 105, n. 4, p. 376-379, Aug. 1971.

PALMER, R. A.; QUINTON, W. E.; GRAY, J. E. Prolonged peritoneal dialysis for chronic renal failure. **Lancet**, London, v. 1, n. 7335, p. 700-702, Mar. 1964.

PALMER, S. et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. **Kidney Int**, New York, v. 84, n. 1, p. 179-191, Jul. 2013.

PARAÍZO, M. A. **Avaliação neuropsicológica em pacientes com doença renal crônica nos estágios 1 a 5 pré-dialítica**. 2015. 136 f. Dissertação (Mestrado em Saúde Brasileira - Programa de Pós-Graduação em Saúde) – Universidade Federal de Juiz de Fora, Faculdade de Medicina, Juiz de Fora, 2015.

PARAÍZO, M. A. et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 31-41, Mar 2016.

PARMERA, J. B., NITRINI, R. Demências: da investigação ao diagnóstico. **Rev Med**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 179-184, dez. 2015.

PASKALEV, D.; LAZAROVA, M. Wilhelm Röntgen: history of the discovery of the x-rays. **Nephrology**, Saint-Petersburg, v. 12, n. 4, p. 96-100, 2008.

- PASQUIER, F. et al. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. **Eur Neurol**, Basel, v. 36, n. 5, p. 268-272, May 1996.
- PASQUIER, F.; LEYS, D.; SCHELTENS, P. The influence of coincidental vascular pathology on symptomatology and course of Alzheimer's disease. **J Neural Transm Suppl**, Wien, v. 54, p. 117-127, 1998.
- PASSOS, V. M. A. et al. First stages chronic kidney disease have mild effects on cognitive performance. Results of a 15,105 brazilian adult baseline cohort. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 40, n. 1, p. 18-25, Jan./Mar. 2018.
- PATEL, S. S.; KIMMEL, P. L.; SINGH, A. New clinical practice guidelines for chronic kidney disease: a framework for K/DOQI. **Semin Nephrol**, Philadelphia, v. 22, n. 6, p. 449-458, Nov 2002.
- PATRO, S. N. et al. Role of neuroimaging in multidisciplinary approach towards Non-Alzheimer's dementia. **Insights Imaging**, Berlin, v. 6, n. 5, p. 531-544, Oct. 2015.
- PATTERSON, C. **World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: new frontiers**. London: Alzheimer's Disease International, 2018.
- PETERSEN, R. C. et al. Current concepts in mild cognitive impairment. **Arch Neurol**, Chicago, 58, n. 12, p. 1985-1992, Dec. 2001.
- PETERSEN, R. C. et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. **Arch Neurol**, Chicago, v. 56, n. 3, p. 303-308, Mar. 1999.
- PFEFFER, R. I. et al. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol**, Washington, v. 37, n. 3, p. 323-329, May 1982.
- PRINCE, M. et al. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. **Alzheimers Dement**, Orlando, v. 9, n. 1, p. 63-75, Jan. 2013.
- PUTNAM, T. J. The living peritoneum as a dialyzing membrane. **Am J Physiol**, Bethesda, v. 63, n. 3, p. 548-551, Feb. 1923.
- PUY, L. et al. Cognitive impairments and dysexecutive behavioral disorders in chronic kidney disease. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci**, Washington, v. 30, n. 4, p. 310-317, Fall 2018.
- RADANOVIC, M.; STELLA, F.; FORLENZA, O. V. Comprometimento cognitivo leve. **Rev Med**, São Paulo, v. 94, n. 3, p. 162-168, jul./set. 2015.
- RADIĆ, J. et al. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. **Neth J Med**, Amsterdam, v. 68, n. 4, p. 153-157, Apr. 2010.
- RASTOGI, A.; WEISSERT, R.; BHASKAR, S. M. M. Emerging role of white matter lesions in cerebrovascular disease. **Eur J Neurosci**, Oxford, v. 54, n. 4, p. 5531-5559, Aug. 2021.

RENALOO. **La biographie de Jean Hamburger (1909 – 1992)**. 2009. Disponível em: <https://renaloo.com/la-biographie-de-jean-hamburger-1909-1992/>. Acesso em: 18 dez. 2021.

RISACHER, S. L.; SAYKIN, A. J. Neuroimaging in aging and neurologic diseases. **Handb Clin Neurol**, Amsterdam, v. 167, n. 3, p. 191-227, Mar. 2019.

RITCHIE, K.; ARTERO, S.; TOUCHON, J. Classification criteria for mild cognitive impairment: a population-based validation study. **Neurology**, New York, v. 56, n. 1, p. 37-42, Jan. 2001.

ROCHFORT, K. D.; CUMMINS, P. M. The blood-brain barrier endothelium: a target for pro-inflammatory cytokines. **Biochem Soc Trans**, London, v. 43, n. 4, p. 702-706, Aug. 2015.

ROMÁN, G. C. et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. **Neurology**, New York, v. 43, n. 2, p. 250-260, Feb. 1993.

ROMÃO JR, J. E.; MION JR, D. Ponto de Vista Histórico: primórdios da hemodiálise no Brasil – o rim artificial brasileiro. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 16, n. 4, p. 192-194, 1994.

ROSA, J. G. **Grande sertão: veredas**. Rio de Janeiro: Nova Fronteira, 2005.

ROZENTHAL, M.; LAKS, J.; ENGELHARDT, E. Aspectos neuropsicológicos da depressão. **R Psiquiatr**, Rio Grande do Sul, v. 26, n. 2, p. 204-212, maio/ago. 2004.

SACHDEV P. et al. International Society for Vascular Behavioral and Cognitive Disorders. Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, Hagerstown, v. 28, n. 3, p. 206-218, Jul./Sep. 2014.

SALGADO FILHO, N.; ARAÚJO BRITO, D. J. Doença Renal Crônica: a grande epidemia deste milênio. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 28, n. 3, supl. 2, p. 1-5, set. 2006.

SANTOS, F. R. et al. Efeitos da abordagem interdisciplinar na qualidade de vida e em parâmetros laboratoriais de pacientes com doença renal crônica. **Rev Psiquiatr Clín**, São Paulo, v. 35, n. 3, p. 87-95, 2008.

SAYDAH, S. et al. Race and ethnic differences in glycemic control among adults with diagnosed diabetes in the United States. **Ethn Dis**, Atlanta, v. 17, n. 3, p. 529-535, Summer, 2007.

SCAZUFCA, M. et al. Epidemiological research on dementia in developing countries. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, 36, n. 6, p. 773-778, Dec. 2002.

SCHELTENS, P. et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, London, v. 55, n. 10, p. 967-972, Oct 1992.

SCHMIDT, M. I. et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. **Lancet**, London, v. 377, n. 9781, p. 1949-1961, Jun. 2011.

SCHNEIDER, S. M. et al. Cognitive Function in Patients With Chronic Kidney Disease: Challenges in Neuropsychological Assessments. **Semin Nephrol**, Philadelphia, v. 35, n. 4, p. 304-310, Jul. 2015.

SELIGER, S. L. et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the cardiovascular health cognition study. **J Am Soc Nephrol**, Baltimore, v. 15, n. 7, p. 1904-1911, Jul. 2004.

SELIGMAN, A. M.; FRANK, H. A.; FINE, J. Treatment of experimental uremia by means of peritoneal irrigation. **J Clin Invest**, New York, v. 25, n. 2, p. 211-219, Mar. 1946.

SESSO, R. C. et al. Brazilian chronic dialysis Census 2014. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 38, n. 1, p. 54-61, Mar. 2016.

SHEEHAN, D. V. et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. **J Clin Psychiatry**, Memphis, v. 59, suppl. 20, p. 22-33, 1998.

SHEN, Z. et al. (2016). Chronic kidney disease-related physical frailty and cognitive impairment: a systemic review. **Geriatr Gerontol Int**, Tokyo, v. 17, n. 4, p. 529-544, Apr. 2017.

SHRESTHA, B.; HAYLOR, J.; RAFTERY, A. Historical perspectives in kidney transplantation: an updated review. **Prog Transplant**, Aliso Viejo, v. 25, n. 1, p. 64-69, Mar. 2015.

SHULMAN, K. I. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? **Int J Geriatr Psychiatry**, Chichester, v. 16, n. 6, p. 548-561, Jun. 2000.

SILVA, P. A. B. et al. Política pública brasileira na prevenção da doença renal crônica- desafios e perspectivas. **Rev Saúde Pública**, São Paulo, v. 54, p. 86-91, 2020.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019-2020**. São Paulo: Clannad Ed Científica. Disponível em: <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>. Acesso em: 18 mar. 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA (SBN) et al. **Doença renal crônica (pré-terapia renal substitutiva): diagnóstico**. Projeto Diretrizes. Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2011. 21p.

SOUZA, V. A. et al. Sarcopenia in patients with chronic kidney disease not yet on dialysis: analysis of the prevalence and associated factors. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 12, n. 4, p. 1-13, Apr. 2017.

STRINGUETTA-BELIK, F.; MARTIN, L. C.; FRANCO, R. J. Cognitive impairment in chronic kidney disease. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 36, n. 2, p. 116-117, Apr./Jun. 2014.

STUDART NETO, A.; NITRINI, R. Subjective cognitive decline. The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? **Dement Neuropsychol**, São Paulo, v. 10, n. 3, p. 170-177, Jul./Sep. 2016.

TARTAGLIA, M. C.; ROSEN, H. J.; MILLER, B. L. Neuroimaging in dementia. **Neurotherapeutics**, Orlando, v. 8, n. 1, p. 82-92, Jan. 2011.

TEIXEIRA, H. **O que é cognição**. Nov. 2015. Disponível em: <http://www.helioteixeira.org/ciencias-da-aprendizagem/teorias-e-conceitos-chava-o-que-e-cognicao/>. Acesso em: 17 fev. 2020.

TENCKHOFF, H.; SCHECHTER, H. A bacteriologically safe peritoneal access device. **Trans Am Soc Artif Intern Organs**, Washington, v. 14, n. 1, p. 181-187, Jan. 1968.

TENG, E. L.; CHUI, H. C. The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. **J Clin Psychiatry**, Memphis, v. 48, n. 8, p. 314-318, Aug. 1987.

TESCHNER, M. et al. Georg Ganter - a pioneer of peritoneal dialysis and his tragic academic demise at the hand of the Nazi regime. **J Nephrol**, Milano, v. 17, n. 3, p. 157-460, May/Jun. 2004.

TIFFIN-RICHARDS, F. E. et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. **PLoS ONE**, San Francisco, v. 9, n. 10, p. 1-9, Oct. 2014.

TONELLI, M.; RIELLA, M. Chronic kidney disease and the aging population. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 36, n. 1, p. 1-5, Jan./Mar. 2014.

TONELLI, M.; KARUMANCHI, A. S.; THADHANI, R. Epidemiology and Mechanisms of Uremia-Related Cardiovascular Disease. **Circulation**, Dallas, v. 133, n. 5, p. 518-536, Feb. 2016.

TOYODA, K. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease. **J Stroke**, Seoul, v. 17, n. 1, p. 31-37, Jan. 2015.

TSUKADA, T. et al. Molecular mechanisms underlying the models of neurodevelopmental disorders in maternal immune activation relevant to the placenta. **Congenit Anom**, Kyoto, v. 59, n. 3, p. 81-87, May 2019.

TSURUYA, K. et al. Brain atrophy in peritoneal dialysis and CKD stages 3-5: a cross-sectional and longitudinal study. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 65, n. 2, p. 312-321, Feb. 2015.

TURBINO, P.; OLIVEIRA ALVES, E. M. **A urina na história da Medicina**. Jornal Brasileiro de História da Medicina, dez. 2017. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/321980189_A_URINA_NA_HISTORIA_DA_MEDICINA/link/5a3c40d5458515f7ea52ef4f/download. Acesso em: 21 mar. 2021.

TURNER, N. The story of early peritoneal dialysis The first successful mode of dialysis. **Nefrol Nurs J**, Pitman, v. 1, n. 2, p. 101, Jul. 2009.

UMEMURA, T. et al. Association of chronic kidney disease and cerebral small vessel disease with cognitive impairment in elderly patients with type 2 diabetes. **Dement Geriatr Cogn Dis Extra**, Basel, v. 3, n. 1, p. 212-222, Jul. 2013.

VEMURI, P. et al. White matter abnormalities are key components of cerebrovascular disease impacting cognitive decline. **Brain Commun**, Oxford, v. 3, n. 2, p. 1-15, Apr. 2021.

VIANNA, H. R. et al. Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines. **J Bras Nefrol**, São Paulo, v. 33, n. 3, p. 351-364, Jul./Sep. 2011.

VIGGIANO, D. et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. **Nat Rev Nephrol**, London, 16, n. 8, p. 452-469, Aug. 2020.

VIJI, P. C.; SREEJITH, K.; SREELATHA, M. Chronic kidney disease and cognitive status. **Int J Pharm Sci Res**, India, v. 8, n. 5, p. 2194-2199, May 2017.

VILAS BOAS CRUZ, L. C.; TAVARES, A. Aspectos clínicos da demência vascular. **Rev Méd Minas Gerais**, Belo Horizonte, v. 13, n. 2, p. 115-120, abr./jun. 2002.

VILELA, E. M. et al. Treatment of chronic periodontitis decreases serum prohepcidin levels in patients with chronic kidney disease. **Clinics**, São Paulo, v. 66, n. 4, p. 657-662, Apr. 2011.

VINOTHKUMAR, G. et al. Correlation between abnormal GSK3 β , β Amyloid, total Tau, p-Tau 181 levels and neuropsychological assessment total scores in CKD patients with cognitive dysfunction: Impact of rHuEPO therapy. **J Clin Neurosci**, Melbourne v. 69, p. 38-42, Nov. 2019.

WAHLUND, L. O. et al. Imaging biomarkers of dementia: recommended visual rating scales with teaching cases. **Insights Imaging**, Berlin v. 8, n. 1, p. 79-90, Feb. 2017.

WAHLUND, L. O. Structural brain imaging as a diagnostic tool in dementia, why and how? **Psychiatry Res Neuroimaging**, Shannon, v. 306, Dec.2020. doi: 10.1016/j.pscychresns.2020.111183.

WANG, H. et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment among the very old in China. **Aging Clin Exp Res**, Milano, v. 28, n. 3, p. 475-482, Jun. 2016.

WECHSLER, D. **WAIS-III – Administration and scoring manual**: Wechsler adult intelligence scale. 3th ed. San Antonio: Psychological Corporation, 1997.

WECHSLER, D. **WAIS-III – Escala de inteligência de Wechsler para adultos**: manual técnico. Lisboa: Cegoc, 2008.

WECHSLER, D. **WAIS-III – Escala de inteligência Wechsler para adultos**: manual técnico. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2014.

WEINER, D. E. et al. Cardiovascular outcomes and all-cause mortality: exploring the interaction between CKD and cardiovascular disease. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 48, n. 3, p. 392-401, Sep. 2006.

WEINER, D. E. et al. The relationship between nontraditional risk factors and outcomes in individuals with stage 3 to 4 CKD. **Am J Kidney Dis**, New York, v. 51, n. 2, p. 212-223, Feb. 2008.

WILLIAMS, E. U. et al. Prevalence and pattern of neurocognitive impairment in Nigerians with stages 3 to 5 chronic kidney disease. **ISRN Neurol**, Cairo, p. 1-6, Jun. 2013. Doi: 10.1155/2013/374890.

WINDHAM, B. G. et al. Midlife smaller and larger infarctions, white matter hyperintensities, and 20-year cognitive decline: a cohort study. **Ann Intern Med**, Philadelphia, v. 171, n. 6, p. 389-396, Sep. 2019.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Dementia: a public health priority**. 2012. Disponível em: <http://www.who.int>. Acesso em: 18 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Suicide in the world**: global health estimates. 2019. Disponível em: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/326948/WHO-MSD-MER-19.3-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acesso em: 18 mar. 2021.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **The top 10 causes of death**. Dec. 2020. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>. Acesso em: 18 mar. 2021.

YAFFE, K. et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. **J Am Geriatr Soc**, New York, v. 58, n. 2, p. 338-345, Feb. 2010.

YAO, H. et al. Chronic kidney disease and subclinical brain infarction increase the risk of vascular cognitive impairment: the sefuri study. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, Philadelphia, v. 26, n. 2, p. 420-424, Feb. 2017.

YEH, Y. C. et al. Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middle-aged and older adults with chronic kidney disease. **Int J Geriatr Psychiatry**, Chichester, v. 31, n. 7, p. 723-730, Jul. 2016.

YUSUF, S. et al. Modifiable risk factors, cardiovascular disease, and mortality in 155 722 individuals from 21 high-income, middle-income, and low-income countries (PURE): a prospective cohort study. **Lancet**, London, v. 395, n. 10226, p. 795-808, Mar. 2020.

YUYUN, M. F. et al. Microalbuminuria independently predicts all-cause and cardiovascular mortality in a british population: the European Prospective Investigation into Cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) population study. **Int J Epidemiol**, London, v. 33, n. 1, p. 189-198, Feb. 2004.

ZAKZANIS, K. K.; GRAHAM, S. J.; CAMPBELL, Z. A meta-analysis of structural and functional brain imaging in dementia of the Alzheimer's type: a neuroimaging profile. **Neuropsychol Rev**, New York, v. 13, n. 1, p. 1-18, Mar. 2003.

ZAMMIT, A. R. et al. Cognitive impairment and dementia in older adults with chronic kidney disease: a review. **Alzheimer Dis Assoc Disord**, Hagerstown, v. 30, n. 4, p. 357-366, Oct./Dec. 2016.

ZERNA, C. et al. Current practice and future directions in the diagnosis and acute treatment of ischaemic stroke. **Lancet**, London, v. 392, v. 10154, 1247-1256, Oct. 2018.

ZOCCALI, C. et al. The systemic nature of CKD. **Nat Rev Nephrol**, London, v. 13, n. 6, p. 344-358, Jun. 2017.



Disfunção cognitiva em doença renal crônica pré-dialítica: uma revisão sistemática

Cognitive dysfunction in pre-dialysis chronic kidney disease: a systematic review

Disfunción cognitiva en la enfermedad renal crónica previa a la diálisis: una revisión sistemática

Leopoldo Antônio Pires¹, Rogério Baumgratz de Paula², Danielle Guedes de Andrade Ezequiel³, Natália Maria da Silva Fernandes⁴

1. Médico Neurologista, Professor de Neurologia e Doutorando do Programa de Pós Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG, Brasil. ORCID [0000-0002-9636-3931](https://orcid.org/0000-0002-9636-3931)

2. Médico Nefrologista, Professor Titular de Nefrologia na Universidade Federal de Juiz de Fora e Doutor em Nefrologia pela Universidade Federal de São Paulo, São Paulo-SP, Brasil. ORCID [0000-0002-7778-2907](https://orcid.org/0000-0002-7778-2907)

3. Médica Endocrinologista, Professora Adjunta de Endocrinologia e Doutora em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG, Brasil. ORCID [0000-0002-7120-2838](https://orcid.org/0000-0002-7120-2838)

4. Médica Nefrologista, Professora Associada de Nefrologia e Doutora em Saúde, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG, Brasil. ORCID [0000-0001-8728-7937](https://orcid.org/0000-0001-8728-7937)

Resumo

Introdução. No Brasil, a população com mais de 65 anos pode chegar a 25,5%, em 2060. Com o envelhecimento populacional ocorre um aumento da prevalência das doenças degenerativas, dentre as quais o comprometimento cognitivo (CC). Impacto semelhante é observado na doença renal crônica (DRC). Existem fatores fisiopatológicos comuns entre a DRC e o CC. Dentre pacientes com DRC, até 38% apresentam CC. Em relação à fisiopatologia das alterações cognitivas na DRC, os achados são controversos. **Objetivo.** Avaliar os estudos relacionados à disfunção cognitiva na população com DRC pré-dialítica. **Método.** Utilizamos as estratégias PRISMA. Selecionamos os unitermos "renal insufficiency, chronic" and "cognitive dysfunction", realizamos a revisão sistemática e não meta-análise dada a disparidade dos estudos. Utilizamos as bases de dados disponíveis de forma gratuita: PubMed, Scielo. A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores. Critérios de inclusão: apresentar resumo em língua portuguesa, inglesa, espanhola ou francesa; incluir pacientes em pré-diálise; utilizar avaliações clínicas e/ou laboratoriais e/ou de imagens. **Resultados.** Encontramos 116 artigos e avaliamos 51. **Conclusão.** O CC é frequente na DRC e a etiologia permanece em discussão. A maioria dos estudos é derivada de dados secundários de grandes coortes ou estudos transversais. Os instrumentos clínicos mais utilizados são o MEEM e o MoCA e de neuroimagem, a ressonância magnética. Poucos estudos avaliam a inflamação e as toxinas urêmicas. Os mecanismos do CC na DRC são diversos, nem sempre correlacionados, existindo uma grande lacuna no melhor entendimento da associação fisiopatológica destas duas importantes morbidades.

Unitermos. Disfunção Cognitiva; demência; doença renal; insuficiência renal crônica

Abstract

Introduction. In Brazil, the population over 65 years old can reach 25.5%, in 2060. With population aging, there is an increase in the prevalence of degenerative diseases, including cognitive impairment (CI). A similar impact is seen in chronic kidney disease (CKD). There are pathophysiological factors common between CKD and CI. Among CKD patients, up to 38% have CI. Regarding the pathophysiology of cognitive changes in CKD, the findings are controversial. **Objective.** Is to evaluate studies related to cognitive dysfunction in the population with pre-dialysis CKD. **Method.** We use PRISMA strategies. We selected the

keywords "renal insufficiency, chronic" and "cognitive dysfunction", carried out a systematic review and not meta-analysis given the disparity in the studies. We use the databases available free of charge: PubMed, Scielo. The selection of articles was carried out by two researchers. Inclusion criteria: present an abstract in Portuguese, English, Spanish or French; include predialysis patients; use clinical and / or laboratory evaluations and / or images. **Results.** We found 116 articles and evaluated 51. **Conclusion.** CI is common in CKD and the etiology remains under discussion. Most studies are derived from secondary data from large cohorts or cross-sectional studies. The most used clinical instruments are MMSE and MoCA and neuroimaging, magnetic resonance. Few studies have evaluated inflammation and uremic toxins. The mechanisms of CI in CKD are diverse, not always correlated, and there is a big gap in the better understanding of the pathophysiological association of these two important morbidities.

Keywords. Cognitive dysfunction; dementia; kidney disease; chronic kidney insufficiency

RESUMEN

Introducción. En Brasil, la población mayor de 65 años puede llegar al 25,5%, en 2060. Con el envejecimiento de la población, aumenta la prevalencia de enfermedades degenerativas, incluido el deterioro cognitivo (CC). Se observa un impacto similar en la enfermedad renal crónica (ERC). Existen factores fisiopatológicos comunes entre ERC y CC. Entre los pacientes con ERC, hasta un 38% tienen CC. En cuanto a la fisiopatología de los cambios cognitivos en la ERC, los hallazgos son controvertidos. **Objetivo.** Es evaluar los estudios relacionados con la disfunción cognitiva en la población con ERC prediálisis. **Método.** Utilizamos estrategias PRISMA. Se seleccionaron las palabras clave "insuficiencia renal crónica" y "disfunción cognitiva", se realizó una revisión sistemática y no un metaanálisis dada la disparidad de los estudios. Utilizamos las bases de datos disponibles de forma gratuita: PubMed, Scielo. La selección de artículos estuvo a cargo de dos investigadores. Criterios de inclusión: presentar un resumen en portugués, inglés, español o francés; incluir pacientes en prediálisis; utilizar evaluaciones y / o imágenes clínicas y / o de laboratorio. **Resultados.** Encontramos 116 artículos y evaluamos 51. **Conclusión.** La CC es común en la ERC y la etiología permanece en discusión. La mayoría de los estudios se derivan de datos secundarios de grandes cohortes o estudios transversales. Los instrumentos clínicos más utilizados son MMSE y MoCA y neuroimagen, resonancia magnética. Pocos estudios han evaluado la inflamación y las toxinas urémicas. Los mecanismos de CC en la ERC son diversos, no siempre correlacionados, y existe una gran brecha en la mejor comprensión de la asociación fisiopatológica de estas dos importantes morbilidades.

Palabras clave. Disfunción cognitiva; demencia; nefropatía; insuficiencia renal crónica

Trabalho realizado na Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG, Brasil.

Conflito de interesse: não

Recebido em: 24/11/2020

Aceito em: 19/04/2021

Endereço para correspondência: Natália MS Fernandes. R. Jamil Altaf 132. Bairro Vale do Ipê. Juiz de Fora-MG, Brasil. CEP 36035-380. Email: nataliafernandes02@gmail.com

INTRODUÇÃO

O conceito de cognição é abrangente e complexo e definido como ato ou processo de aquisição de conhecimento que se dá por meio de percepção, atenção, associação, memória, raciocínio, juízo, imaginação, pensamento e linguagem¹. Ou seja, seria o "conjunto de processos mentais utilizados no pensamento, na classificação, no

reconhecimento e na compreensão, para o julgamento por meio do raciocínio, para o aprendizado de determinados sistemas e para a solução de problemas”. Cabe ressaltar que, além do aspecto individual, existe o aspecto social por ser a cognição um processo pelo qual o ser humano interage com os seus semelhantes e com o meio em que vive, sem perder a sua identidade existencial. Trata-se, portanto, de um processo de conhecimento, que tem como substrato a informação obtida através da interação com o meio. Seu pleno funcionamento depende da integridade anatômica e funcional do sistema nervoso e o que se encontra registrado por meio da percepção, da atenção e da possível associação com comprometimento secundário da memória, do raciocínio, do juízo, da imaginação, do pensamento e da linguagem¹.

Quando ocorre algum distúrbio neste processamento, utiliza-se o termo comprometimento cognitivo ou déficit cognitivo (DC) que levará a diversos prejuízos sejam individuais ou sociais. O DC pode ocorrer em qualquer fase da vida, existindo dois momentos de maior risco: o primeiro, durante o desenvolvimento embrionário que inclui malformações, infecções, ação de drogas e medicações, dentre outras²⁻⁴ e o segundo, durante o processo de envelhecimento, quando ocorre aumento da incidência das doenças degenerativas tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), além dos quadros demenciais, como a doença de Alzheimer (DA). Merece destaque, a ocorrência de comprometimento cognitivo sem

repercussão funcional quadro este denominado de comprometimento cognitivo leve (CCL), condição clínica frequentemente subdiagnosticada. O CCL manifesta-se por declínio em um ou mais domínios cognitivos, sem que haja comprometimento funcional, característica obrigatória para o diagnóstico de demência. Tal condição apresenta diversas etiologias, incluindo doenças clínicas principalmente HAS e DM, polifarmácia, depressão, dentre outras. Na maioria das vezes, corresponde a um estágio ainda incipiente de demência, como ocorre na doença de Alzheimer e nas demências vasculares⁵⁻⁷.

De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS) e a Organização das Nações Unidas (ONU) tem se observado aumento da expectativa de vida, em nível mundial. Em 2050, espera-se que a população mundial com idade ≥ 60 anos chegue a dois bilhões, em contraponto aos 900 milhões observados em 2015⁸. Atualmente, 125 milhões de pessoas têm 80 anos ou mais e em 2050, as previsões apontam que existirão 434 milhões de pessoas nesta faixa etária, em todo o mundo. Além disso, previsões apontam que em 2050, 80% dos indivíduos idosos viverão em países de baixa e média renda com conseqüente aumento da demanda para os sistemas de saúde⁹. No Brasil, segundo o IBGE, a parcela da população com mais de 65 anos, em 2018, era de 10,5%, podendo chegar a 15% em 2034 e 25,5%, em 2060⁹. Com o envelhecimento populacional ocorre um aumento da prevalência das doenças degenerativas, dentre as quais as demências, cuja etiologia mais prevalente é a DA,

diagnosticada em 55 a 60% dos casos¹⁰⁻¹², seguida pela demência vascular (DV), presente em 15 a 20%^{5,13}.

Do ponto de vista epidemiológico, impacto semelhante é observado na doença renal crônica (DRC), que representa a quinta causa de anos perdidos de vida^{14,15} e que tem como fatores etiológicos principais a HAS e o DM, cuja prevalência tem assumido elevadas taxas, em nível mundial^{7,16}. Ademais existem fatores fisiopatológicos comuns entre a DRC e as demências, como o envelhecimento, a raça não branca, o baixo nível socioeconômico, a baixa escolaridade e a dislipidemia, associados a elementos específicos decorrentes da DRC, como anemia, albuminúria, retenção de solutos urêmicos, inflamação, estresse oxidativo, calcificações vasculares, hiponatremia e fatores ligados à diálise¹⁷.

A DRC evolui de forma insidiosa e progressiva, do estágio 1 ao estágio 5¹⁸, sendo considerada fator de risco independente para DC¹⁹. Nos estágios iniciais, ainda é possível retardar a progressão da DRC, porém no estágio 5, o paciente poderá necessitar de terapia renal substitutiva (TRS), seja dialítica ou transplante renal. Dentre estes pacientes com DRC estágios avançados, 16 a 38% apresentam comprometimento cognitivo, incluindo CCL e demência, sendo o diagnóstico destas alterações de grande relevância no processo de avaliação clínica. A demência se associa com maior risco de morte, menor adesão ao tratamento, suspensão da diálise, hospitalização e aumento no custo do atendimento. Além disso, dificulta a aderência ao complexo plano terapêutico necessário para os cuidados

destes indivíduos, que inclui medidas não farmacológicas, como dieta e atividade física, além da prescrição de múltiplas medicações²⁰. Desta forma, o diagnóstico precoce e abordagem objetiva do DC podem melhorar os cuidados clínicos na DRC¹⁷, proporcionando um período de “janela terapêutica” para possíveis intervenções nos fatores de risco modificáveis e possíveis complicações relacionadas¹⁹.

Em relação à fisiopatologia das alterações cognitivas na DRC, os achados são controversos. Ademais existem poucos trabalhos que avaliam as alterações cognitivas em estágios iniciais da DRC. Alguns estudos atribuem tais alterações à presença de lesões vasculares encefálicas, principalmente da substância branca, enquanto outros sugerem a presença de alterações cognitivas, mesmo na ausência de lesões à ressonância magnética (RM) do encéfalo. Neste contexto, o estudo e o conhecimento sobre as especificidades das alterações cognitivas associadas à DRC poderiam contribuir para precocidade nas intervenções e orientações, melhorando o tratamento e a qualidade de vida do paciente com DRC e de seus cuidadores.

O objetivo desse trabalho é avaliar os estudos relacionados à disfunção cognitiva na população com doença renal crônica pré-dialítica.

MÉTODO

Utilizamos as estratégias PRISMA (Principais Itens para Relatar Revisões sistemáticas e Meta-análises), passíveis de serem utilizadas no nosso estudo. Selecionamos os

unitermos "renal insufficiency, chronic" and "cognitive dysfunction", obedecendo aos critérios PICO (Participantes, Intervenções, Comparações e Resultado), porém salientando não estarmos avaliando intervenções ou desfechos e sim a associação entre os dois termos. Também decidimos realizar apenas a revisão e não meta-análise dada a disparidade dos estudos, pois nosso interesse foi de avaliar as associações e os métodos utilizados para encontrá-las. Demonstrando que neste campo, ainda não temos consenso sobre tais abordagens. Utilizamos as bases de dados disponíveis de forma gratuita - PubMed, Scielo.

Dito isto, observamos inicialmente que os artigos mais específicos começam a aparecer a partir de 2012, até então o termo "cognitive dysfunction" não constava nos termos *Mesh*, havia apenas o termo "cognition" que ampliava muito os horizontes, tornando a busca muito inespecífica.

A seleção dos artigos foi realizada por dois pesquisadores utilizando um formulário padrão (LAP, NMSF). A seleção foi então confrontada e os artigos selecionados após consenso entre os pesquisadores.

Os critérios de inclusão foram: apresentar resumo em língua portuguesa, inglesa, espanhola ou francesa; incluir pacientes em pré-diálise em quaisquer estágios; utilizar avaliações clínicas e/ou laboratoriais e/ou de imagens; revisões de abordagens neurocognitivas também foram aceitas. Como critérios de não inclusão: apresentar resumos em outras línguas que não as citadas acima, incluir apenas

pacientes em terapia renal substitutiva ou incluir pacientes com insuficiência renal aguda.

RESULTADOS

No dia 09 de maio de 2019, utilizando os termos Mesh no Medline, "renal insufficiency, chronic" and "cognitive dysfunction" encontramos 77 artigos e destes foram selecionados 37 que preenchem os critérios do escopo da pesquisa.

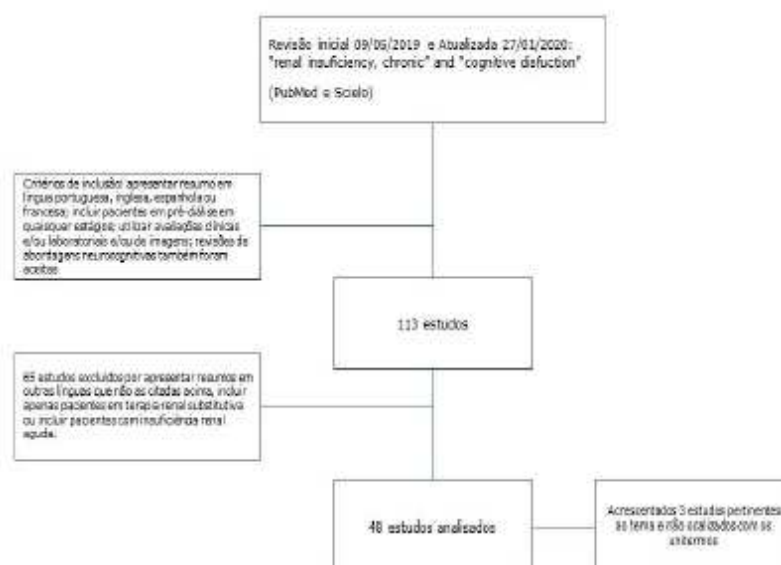
No dia 27 de janeiro de 2020, utilizando os mesmos unitermos, realizamos uma atualização da pesquisa e encontramos 106 artigos, 36 novos, destes selecionamos 11.

Além disto, acrescentamos três estudos com dados relevantes sobre imagem e metabolismo cerebral, pertinentes a revisão, não encontrados com os unitermos. Ao final, a partir dos unitermos, analisamos 48 artigos e acrescentamos outros três, totalizando 51 (Figura 1).

DISCUSSÃO

Com finalidade didática agruparemos os achados dos estudos em tópicos para discussão dos mesmos, excluídas as revisões que estão incluídas em vários tópicos. Inicialmente as manifestações neurológicas na DRC eram atribuídas a encefalopatia urêmica e suas complicações²¹⁻²⁴.

Figura 1. Fluxograma da Revisão.



Posteriormente surgiram relatos da ocorrência das demências, sendo estas atribuídas principalmente a alterações vasculares que ocorrem nas fases avançadas da DRC²⁵ ou secundária à diálise²⁶. A associação entre alterações cognitivas e DRC começaram a serem encontradas em estudos a partir dos anos 2000. Isto se deve, provavelmente, ao fato do termo "cognitive dysfunction" ter sido colocado como unitermo no Medline a partir de 2012. Anteriormente era utilizado o termo "cognition", porém este era muito amplo diminuindo a especificidade da pesquisa.

É interessante notar que 41% dos estudos são asiáticos (Japão²⁷⁻³³, China³⁴⁻³⁹, Taiwan⁴⁰⁻⁴⁴ e Índia^{45,46}), 25% realizados nos EUA^{17,47-56} e 20% são europeus (Itália⁵⁷⁻⁵⁹,

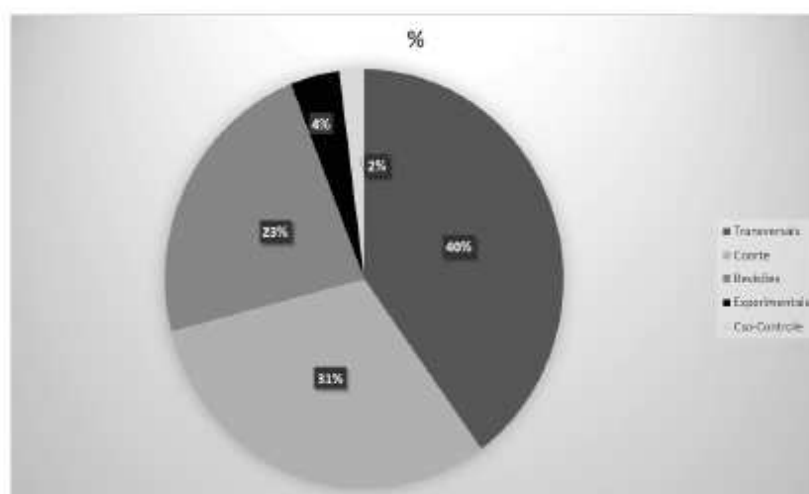
Holanda^{60,61}, Alemanha^{62,63}, França⁶⁴ e Grécia⁶⁵). No Brasil temos 8% dos estudos⁶⁶⁻⁷⁰. Com menor frequência, 2% destes no Canadá⁷¹, 2% em Israel⁷² e 2% no México⁷³. (Figura 2).

Figura 2. Localização geográfica dos estudos.



Relacionado ao desenho do estudo chama a atenção o grande número de revisões (23%)^{29,30,36,48,49,52,54,60,68,69} comparado ao número de estudos originais. Os estudos transversais são maioria (40%)^{32-34,37,39,41,42,44,51,53,55,57-59,63,65,66}, seguidos pelo de coorte, vale ressaltar que dentre estes, vários são aninhados, ou seja, há uma grande coorte “guarda-chuva” e nela são incluídas diversas perguntas (31%)^{17,27,38,40,43,46,47,50,56,61,62,64,70-73}, experimentais com 4%^{31,35} e caso-controle 2%⁴⁵. Em um único caso o estudo foi tanto transversal como longitudinal²⁸ (Gráfico 1).

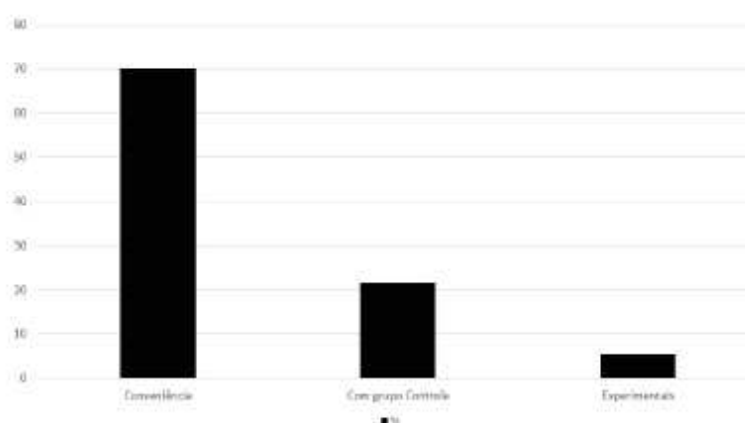
Gráfico 1. Desenho dos estudos.



Excluindo os artigos de revisão, nos quais não houve amostragem populacional, a amostragem das populações estudadas foram, em sua maioria, amostras por conveniência (70%). Do total, 5,4% dos estudos foram experimentais e estes utilizam metodologia diversa para cálculo de amostra. Vale ressaltar que os estudos que apresentavam algum tipo de grupo controle não foram (21,6%) estudos do tipo caso-controle no qual se definiu o tamanho e da amostra e o poder do estudo previamente. Apenas um estudo foi definido como caso-controle⁴⁵, porém, mesmo neste caso, não houve cálculo amostral ou de poder do estudo. Isto não diminui o valor dos achados deles, pois, são majoritariamente, estudos de vida real quer de coorte quer transversais. Estes estudos têm como principal objetivo demonstrar os achados clínicos nesta população de pacientes

com DRC e alterações cognitivas, são estudos exploratórios, para levantar perguntas específicas, como por exemplo: as alterações são funcionais? Ou despertar para estudos de intervenção, tais como: diminuição dos níveis de toxina urêmica melhora a cognição? Diminuição ou alteração do padrão das interleucinas pró e anti-inflamatórias alteram a cognição? (Gráfico 2).

Gráfico 2. Tipos de amostra.



O tamanho da amostra variou, principalmente nos estudos de coorte de grande duração, o maior deles, um estudo em uma coorte brasileira de 15.505 indivíduos⁶⁷ seguido pelo estudo dos EUA¹⁷ com 3883 pacientes, acompanhados por seis anos até estudos que ao início havia 52 pacientes e ao final do estudo 40⁶⁴. Avaliando apenas estudos realizados em humanos e excluindo revisão de artigos, observamos que 57% destes tinham mais de 200 pacientes^{17,27,32,34,38,40,42,47,51,53,55-57,61,63,67,70-72}, 34% com

amostra menor que 100^{39,41,43,45,46,50,58,62,64,66}, e 9% entre 100 e 200 pacientes^{33,37,44,59,65}.

Em apenas sete estudos tivemos grupo controle^{41,42,46,47,55,58,62}. Em revisões costuma-se somar o número de pacientes incluídos nos estudos avaliados porém, diante da heterogeneidade dos mesmos, esta informação, nesta revisão, é mais ilustrativa e foi composta de mais de 32.007 pacientes.

Com relação aos testes clínicos utilizados para avaliação cognitiva, estes foram realizados de forma heterogênea. Na ampla maioria dos casos a cognição global foi avaliada pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM)^{74,75} e posteriormente pela sua versão modificada, o Mini Exame do Estado Mental Modificado (*Modified Mini State Exam - 3MS*)^{76,77}, seguido pelo *Montreal Cognitive Assessment - MoCA*⁷⁸. Os domínios específicos foram abordados por uma diversidade de testes com destaque para o Teste de Trilhas B, Fluência verbal (categoria animais) e para as funções executivas.

O MEEM foi utilizado em 27 estudos, porém em 4 ocasiões foi utilizada a versão modificada (*Modified MMSE - 3MS*) isolado ou em conjunto. O Moca foi utilizado em cinco estudos^{33,64,66,71,72} e citado em duas revisões^{48,52}.

Com relação a avaliação das alterações na concentração sanguínea das toxinas urêmicas na DRC, assim como da inflamação que ocorre neste grupo de pacientes, observamos algumas avaliações. Os exames laboratoriais foram realizados na maioria dos estudos, sendo o uso da taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e a

classificação da DRC em estágios o padrão adotado. Dosagem de alguns fatores inflamatórios, PTH, Vit D, homocisteína entre outros, além da avaliação da relação proteinúria/albuminúria foram realizados na maioria deles. Observamos^[NF1] estudos que avaliaram os fatores inflamatórios^{39,64,65}, a correlação de anemia com o DC^{28,46}.

Em um único estudo⁶⁴ foram realizadas as dosagens das toxinas urêmicas (Ácido Indol acético, PCresil sulfato e Indoxil sulfato) e em outro estudo se correlacionou a dosagem da Vit. D com DRC e DC³⁶ e em um terceiro encontraram que níveis elevados de homocisteína correlacionaram-se com comprometimento da função executiva e não com da memória⁴⁷. Sugerindo a coexistência da hipótese vascular e não vascular associadas a disfunção cognitiva na DRC.

Com o advento da Tomografia computadorizada em 1972, a Ressonância Magnética em 1973/1976, e, a partir de 1992, a RM funcional (fRM) abriram-se novas formas de avaliação da anatomia e função cerebrais^{79,80}. Estes métodos de neuroimagem fornecem meios não invasivos representando uma abordagem importante para elucidar ainda mais a conexão rim-cérebro em indivíduos com DRC e se correlacionam com a presença de atrofia cerebral e alterações na densidade cerebral em pacientes com DRC; doença vascular cerebral, incluindo hiperintensidade e lesões da substância branca, microsangramentos cerebrais, infartos cerebrais silenciosos e infartos corticais, em pacientes com DRC; e nas semelhanças no fluxo sanguíneo cerebral

regional entre pacientes com DRC e pacientes com distúrbios afetivos⁸¹.

Nesta revisão em 17 estudos citaram a RM, sendo que em sete destes, utilizou-se o aparelho de 3 teslas e, em seis, aparelhos de 1,5 teslas e em quatro, foi citado como instrumento de avaliação^{29,30,49,52}. A Tomografia por emissão de pósitron (Pet Scan) foi citada apenas em uma revisão²⁹ e na composição de grupo com CCL relacionado a doença de Alzheimer em um estudo⁵⁹.

O EEG, um exame que avalia a função eletrofisiológica sendo assim algumas alterações podem contribuir para análise de função cognitiva. Contudo, trata-se de um método não rotineiramente utilizado com este propósito. Na nossa revisão foi utilizado em dois estudos^{43,59}.

Exceto por dois estudos que não encontraram associação entre DC e DRC^{34,63} a maioria dos estudos refere aumento da prevalência de DC associada a DRC. Estudo realizado em uma coorte brasileira de 15.505 indivíduos sugere que o desempenho cognitivo permanece preservado até a função renal atingir piora significativa e que medidas preventivas da progressão da DRC podem contribuir para a preservação da função cognitiva. Porém, trata-se de uma análise secundária do ELSA Brasil, não desenhado especificamente para avaliar DC⁶⁷.

Quadro 1. Sumarizando as associações entre doença renal crônica e disfunção cognitiva.

<p>1- Como analisar a clinicamente a cognição na DRC?</p> <ul style="list-style-type: none"> - MoCA* - MEEM e 3Ms# - Testes de função executiva (Trilhas B, Fluência verbal (categoria animais) ®) <p>2- Quais os exames de imagem disponíveis/utilizados?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tomografia computadorizada# - Ressonância Magnética (RM)* / RM com espectroscopia® - Tomografia com emissão de pósitrons Scan® - Eletroencefalograma® <p>3- Alterações analisadas na Doença Renal Crônica que podem influenciar a função cognitiva:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Anemia (por déficit de eritropoetina e ferro)# - Vitamina D, PTH# - Toxinas urêmicas (Ac. Indol acético, PCresil sulfato e Indoxil sulfato) ® - Inflamação (PCRus, IL6, IL10, TGFβ#; Outros: IL 35, IL23®) - Padrão de resposta imune (Treg/TH17) ® - Beta amiloide, pTau 181® - Grelina® <p>4- Como tratar? ©</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retardar a queda da TFG? - Melhor controle DM e HAS? - EPO? - BRA? - Terapia Renal Substitutiva - trata ou associa fatores de progressão do DC?

*Mais indicado; #frequentemente avaliados; ®Raramente avaliados;©Sem consenso. MoCA- Montreal Cognitive Assessment; MEEM- Mini Exame do Estado Mental; 3Ms-;PTH- paratohormônio; PCRus- proteína C reativa ultrasensível;IL- interleudina; Treg- resposta imunológica T reguladora; resposta imunológica Th17-; pTau- proteína Tau;TFG- taxa de filtração glomerular; DM- diabetes mellitus; HAS- hipertensão arterial sistêmica; EPO- eritropoetina; BRA- bloqueador de receptor de angiotensina; DC- disfunção cognitiva.

A avaliação cognitiva foi realizada utilizando testes de avaliação da cognição global como Mini Exame do Estado Mental (MEEM), O Mini Exame do Estado Mental Modificado (3MS) e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA). A baixa sensibilidade do MEEM na detecção do CCL é uma grande crítica ao uso desta ferramenta nas avaliações cognitivas. O 3MS reduziu este déficit e o MoCA apresenta maior sensibilidade na precocidade desta condição⁶⁶. Com relação aos domínios afetados, observaram-se principalmente alterações na velocidade de processamento e disfunções executivas^{29,32,42,64,68}. As ferramentas mais utilizadas para detectar esta condição foram o Teste de Trilhas B, a fluência verbal semântica e fonêmica e o *Digit Span*.

Não foram encontradas referências as comorbidades frequentemente encontradas na população com DRC e DC. É fato que depressão está associada a DC e que o tratamento desta pode melhorar a função cognitiva^{58,64}. Outras comorbidades associadas a fatores de risco cardiovasculares clássicos, principalmente HAS e DM, estão entre as principais causas de DRC e associadas ao aumento significativo da prevalência de DC de natureza vascular⁶⁵.

Uma complicação frequentemente encontrada na DRC é a anemia, secundária a carência de ferro e a déficit de produção de eritropoietina. Em indivíduos com DRC, a presença de anemia compromete a tolerância ao exercício, a qualidade de vida e a competência cognitiva. Na presente revisão encontramos 2 estudos que avaliaram a correção da

anemia, por meio da reposição de ferro e/ou de eritropoietina, e observaram melhora significativa do DC^{29,46}.

Outro achado importante é a relação da inflamação e das toxinas urêmicas nos DCs associados a DRC^{39,64,65,82}. Wang J et al propõe estudar as alterações no equilíbrio celular Treg/Th17 e dosar suas principais citocinas no sangue periférico e seu significado em pacientes com DRC e DC. Os padrões Treg e Th17 foram analisados através da citometria de fluxo que avaliou as citocinas relevantes (IL-17, IL-10 e TGF- β) e outros indicadores bioquímicos, incluindo proteína C reativa (PCR) e IL-6 que foram determinados por ELISA. As células Treg desempenham um papel importante na manutenção da homeostase imune e na indução de tolerância imune principalmente por secreção de IL-10, IL35, TGF- β e outros fatores anti-inflamatórios enquanto as células Th17 promovem inflamação através da secreção de IL-17, IL-23, IL-6 e outras citocinas e estão intimamente associadas a doenças autoimunes, infecção crônica e tumores. O balanço Treg/Th17 desempenha um papel fundamental na manutenção da estabilidade do estado imunológico e seu desequilíbrio no sangue periférico está associado ao comprometimento cognitivo em pacientes com DRC³⁹.

Vinothkumar *et al*⁴⁶ avaliando a participação do beta amiloide na DRC, descrevem que a disfunção cognitiva afeta potencialmente até 60% desses pacientes. A GSK-3 β (beta glycogen synthase kinase 3) desempenha um papel fundamental na patogênese da DA e da disfunção cognitiva,

contribuindo para a produção de A β e a morte neuronal mediada por A β por fosforilação da tau, induzindo hiperfosforilação em filamentos helicoidais emparelhados. No entanto, estudos demonstraram que no plasma p-Tau 181 é mais específico para DA e disfunção cognitiva. O mesmo foi proposto por Gronewold *et al*⁶² baseado nos níveis plasmáticos de A β que foram investigados como candidatos a biomarcadores para a patologia pré-clínica da doença de Alzheimer, mas com resultados inconsistentes e como os rins estão envolvidos na eliminação de A β no sangue, avaliou-se a possibilidade DRC comprometer a eliminação, aumentando os níveis plasmáticos do A β agravando o declínio cognitivo.

Nos diversos estudos com uso de neuroimagem foram utilizadas imagens de Ressonância Magnética encefálica (RM) em aparelhos de 1,5 e 3 teslas e protocolos pré-determinados objetivando o estudo do volume encefálico global e focal (perda de volume cortical global e lobares), volume e intensidade das lesões da substância branca, presença de eventos vasculares isquêmicos e/ou hemorrágicos (inclusive microhemorragias) e correlacioná-los com o DC. Chiu *et al*⁴⁴ descrevem volume cerebral total e volume subcortical reduzidos incluindo hipocampus, encontrados em pacientes em diálise. A análise mostrou afinamento cortical na região frontal média, occipital lateral e pré-cuneus. Além disso, a integridade da substância branca diminuída foi encontrada principalmente no trato talâmico anterior bilateral, fascículo fronto-occipital, fórceps menor e

trato uncinado²⁹. Em pacientes com DRC, a progressão da atrofia cerebral é mais rápida e o comprometimento cognitivo é mais comum do que em indivíduos não-DRC. Há relato do uso de Espectroscopia por RM em estudo realizado por Tryc, AB et al em 2011, que conclui que em DRC grave a disfunção cognitiva pode ocorrer mesmo sem sinais clínicos de encefalopatia urêmica. Memória e aprendizagem e déficits de atenção são as funções mais comprometidas⁸².

A avaliação eletroencefalográfica (EEG) foi utilizada por Lizio *et al*⁵⁹ comparando o EEG de pacientes com CCL em DA com pacientes com CCL em DRC, encontraram resultados que sugerem que a DA precoce afeta a sincronização neural cortical em frequências alfa (sustentam a excitação cerebral na vigília e no repouso). Em contraste, a DRC pode afetar principalmente a sincronização neural cortical nas frequências delta. Futuros estudos prospectivos de validação cruzada terão que testar esses candidatos a marcadores EEG para aplicações clínicas e descoberta de medicamentos. Chao *et al*⁴³ utilizando o EEG quantitativo objetivando examinar a diferenças nas atividades corticais de pacientes com DRC avançada, com base em seus níveis de fragilidade e implicações clínicas, concluiu que pacientes sem fragilidade e com fragilidade leve tiveram poder delta significativamente maior no EEG quantitativo do que aqueles com fragilidade moderada a grave.

Estudos experimentais de Lv *et al*³⁵ em ratos refere que hipocampo desempenha um papel importante na aprendizagem espacial e na memória. A grelina, um peptídeo

cérebro-intestinal, participa das funções mnesticas hipocampais por meio de seu receptor de secretagogo do hormônio do crescimento (GHS-R) distribuído no hipocampo. Este estudo investigou se havia uma correlação entre as alterações do sistema grelina no hipocampo e o comprometimento cognitivo espacial causado pela DRC e conclui que as alterações causadas pela DRC no sistema grelina do hipocampo podem estar correlacionadas com o comprometimento da função cognitiva. Em um segundo estudo realizado por Nakagawa *et al*³¹ baseados em estudos epidemiológicos que sugeriam que a DRC seria um fator de risco significativo no desenvolvimento de declínio cognitivo, porém com fisiopatologia ainda desconhecida. O objetivo foi avaliar o potencial impacto da DRC no comprometimento cognitivo na doença de Alzheimer (DA), com foco na angiotensina II. A DRC foi induzida em camundongos 5XFAD, um camundongo modelo AD e camundongos do tipo selvagem, alimentando uma dieta contendo adenina e o efeito na função cognitiva foi comparado entre as duas linhagens. Não houve diferença significativa em relação à gravidade da DRC induzida por adenina entre as cepas. Em camundongos 5XFAD, o grupo com DRC exibiu comprometimento cognitivo significativo, fato este não observado no grupo controle (grupo controle alimentado com dieta). Por outro lado, em camundongos do tipo selvagem, nem o grupo com DRC nem o grupo controle apresentaram comprometimento cognitivo. Assim, a própria DRC parece acelerar o comprometimento cognitivo em camundongos

modelos de DA. E, para avaliar o papel da angiotensina II nestes casos foi utilizado o olmesartan, um bloqueador do receptor da angiotensina II, em camundongos 5XFAD com DRC. Animais 5XFAD tratados com olmesartan apresentaram melhoras significativas no comprometimento da aprendizagem espacial e da função de memória induzida pela DRC. O tratamento com olmesartan melhorou significativamente a ruptura da barreira hematoencefálica (BBB) induzida pela DRC e reduziu o estresse oxidativo no hipocampo para níveis semelhantes ao grupo controle (animais do 5XFAD alimentados com dieta padrão). Portanto, a melhora do comprometimento cognitivo induzido pela DRC em camundongos 5XFAD pelo olmesartan parece ser mediada pela supressão da interrupção da BBB ou do estresse oxidativo. Em conclusão, obtivemos evidências sugerindo que a própria DRC acelera o comprometimento cognitivo em camundongos com DA, através da angiotensina II. Assim, este trabalho fornece uma nova possível visão do mecanismo subjacente do link entre DRC e DA.

Em vários estudos associa-se a presença dos DC com impactos altamente negativos no tratamento e aderência terapêutica dos pacientes com DRC. Harhay *et al*⁵⁶ referem que o comprometimento cognitivo impactará no planejamento terapêutico e na preparação do paciente para o estágio terminal da doença renal, repercutindo na modalidade da terapia renal substitutiva e na lista de espera para o transplante, sendo o mesmo relatado por Wang *et al*³⁹.

Limitações dos estudos avaliados e relevância clínica da revisão

Importante ressaltar alguns pontos, o primeiro é diagnóstico tardio do CCL em pacientes com DRC. O segundo é a falta de padronização dos testes utilizados para investigação da função cognitiva nesta população que, como observado na revisão, deve ir para além do padronizado pelas diretrizes das sociedades de neurologia. Salientamos que, o entendimento destas limitações nos leva a reflexão sobre a importância da avaliação adequada e precoce do CCL com condutas apropriadas. Além disso, existe a necessidade de estudos de intervenção, principalmente tendo como foco as comorbidades apresentadas por estes pacientes e que são raramente mencionadas nos estudos avaliados, como doenças cardiovasculares e diabetes mellitus que tem impacto direto na função cognitiva. As alterações específicas inerentes a DRC ainda carecem de maior entendimento.

CONCLUSÕES

O CCL e a demência são frequentes em pacientes com DRC ainda na pré-diálise e a etiologia permanece em discussão. A maioria dos estudos realizados para avaliação do CCL na DRC é derivada de dados secundários de grandes coortes ou estudos transversais.

Os instrumentos clínicos mais utilizados são o MEEM e o MoCA e para avaliar do ponto de vista da neuroimagem a RM. Poucos estudos avaliam o padrão de resposta inflamatória e as toxinas urêmicas.

Em nossa revisão apenas um estudo experimental avaliou intervenção terapêutica e este, relacionou uso de BRA com demência. Por outro lado, estudos em humanos mostram melhora do CCL por meio da utilização de EPO para correção da anemia.

Os mecanismos da DC na DRC são diversos, nem sempre correlacionados, existindo uma grande lacuna no melhor entendimento da associação fisiopatológica destas duas importantes morbidades.

AGRADECIMENTOS

Ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora (PPGS-UFJF).

REFERÊNCIAS

1. Teixeira H. Ciências da aprendizagem – Teorias e conceitos básicos – O que é cognição? (endereço na internet). (atualizado em 2015; acessado em 10/10/2020). Disponível em: <http://www.helioteixeira.org/ciencias-da-aprendizagem/teorias-e-conceitos-chava-o-que-e-cognicao/>
2. Rosano A, Botto LD, Botting B, Mastroiacovo P. Infant mortality and congenital anomalies from 1950 to 1994: an international perspective. *J Epidemiol Community Health* 2000;54:660-6. <https://doi.org/10.1136/jech.54.9.660>
3. Verity C, Firth H, French-Constant C. Congenital abnormalities of the central nervous system. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74(Suppl 1):i3-8. https://doi.org/10.1136/jnnp.74.suppl_1.i3
4. Barros ML, Fernandes DA, Melo EV, Porto RLS, Maia MCA, Godinho AS, et al. Malformações do sistema nervoso central e malformações associadas diagnosticadas pela ultrassonografia obstétrica. *Radiol Bras* 2012;45:309-14. <https://doi.org/10.1590/S0100-39842012000600005>
5. Gallucci NJ, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiquiatr Clínic* 2005;32:119-30. <https://doi.org/10.1590/S0101-60832005000300004>

6. Radanovic M, Stella F, Forlenza O. Comprometimento cognitivo leve Mild cognitive impairment. *Rev Med* 2015;94:162-8. doi.org/10.11606/issn.1679-9836.v94i3p162-168
7. Sociedade Brasileira de Diabetes. Diretrizes Sociedade Brasileira de Diabetes 2019/2020. São Paulo: Clannad Ed Científica. <https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/DIRETRIZES-COMPLETA-2019-2020.pdf>
8. Department of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2017 - Highlights. New York: United Nations, 2017. https://www.un.org/en/development/desa/population/publications/pdf/ageing/WPA2017_Highlights.pdf
9. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - IBGE (endereço na internet). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua - Pnad Contínua/maio de 2019. (acessado em 10/10/2020). Disponível em: <https://www.ibge.gov.br/estatisticas/sociais/trabalho/17270-pnad-continua.html?=&t=o-que-e>
10. Lopes MA, Bottino CMC. Prevalência de demência em diversas regiões do mundo- Análise dos estudos epidemiológicos de 1994 a 2000. *Arq Neuropsiquiatr* 2002;60:61-9. doi.org/10.1590/S0004-282X2002000100012
11. Scazufca M, Cerqueira ATAR, Menezes PR, Prince M, Vallada HP, Miyazaki MCOS, et al. Investigações epidemiológicas sobre demência nos países em desenvolvimento. *Rev Saúde Pública* 2002;36:773-8. <https://doi.org/10.1590/S0034-89102002000700018>
12. Caramelli P, Carvalho VA. Doença de Alzheimer. In: Teixeira AL, Caramelli P. *Neurologia Cognitiva e do Comportamento*. Rio de Janeiro: Revinter, 2012, p.246-59.
13. Engelhardt E, Moreira DM. Demência Vascular. In: Teixeira AL, Caramelli P. *Neurologia Cognitiva e do Comportamento* Rio de Janeiro: Revinter, 2012, p.297-310.
14. Bello AK, Levin A, Lunney M, Osman MA, Ye F, Ashuntantang G, et al. Global Kidney Health Atlas: A report by the International Society of Nephrology on the Global Burden of End-stage Kidney Disease and Capacity for Kidney Replacement Therapy and Conservative Care across World Countries and Regions (endereço na internet). International Society of Nephrology, Brussels (acessado em 10/10/2020). Disponível em: www.theisn.org/global-atlas
15. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 2020;396:1204-22. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30925-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30925-9)
16. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949-61. [https://doi.org/10.1016/s01406736\(11\)60135-9](https://doi.org/10.1016/s01406736(11)60135-9)
17. Kurella TM, Yaffe K, Hsu C, Yang J, Sozio S, Fischer M, et al. Cognitive Impairment and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;68:77-83. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2016.01.026>

18. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, Francisco ALM, De Jong PE, *et al.* Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kid Int Suppl* 2013;3:1-150. <https://doi.org/10.1038/kisup.2012.73>
19. Etgen T, Chonchol M, Förstl H, Sander D. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Nephrol* 2012;35:474-82. <https://doi.org/10.1159/000338135>
20. Donald M, Kahlon BK, Beanlands H, Straus S, Ronksley P, Herrington G, *et al.* Self-management interventions for adults with chronic kidney disease: a scoping review. *BMJ Open* 2018;8:e019814. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-019814>
21. Blatt B, Tsushima WT. A Psychological Survey of Uremic Patients Being Considered for the Chronic Hemodialysis Program: Intellectual and Emotional Patterns in Uremic Patients. *Nephron* 1966;3:206-8. <https://doi.org/10.1159/000179535>
22. Tyler HR. Neurologic disorders in renal failure. *Am J Med* 1968;44:734-46. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(68\)90255-6](https://doi.org/10.1016/0002-9343(68)90255-6)
23. Heilman KM, Moyer RS, Melendex F, Schwartz HD, Miller BD. A Memory Defect in Uremic Encephalopathy. *J Neurol Sci* 1975;26:245-9. [https://doi.org/10.1016/0022-510x\(75\)90036-2](https://doi.org/10.1016/0022-510x(75)90036-2)
24. Stewart RS, Stewart RM. Neuropsychiatric aspects of chronic renal disease. *Psychosomatics* 1979;20:524-31. [https://doi.org/10.1016/s0033-3182\(79\)70775-4](https://doi.org/10.1016/s0033-3182(79)70775-4)
25. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:1-16. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.07.012>
26. Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1998;65:810-82. <https://doi.org/10.1136/jnnp.65.6.810>
27. Kuriyama N, Mizuno T, Ohshima Y, Yamada K, Ozaki E, Shigeta M, *et al.* Intracranial deep white matter lesions (DWLs) are associated with chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment: A 5-year follow-up magnetic resonance imaging (MRI) study. *Arc Gerontol Geriatr* 2013;56:55-60. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.11.009>
28. Tsuruya K, Yoshida H, Haruyama N, Fujisaki K, Hirakata H, Kitazono T. Clinical Significance of Fronto-Temporal Gray Matter Atrophy in Executive Dysfunction in Patients with Chronic Kidney Disease: The VCOHP Study. *PLoS One* 2015;10:e0143706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143706>
29. Tsuruya K, Yoshida H. Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. *Rec Adv Dial Ther Japan* 2018;196:27-36. <https://doi.org/10.1159/000485694>
30. Shen Z, Ruan Q, Yu Z, Sun Z. Chronic kidney disease-related physical frailty and cognitive impairment: a systemic review. *Geriatr Gerontol Inter* 2016;17:529-44. <https://doi.org/10.1111/gqi.12758>
31. Nakagawa T, Hasegawa Y, Uekawa K, Kim-Mitsuyama S. Chronic kidney disease accelerates cognitive impairment in a mouse model of

- Alzheimer's disease, through angiotensin II. *Exp Gerontol* 2017;87:108-12. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.11.012>
32. Yao H, Araki Y, Takashima Y, Uchino A, Yuzuriha T, Hashimoto M. Chronic Kidney Disease and Subclinical Brain Infarction Increase the Risk of Vascular Cognitive Impairment: The Sefuri Study. *J Stroke Cerebrovascul Dis* 2017;26:420-4. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.10.002>
33. Ootobe Y, Hiraki K, Hotta C, Nishizawa H, Izawa KP, Taki Y, *et al.* Mild cognitive impairment in older adults with pre-dialysis patients with chronic kidney disease: Prevalence and association with physical function. *Nephrology* 2019;24:50-5. <https://doi.org/10.1111/nep.13173>
34. Wang H, Fang C, Cai L, Dong B, Deng J. Chronic kidney disease and cognitive impairment among the very old in China. *Aging Clin Exp Res* 2015;28:475-82. <https://doi.org/10.1007/s40520-015-0433-1>
35. Lv Z, Gao J, Wang L, Chen Z, Yuan H, Ma X, *et al.* Uremia-caused changes of ghrelin system in hippocampus may be associated with impaired cognitive function of hippocampus. *Inter Urol Nephrol* 2016;48:807-15. <https://doi.org/10.1007/s11255-016-1228-9>
36. Cheng Z, Lin J, Qian Q. Role of Vitamin D in Cognitive Function in Chronic Kidney Disease. *Nutrients* 2016;8:291. <https://doi.org/10.3390/nu8050291>
37. Pi HC, Xu YF, Xu R, Yang ZK, Qu Z, Chen YQ, *et al.* Cognitive Impairment and Structural Neuroimaging Abnormalities Among Patients with Chronic Kidney Disease. *Kidney Blood Pres Res* 2016;41:986-96. <https://doi.org/10.1159/000452603>
38. Bai K, Pan Y, Lu F, Zhao Y, Wang J, Zhang L. Kidney function and cognitive decline in an oldest-old Chinese population. *Clin Intervent Aging* 2017;12:1049-54. <https://doi.org/10.2147/cia.s134205>
39. Wang J, Li XB, Huang P, Huang MY, Gu XJ. Change of Peripheral Blood Treg/Th17 in Cognitive Impairment with Chronic Renal Failure Patients. *Cell Physiol Biochem* 2018;45:281-90. <https://doi.org/10.1159/000486>
40. Chen YC, Weng SC, Liu JS, Chuang HL, Hsu CC, Tarng DC. Severe Decline of Estimated Glomerular Filtration Rate Associates with Progressive Cognitive Deterioration in the Elderly: A Community-Based Cohort Study. *Sci Rep* 2017;7:42690. <https://doi.org/10.1038/srep42690>
41. Chang CY, Lin CC, Tsai CF, Yang WC, Wang SJ, Lin FH, *et al.* Cognitive impairment, and hippocampal atrophy in chronic kidney disease. *Acta Neurol Scan* 2017;136:477-85. <https://doi.org/10.1111/ane.12753>
42. Chen CH, Chen YF, Chiu MJ, Chen TF, Tsai PH, Chen JH, *et al.* Effect of Kidney Dysfunction on Cerebral Cortical Thinning in Elderly Population. *Sci Rep* 2017;7:2337. 1 <https://doi.org/10.1038/s41598-017-02537-y>
43. Chao CT, Lai HJ, Tsai HB, Yang SY, Huang JW. Frail phenotype is associated with distinct quantitative electroencephalographic findings

- among end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Geriatr* 2017;17:277. <https://doi.org/10.1186/s12877-017-0673-3>
44. Chiu YL, Tsai HH, Lai YJ, Tseng HY, Wu YW, Peng YS, *et al.* Cognitive impairment in patients with end-stage renal disease: Accelerated brain aging? *J Formos Med Assoc* 2019;118:867-75. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2019.01.011>
45. Vinothkumar G, Krishnakumar S, Sureshkumar, Shivashekar G, Sreedhar S, Preethikrishnan, *et al.* Therapeutic impact of rHuEPO on abnormal platelet APP, BACE 1, presenilin 1, ADAM 10 and A β expressions in chronic kidney disease patients with cognitive dysfunction like Alzheimer's disease: A pilot study. *Biomed Pharmacother* 2018;104:211-22. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.028>
46. Vinothkumar G, Krishnakumar S, Riya, Venkataraman P. Correlation between abnormal GSK3 β , β Amyloid, total Tau, p-Tau 181 levels and neuropsychological assessment total scores in CKD patients with cognitive dysfunction: Impact of rHuEPO therapy. *J Clin Neurosci* 2019;69:38-42. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.08.073>
47. Yeh YC, Huang MF, Hwang SJ, Tsai JC, Liu TL, Hsiao SM, *et al.* Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middle-aged and older adults with chronic kidney disease. *Inter J Geriatr Psychiatr* 2015;31:723-30. <https://doi.org/10.1002/gps.4383>
48. Kittikulnam P, Sheshadri A, Johansen KL. Consequences of CKD on Functioning. *Sem Nephrol* 2016;36:305-18. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2016.05.007>
49. Zammit AR, Katz MJ, Bitzer M, Lipton RB. Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults With Chronic Kidney Disease: A Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2016;30:357-66. doi.org/10.1097/WAD.0000000000000178
50. Jasinski MJ, Lumley MA, Soman S, Yee J, Ketterer MW. Indicators of Cognitive Impairment From a Medical Record Review: Correlations With Early (30-d) Readmissions Among Hospitalized Patients in a Nephrology Unit. *Psychosomatics* 2017;58:173-9. <https://doi.org/10.1016/j.psych.2016.10.005>
51. Torres RV, Elias MF, Seliger S, Davey A, Robbins MA. Risk for cognitive impairment across 22 measures of cognitive ability in early-stage chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transpl* 2016;32:299-306. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfw005>
52. Bronas UG, Puzantian H, Hannan M. Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: Vascular Milieu and the Potential Therapeutic Role of Exercise. *BioMed Res Inter* 2017;ID2726369. <https://doi.org/10.1155/2017/2726369>
53. Freedman BI, Sink KM, Hugenschmidt CE, Hughes TM, Williamson JD, Whitlow CT, *et al.* Associations of Early Kidney Disease With Brain Magnetic Resonance Imaging and Cognitive Function in African Americans With Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Kid Dis* 2017;70:627-37. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2017.05.006>

54. Materson BJ, Garcia-Estrada M, Degraff SB, Preston RA. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage. *J Am Soc Hypert* 2017;11:704-8. <https://doi.org/10.1016/j.jash.2017.09.005>
55. Burns CM, Knopman DS, Tupper DE, Davey CS, Slinin YM, Lakshminarayan K, *et al.* Prevalence and Risk of Severe Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:393-9. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx241>
56. Harhay MN, Xie D, Zhang X, Hsu C, Vittinghoff E, Go AS, *et al.* Cognitive Impairment in Non-Dialysis-Dependent CKD and the Transition to Dialysis: Findings From the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. *Am J Kid Dis* 2018;72:499-508. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2018.02.361>
57. Coppolino G, Bolignano D, Gareri P, Ruberto C, Andreucci M, Ruotolo G, *et al.* Kidney function and cognitive decline in frail elderly: two faces of the same coin? *Inter Urol Nephrol* 2018;50:1505-10. <https://doi.org/10.1007/s11255-018-1900-3>
58. Guenzani D, Buoli M, Carnevali GS, Serati M, Messa P, Vettoretti S. Is there an association between severity of illness and psychiatric symptoms in patients with chronic renal failure? *Psychol Health Med* 2018;23:970-9. <https://doi.org/10.1080/13548506.2018.1426868>
59. Lizio R, Babiloni C, Del Percio C, Losurdo A, Vernò L, De Tommaso M, *et al.* Different Abnormalities of Cortical Neural Synchronization Mechanisms in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Chronic Kidney Diseases: An EEG Study. *J Alzheimers Dis* 2018;65:897-915. <https://doi.org/10.3233/JAD-180245>
60. Kallenberg MH, Kleinvelde HA, Dekker FW, van Munster BC, Rabelink TJ, van Buren M, *et al.* Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD - A Systematic Review. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1624-39. <https://doi.org/10.2215/cjn.13611215>
61. Berkhout-Byrne N, Kallenberg MH, Gaasbeek A, Rabelink TJ, Hammer S, van Buchem MA, *et al.* The cognitive decline in older patients with end stage renal disease (COPE) study - rationale and design. *Curr Med Res Op* 2017;33:2057-64. <https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1341404>
62. Gronewold J, Todica O, Seidel UK, Volsek M, Kribben A, Bruck H, *et al.* Cognitive Performance Is Highly Stable over a 2-Year-Follow-Up in Chronic Kidney Disease Patients in a Dedicated Medical Environment. *PLoS One* 2017;11:e0166530. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0166530>
63. König M, Gollasch M, Spira D, Buchmann N, Hopfenmüller W, Steinhagen-Thiessen E, *et al.* Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease and Geriatric Outcomes: Analysis of Cross-Sectional Data from the Berlin Aging Study II. *Gerontology* 2017;64:118-26. <https://doi.org/10.1159/000484140>
64. Puy L, Bugnicourt JM, Liabeuf S, Desjardins L, Roussel M, Diouf M, *et al.* Cognitive Impairments and Dysexecutive Behavioral Disorders in

- Chronic Kidney Disease. *J Neuropsychiatr Clin Neurosci* 2018;30:310-7. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.18030047>
- 65.Karasavvidou D, Kalaitzidis R, Elisaf M. Arterial damage and cognitive impairment in patients with chronic kidney disease. *J Clin Hyperten* 2018;20:1643. <https://doi.org/10.1111/jch.13402>
- 66.Paraizo MA, Almeida ALM, Pires LA, Abrita RSA, Crivellari MHT, Pereira BS, *et al.* Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. *J Bras Nefrol* 2016;38:31-41. <https://doi.org/10.5935/0101-2800.20160006>
- 67.Passos VMA, Ladeira RM, Souza CCV, Santos IS, Barreto SM. First stages chronic kidney disease have mild effects on cognitive performance. Results of a 15,105 Brazilian adult baseline cohort. *Braz J Nephrol* 2018;40:18-25. <https://doi.org/10.1590/1678-4685-jbn-3889>
- 68.Franco AO, Starosta RT, Roriz-Cruz M. The specific impact of uremic toxins upon cognitive domains: a review. *Braz J Nephrol* 2018;41:103-11. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0033>
- 69.Amatneeks TM, Hamdan AC. Sensitivity and specificity of the Brazilian version of the Montreal Cognitive Assessment – Basic (MoCA-B) in chronic kidney disease. *Trends Psychiatr Psychother* 2019;41:327-33. doi.org/10.1590/2237-6089-2018-0085
- 70.Chaiben VBO, Silveira TB, Guedes MH, Fernandes JPA, Ferreira JHF, Beltrão J, *et al.* Cognition and renal function: findings from a Brazilian population. *Braz J Nephrol* 2019;41:200-7. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0067>
- 71.Foster R, Walker S, Brar R, Hiebert B, Komenda P, Rigatto C, *et al.* Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease: The Canadian Frailty Observation and Interventions Trial. *Am J Nephrol* 2016;44:473-80. <https://doi.org/10.1159/000450837>
- 72.Assayag E, Eldor R, Korczyn AD, Kliper E, Shenhar-Tsarfaty S, Tene O, *et al.* Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Renal Function Are Associated With Brain Alterations and Poststroke Cognitive Decline. *Stroke* 2017;48:2368-74. <https://doi.org/10.1161/strokeaha.117.017709>
- 73.Szerlip HM, Edwards ML, Williams BJ, Johnson LA, Vintimilla RM, O'Bryant SE. Association Between Cognitive Impairment and Chronic Kidney Disease in Mexican Americans. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2023-8. <https://doi.org/10.1111/jgs.13665>
- 74.Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98. [https://doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](https://doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6)
- 75.Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci AR, Juliano Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiar* 1994;52:1-7. <https://doi.org/10.1590/S0004-282X1994000100001>
- 76.Teng EL, Chui HC. The Modified Mini-Mental State (3MS) Examination. *J Clin Psychiatr* 1987;48:314-8.

77. Teng EL, Chui HC, Gong A. Comparisons between the Mini-Mental State Exam (MMSE) and its modified version - the 3MS test. *In*: Hasegawa K, Homma A (Ed.). *Psychogeriatrics: biomedical and social advances*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1990, p.189-92.
78. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, *et al*. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *J Am Geriatric Soc* 2005;53:695-9. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>
79. European Commission, Directorate General Research and Innovation. *Functional Magnetic Resonance Imaging - Understanding the technique and addressing its ethical concerns with a future perspective*. (Acessado em 10/10/2020). 2013. Disponível em: https://www.researchgate.net/publication/303820836_Functional_Magnetic_Resonance_Imaging_Understanding_the_technique_and_addressing_its_ethical_concerns_with_a_future_perspective [http://www.researchgate.net/publication/303820836_Functional_Magnetic_Resonance_Imaging_Understanding_the_technique_and_addressing_its_ethical_concerns_with_a_future_perspective](https://www.researchgate.net/publication/303820836_Functional_Magnetic_Resonance_Imaging_Understanding_the_technique_and_addressing_its_ethical_concerns_with_a_future_perspective)
80. Sakamoto SC. Estudo da variabilidade do efeito BOLD em ressonância magnética funcional em sistema de 3 teslas (Tese). São Paulo: Universidade de São Paulo, 2016. <https://doi.org/10.11606/T.5.2017.tde-03052017-144019>
81. Moodalbal DG, Reiser KA, Detre JA, Schultz RT, Herrington JD, Davatzikos C, *et al*. Systematic Review of Structural and Functional Neuroimaging Findings in Children and Adults with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:1429-48. <https://doi.org/10.2215/CJN.11601112>
82. Tryc AB, Alwan G, Bokemeyer M, Goldbecker A, Hecker H, Haubitz M, *et al*. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Nephrol Dia Transplant* 2011;26:2635-41. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfq729>

APÊNDICE B – Artigo em avaliação - Braz J Nephrol (2021-0194)

Brazilian Journal of Nephrology



Avaliação transversal do comprometimento cognitivo leve em doença renal crônica pré-dialítica e associação com inflamação e alterações na ressonância magnética: o que os olhos não vêem

Journal:	<i>Brazilian Journal of Nephrology</i>
Manuscript ID:	IBN-2021-0194
Manuscript Type:	Original Articles
Date Submitted by the Author:	16-Aug-2021
Complete List of Authors:	Pires, Leopoldo; Federal University of Juiz de Fora Almeida, Ana Laura; Federal University of Juiz de Fora Paralizo, Marilise; Federal University of Juiz de Fora Correa, José Otávio; Federal University of Juiz de Fora Dias, Débora; Federal University of Juiz de Fora Fernandes, Neimer; Universidade Federal de Juiz de Fora Ezequiel, Danielle; Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora Paula, Rogerio; Universidade Federal de Juiz de Fora, Clínica Médica Fernandes, Natália Maria; Universidade Federal de Juiz de Fora
Keywords - Please find your keywords from the following lists: http://decs.bvs.br/ and http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh::	Mild Cognitive Impairment, Chronic Kidney Disease, Inflammation, Magnetic Resonance Imaging

SCHOLARONE[®]
Manuscripts

<https://mc04.manuscriptcentral.com/jbn-scielo>

Avaliação transversal do comprometimento cognitivo leve em doença renal crônica pré-dialítica e associação com inflamação e alterações na ressonância magnética: o que os olhos não vêm

Cross-sectional assessment of mild cognitive impairment in pre-dialysis chronic kidney disease and association with inflammation and magnetic resonance changes: what the eyes don't see

Titulo curto: Comprometimento cognitivo leve na doença renal crônica

Short title: Mild cognitive impairment in chronic kidney disease

Leopoldo Antônio Pires¹ (ID ORCID: 0000-0002-8636-3931)

Ana Laura Maciel de Almeida² (ID ORCID: 0000-0001-8842-9896)

Marilise de Andrade Paraizo³ (ID ORCID: 0000-0002-5965-9585)

José Otávio do Amaral Corrêa⁴ (ID ORCID: 0000-0003-2231-1160)

Débora dos Santos Dias⁵ (ID ORCID: 0000-0003-3917-2291)

Neimar da Silva Fernandes⁶ (ID ORCID: 0000-0002-1198-6827)

Danielle Guedes Andrade Ezequiel⁷ (ID ORCID: 0000-0002-2120-2838)

Rogério Baumgratz de Paula⁸ (ID ORCID: 0000-0002-7778-2907)

Natália Maria da Silva Fernandes⁹ (ID ORCID: 0000-0001-8728-7937)

Afiliação dos autores

¹ Médico Neurologista; Mestre, Professor Adjunto IV Faculdade de Medicina, Serviço Neurologia HU – UFJF/EBSERH; Participante da Plataforma Nefro-Cog; Doutorando em Saúde – UFJF, Juiz de Fora-MG, Brasil.

² Médica Neurologista; Neuropsicóloga; Professora Doutora de Clínica Médica, Faculdade de Medicina Serviço Neurologia HU – UFJF/EBSERH; Participante da Plataforma Nefro-Cog – Juiz de Fora-MG, Brasil

³ Médica participante da plataforma Nefro-Cog e Mestre – Juiz de Fora-MG, Brasil

⁴ Médico Patologista; Professor Doutor Faculdade de Farmácia e Bioquímica da UFJF – Juiz de Fora-MG, Brasil.

⁵ Farmacêutica; Mestre, Departamento de Farmácia e Bioquímica HU/EBSERH – Juiz de Fora-MG, Brasil.

⁶ Matemático e Estatístico; Doutorando em Saúde – UFJF, Juiz de Fora-MG, Brasil.

⁷ Médica endocrinologista; Professora Doutora Faculdade de Medicina, Serviço de Endocrinologia UFJF – Juiz de Fora-MG, Brasil.

⁸ Médico Nefrologista; Professor Doutor Faculdade de Medicina, Serviço de Nefrologia UFJF; Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN) e Núcleo Interdisciplinar de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN) da UFJF – Juiz de Fora-MG, Brasil.

⁹ Médica Nefrologista; Professora Doutora, Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, Serviço de Nefrologia da Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora-MG, Brasil. Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (IMEPEN) e Núcleo Interdisciplinar de Ensino e Pesquisa em Nefrologia (NIEPEN) da Universidade Federal de Juiz de Fora.

Autor correspondente

Natália Maria da Silva Fernandes

Rua Jamil Altaf, 132 – Vale do Ipê – Juiz de Fora-MG, Brasil

CEP- 36.035-380

E-mail: nataliafernandes02@gmail.com

Este estudo faz parte da Tese de doutorado do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Universidade Federal de Juiz de Fora; Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Declaração de Conflito de Interesse:

Os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

Contribuição dos autores:

Leopoldo Antônio Pires: Concepção, desenho e interpretação dos dados; redação do artigo, revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

Ana Laura Maciel de Almeida: Aplicação e avaliação dos instrumentos da pesquisa; interpretação dos dados; revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

Marilise de Andrade Paraízo: Aplicação e avaliação dos instrumentos da pesquisa; interpretação dos dados; revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

José Otávio do Amaral Corrêa: Revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

Débora dos Santos Dias: Revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

Neimar da Silva Fernandes: Análise estatística e interpretação dos dados.

Danielle Guedes Andrade Ezequiel: Revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

Rogério Baumgratz de Paula: Revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

Natália Maria da Silva Fernandes: Concepção, desenho e interpretação dos dados; redação do artigo, revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

RESUMO

Introdução: O comprometimento cognitivo leve (CCL) é prevalente e subdiagnosticado na doença renal crônica (DRC), condição com a qual compartilha fatores fisiopatológicos como a inflamação crônica. **Objetivo:** Avaliar a associação do CCL na DRC estágios 1 a 5, com marcadores inflamatórios e alterações de exames de imagem por ressonância magnética (RM). **Pacientes e Método:** Estudo transversal em pacientes adultos, com DRC pré-dialítica. CCL foi avaliado pelo Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), pela equação do CKD-EPI. Dados sociodemográficos e clínicos foram coletados nos prontuários médicos. Dosadas citocinas IL-4, IL-6, IL-17, o TNF- α e PCR-us. A RM do encéfalo foi realizada em aparelho de 1,5 Tesla, sem contraste. Realizada análise descritiva seguida por comparação de pontuações do MoCA anormais versus normais entre todas as variáveis estudadas. A regressão linear foi realizada usando MoCA como uma variável dependente, ajustada para fatores de confusão. **Resultados:** De 111 pacientes convidados, oitenta completaram a avaliação neuropsicológica e 56 realizaram RM, tendo sido incluídos no estudo. A média de idade foi de $56,3 \pm 8,3$ anos e 51,8% (n = 29) apresentavam MoCA alterado. Quando comparado ao grupo MoCA normal, o grupo MoCA alterado, apresentou níveis mais elevados de IL-6 e IL-17. Não houve correlação entre MoCA alterado com TFGe nem com anormalidades na RM. Nos modelos ajustados, a IL-6 foi preditor independente do MoCA alterado. **Conclusão:** O CCL avaliado pelo MoCA foi prevalente em pacientes com DRC pré-dialítica, associou-se com inflamação e não apresentou correlação com alterações da RM.

Palavras-chave: Comprometimento Cognitivo Leve; Doença Renal Crônica; Inflamação; Imagem por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Introduction: Mild cognitive impairment (MCI) is a prevalent and underdiagnosed condition in chronic kidney disease (CKD), a condition with which it shares pathophysiological factors such as chronic inflammation. **Objective:** To evaluate the association of MCI in CKD stages 1-5 using inflammatory markers and changes by magnetic resonance imaging (MRI). **Patients and Method:** Cross-sectional study in adult patients with pre-dialysis CKD. MCI was assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the CKD-EPI equation. Sociodemographic and clinical data were captured from medical records. IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α cytokines and us-CRP were measured. Descriptive analysis was performed followed by comparison of abnormal versus normal MoCA scores among all variables studied. Linear regression was performed using MoCA as dependent variable, adjusted for confounding factors. **Results:** Of 111 invited patients, eighty completed the neuropsychological assessment and 56 underwent MRI, and were included in the study. Mean age was 56.3 ± 8.3 years and 51.8% ($n = 29$) had altered MoCA. When compared to the group had higher levels of IL-6 and IL-17. In the adjusted models, IL-6 was an independent predictor of altered MoCA. **Conclusão:** MCI assessed by MoCA was prevalent in patients with pre-dialysis CKD, it was associated with inflammation and showed no correlation with MRI changes.

Keywords: Mild Cognitive Impairment; Chronic Kidney Disease; Inflammation; Magnetic Resonance Imaging.

INTRODUÇÃO

Uma das conquistas da humanidade foi a melhora no diagnóstico e tratamento de doenças maternoinfantis e infectocontagiosas, reduzindo, de forma acentuada, a taxa de morbimortalidade. Esse fenômeno acarretou o predomínio de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), destacando-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM), cenário propício para o aumento da prevalência das doenças cardiovasculares (DCV), da doença renal crônica (DRC) e das síndromes demenciais¹.

A prevalência da DRC tem aumentado de modo significativo, sendo estimada em cerca de 11% da população mundial². Fenômeno semelhante ocorre com o comprometimento cognitivo (CC) e com as demências, particularmente em países de baixa e média renda, nos quais o CC associa-se ao envelhecimento populacional, baixo nível socioeconômico e educacional e maior frequência de fatores de risco potencialmente modificáveis como HAS, sedentarismo, uso abusivo de álcool, etc^{3,4}.

Na América Latina, as demências constituem um problema crescente, resultado dos altos índices de analfabetismo e da transição demográfica observada nesse continente⁵. Entre as demências, a doença de Alzheimer perfaz cerca de dois terços dos casos, seguida da demência vascular, demência mista, demência por corpúsculos de Lewy e degeneração frontotemporal^{6,7}. Via de regra, para avaliação do CC, utilizam-se protocolos específicos. Nestes, os instrumentos de rastreio cognitivo mais citados são o Mini Exame do Estado Mental (MEEM)⁸ e o *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA)⁹, associados à avaliação de atividades funcionais, habitualmente feita por meio do questionário de atividades funcionais de Pfeffer et al.¹⁰, além de exames laboratoriais como o pesquisa de doenças venéreas (VDRL), dosagem da Vitamina B12, de hormônios tireoidianos e a sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A esses, se

associa a realização de exames de neuroimagem, representados pela tomografia computadorizada (TC) de crânio e/ou ressonância magnética (RM) do encéfalo, visando a exclusão de causas reversíveis de CC¹¹.

Nos últimos anos, a associação de DRC nas fases avançadas a quadros demenciais tem sido relatada por diferentes autores¹²⁻¹⁴. Precedendo o diagnóstico da demência, ocorre o CC inicialmente leve e progressivo, frequentemente não diagnosticado. O comprometimento cognitivo leve (CCL), descrito por Petersen et al.¹⁵, é definido como alteração cognitiva sem repercussões funcionais, sendo uma condição intermediária entre a normalidade e a demência. A partir de então, ocorreram vários relatos de CC em diferentes estágios da DRC, atingindo até dois terços dessa população. Etiologicamente, o CCL é atribuído a fatores como toxinas urêmicas, inflamação, estresse oxidativo entre outros^{16,17,22}. Esses fatores determinam disfunção endotelial e, posteriormente, lesões vasculares identificáveis por meio da RM do encéfalo e caracterizadas por hiperintensidades na substância branca, infartos cerebrais subclínicos ou atrofia cortical^{18,19}. Portanto, em casos iniciais de CC na DRC, essas alterações, de natureza funcional, não são passíveis de identificação pela RM, dificultando o diagnóstico precoce.

É sabido que o CC impacta no tratamento da DRC, por interferir na compreensão das orientações dos profissionais de saúde, reduzir a adesão às orientações dietéticas e ao tratamento farmacológico nessa população. Dessa forma, é imprescindível o diagnóstico do CCL o mais precoce possível^{17,19,20}. A hipótese é que na DRC as alterações cognitivas são inicialmente de natureza funcional e, por conseguinte, não identificáveis pela RM. Frente ao exposto, este estudo centra-se em avaliar o CCL detectado por meio do MoCA, marcadores inflamatórios e alterações na RM do encéfalo, em pacientes com DRC sob tratamento conservador.

PACIENTES E MÉTODO

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob protocolo nº. 183.387.

Trata-se de um estudo transversal, de uma base de dados criada para análise cognitiva de pacientes com DRC pré-dialítica, denominada NEFROCOG. Para esta base, foram convidados pacientes agendados para consultas clínicas no ambulatório do Centro Hipertensão Minas de Juiz de Fora-MG (CHM-JF), no período de março 2013 a dezembro de 2014. Os pacientes foram contactados por telefone e agendados para a avaliação neuropsicológica individual, em dia diferente daquele da consulta clínica.

Foi utilizada amostra por conveniência, composta por 111 pacientes atendidos pelo CHM-JF de atenção secundária em HAS, DM e DRC. Desses, 14 foram utilizados em um projeto piloto, realizado para calibração da aplicação dos testes. Como critérios de inclusão definiram-se: pacientes com DRC nas categorias 1 a 5 em tratamento conservador (não dialítico); idade ≥ 21 e ≤ 65 anos, e; concordância em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Foram excluídos pacientes com história prévia de acidente vascular cerebral (AVC); doenças infecciosas ou degenerativas do Sistema Nervoso Central (SNC); presença de delírium e/ou distúrbios psicóticos; história prévia de traumatismo crânioencefálico; distúrbios visuais e auditivos que impedissem a realização dos testes; diagnóstico para o HIV e/ou de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS), e; contraindicação ou intolerância à realização de RM.

As variáveis sociodemográficas e clínicas analisadas foram coletadas do prontuário dos pacientes ou investigadas junto ao mesmos. Avaliaram-se: idade, lateralidade, nível de escolaridade (< 4 anos ou > 4 anos), sexo, cor, estado civil e renda

familiar. As variáveis clínicas incluíram: HAS, DM, DCV, hipotireoidismo, depressão, tabagismo, etilismo, sedentarismo, categoria da DRC e uso de medicamentos, a saber: opiáceos, anti-parkinsonianos, hipnóticos, antiepilépticos, benzodiazepínicos, antidepressivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores, diuréticos, estatinas, fibrato, vitamina D, antidiabéticos orais, insulina, eritropoetina, ferro, levotiroxina, nitratos e aspirina.

Para as variáveis laboratoriais foram coletadas amostras de sangue obtidas por punção venosa com o paciente em jejum de 12 horas, no mesmo período da avaliação clínica. Foram avaliadas: hemoglobina, ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, hemoglobina glicada, cálcio, fósforo, magnésio, alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase (ALT/AST), colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicérides, albumina, ácido úrico, ferritina, índice de saturação de transferrina (IST), paratormônio (PTH), hormônio tireostimulante (TSH), Vitamina B12, ácido fólico, vitamina D3, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), VDRL, anticorpos treponêmicos fluorescente (FTA-ABS), antígeno de superfície da Hepatite B (HBsAg R), anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B (Anti-HBs), anticorpo contra o antígeno de superfície da Hepatite B (anti-HCV R), taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e proteinúria.

Também, foram avaliados marcadores inflamatórios representados pelas interleucinas (IL) IL-4, IL-6 e IL-17 e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Para tanto foram coletadas amostras de 10 mL de sangue em tubos sem anticoagulante. Os tubos foram centrifugados a 3500 rpm e os soros coletados congelados em freezer a -86°C. As dosagens desses marcadores foram realizadas pela técnica *Enzyme Linked*

Immuno Sorbent Assay (ELISA). As amostras foram quantificadas por comparação com as curvas padrões recombinantes (concentrações dos anticorpos e recombinantes de acordo com recomendações do fabricante, PeProtech Inc, New Jersey).

Avaliação e Instrumentos de Pesquisa

Duas profissionais médicas (sendo 1 especialista em neurologia e em psicologia) realizaram as avaliações, conduzidas em ambiente silencioso, em sessão única de aproximadamente 1 hora.

Foram feitas anamnese estruturada, aplicação de questionários clínico de depressão para diagnóstico diferencial de CC e transtorno do humor. Os testes foram aplicados na mesma sequência para todos os pacientes e corrigidos somente pela examinadora neurologista/psicóloga. Foram utilizados os testes *Mini International Neuropsychiatric Interview/Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus* (M.I.N.I./M.I.N.I.-PLUS)²¹ para diagnóstico de depressão e o MoCA, na versão brasileira²² para diagnóstico de CC, ambos aplicados aos pacientes. Para interpretação do MoCA, o ponto de corte adotado para população brasileira (≤ 25 pontos) foi reduzido para ≤ 24 pontos como estratégia de ajuste à escolaridade da amostra. A escolha do MoCA se deveu à boa sensibilidade do teste para detecção de CCL quando comparado ao MEEM¹⁷.

Também, foi utilizado o questionário de Pfeffer et al.¹⁰ para avaliação da funcionalidade do paciente. Este teste foi aplicado ao acompanhante de modo simultâneo à avaliação do paciente ou via telefone.

Os questionários e testes, funções e domínios avaliados, bem como o ponto de corte utilizado para sua correção estão contemplados no Quadro 1. O desfecho foi o CC avaliado pelo MoCA.

Avaliação por Imagem por Ressonância Magnética do Encéfalo

As imagens de RM do encéfalo foram realizadas em Aparelho Siemens/Avanto de alto campo (1,5 Tesla), sem a utilização de contraste paramagnético. Para a realização, foi utilizado protocolo específico recomendado para estudo de alterações cognitivas e demências²³. Foram utilizadas três escalas visuais para avaliação das imagens obtidas por RM – Fazekas²⁴, MTA²⁵ e ACG²⁶ (Quadro 2). A análise das imagens foi feita por neurorradiologistas cegados.

Análise Estatística

Foi realizada uma análise descritiva dos dados com média, desvio-padrão, mediana ou porcentagem conforme a característica da variável. A normalidade foi avaliada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnoff*. Realizou-se uma comparação entre os pacientes que apresentavam MoCA normal vs alterado entre as variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais, inflamatórias e imagens, utilizando-se os testes do Qui-Quadrado e/ou t de *Student* para dados independentes, e o teste de *Mann-Whitney* para comparar medianas. As correlações entre MoCA e TFGe com todas as variáveis foram realizadas pelo teste de correlação de *Pearson* ou *Spearman*. Finalmente foi realizada uma regressão linear, tendo como variável dependente o MoCA e variáveis confundidoras a idade, o sexo e TFGe. Para cada modelo utilizou-se um marcador inflamatório como variável confundidora associada, pois houve muita colinearidade entre

as mesmas, impedindo que fossem colocadas em um modelo único. Utilizou-se o *software* SPSS 17.0, Chicago, Illinois®.

RESULTADOS

Foram convidados 111 pacientes para participarem do estudo, 13 pacientes recusaram e quatro agendaram, mas não compareceram as avaliações, 94 assinaram o TCLE e foram submetidos às avaliações. Destes, 14 compuseram o estudo piloto, restando oitenta avaliações completas. Posteriormente à aplicação dos critérios de inclusão, oito pacientes foram excluídos e 16 recusaram a realização da RM do encéfalo, perfazendo uma amostra final de 56 pacientes (Figura 1).

Para a apresentação dos resultados, os pacientes foram distribuídos em dois grupos: MoCA normal (≥ 24 pontos) e MoCA alterado (< 24 pontos).

Em relação aos parâmetros sociodemográficos, observou-se tendência a alteração do MoCA em pacientes com maior idade ($58,2 \pm 6,9$ vs $54,2 \pm 9,2$ anos; $p = 0,06$), bem como em pacientes com escolaridade < 4 anos quando comparados com aqueles > 4 anos ($p = 0,04$). Quanto à presença de comorbidades, pacientes com DM apresentaram tendência a terem MoCA alterado ($65,5\%$ vs $38,5\%$, $p = 0,06$). Nas demais comorbidades, bem como nas diferentes categorias de DRC, não foram observadas alterações significantes (Tabela 1).

Quanto ao uso de medicamentos foram encontradas alterações significantes em pacientes em uso de diuréticos ($92,3$ vs $68,2$; $p = 0,04$), em uso de antidiabéticos orais ($73,1$ vs $31,8$; $p = 0,008$) e de AAS ($75,9$ vs $34,6$; $p = 0,002$). Não foram encontrados valores estatisticamente significantes nos demais medicamentos (Tabela 1).

Na avaliação laboratorial, observou-se sódio plasmático (138,0 vs 139,6 mEq/L; $p = 0,06$) e ferritina (105,0 vs 157,7; $p = 0,06$) ligeiramente superiores no grupo de pacientes com MoCA alterado. Contudo, esses dados não apresentaram significância estatística nem relevância clínica. O mesmo foi observado em relação aos triglicérides, que foram inferiores no grupo com MoCA alterado (148,5 vs 222,9 mg/dL; $p = 0,06$). Importante ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa nos demais exames, incluindo a TFGe (Tabela 2 e Figura 2). Além disso, não foi observada associação entre TFGe e variáveis inflamatórias (Figura 3).

O estudo de neuroimagem foi realizado por RM, padrão-ouro para avaliação de lesões da substância branca por detectar microangiopatias ou leucoaraiose, marcadores de CC de natureza vascular. Essas lesões, avaliadas pela escala de Fazekas,²⁴ apresentaram pontuação “0” em 17,1% dos casos e pontuação “1” em 60,7%, ou seja, alterações ausentes ou leves na substância branca, não justificando, portanto, a presença de CC de natureza vascular. Em apenas 19,6% foi constatada microangiopatia moderada ou Fazekas 2. Contudo, por se tratar de pacientes em sua maioria hipertensos, a HAS *per se* justificaria a presença destas alterações.

Na escala MTA²⁵, utilizada para avaliar alterações mesiais dos lobos temporais, alterações essas correlacionadas a Doença de Alzheimer, não foram detectadas alterações (MTA 0) em 81,8% dos casos e, em 16,4% foram descritas alterações discretas ou leves. Assim, à semelhança da escala anterior, não se detectou alterações relacionadas a doença de Alzheimer por meio da escala MTA.

Na terceira escala utilizada, a ACG²⁶, o mesmo comportamento foi observado. Em 98,2% dos casos, a atrofia cortical variou entre “0” (74,5%) e “1” (23,6%), ou seja, não se observou atrofia na maioria dos casos e, quando presente esta era de grau discreto. Em

apenas 1,8% foi detectada atrofia cortical acentuada. Portanto, não foram observadas alterações de imagem estatisticamente significantes nos grupos MoCA normal e MoCA alterado (Tabela 3).

Conforme por ser visto na Tabela 4 e Figura 4, observou-se importantes diferenças entre os níveis das IL-6, IL-17 e TNF- α entre pacientes com MoCA alterado comparados com o normal.

Nos modelos de análise de regressão linear (Tabela 5) utilizando o MoCA como variável dependente e numérica contínua, ajustou-se todos os modelos para idade, sexo e TFGe. As variáveis IL-4, IL-6, IL-17 e TNF- α não foram colocadas em um mesmo modelo por apresentar elevada colinearidade, portanto, cada modelo foi ajustado para cada uma destas variáveis isoladamente. O modelo não foi ajustado para a variável DM por ser uma população que apresenta comportamento diverso.

No modelo 1, ajustado para a IL-17, observou-se que o sexo masculino e a IL-17 se associaram de forma independente com o MoCA, sendo que o sexo masculino se associou de forma positiva e a IL-17 de forma negativa. No modelo 2, ajustado para a IL-4, não foi observada associação com o MoCA. O modelo 3, ajustado para a IL-6 mostrou que apenas esse marcador inflamatório foi preditor independente do MoCA alterado. O último modelo, ajustado para o TNF- α , não apresentou associação.

DISCUSSÃO

A hipótese de que na DRC, as alterações cognitivas são inicialmente de natureza funcional e, por conseguinte, não identificáveis pela RM foi aceita, pois observou-se que o CC avaliado pelo MoCA foi prevalente nos pacientes com DRC pré-dialítica e associou-

se com marcadores inflamatórios, não ocorrendo o mesmo em relação à TFGe e achados de RM.

A amostra foi constituída por pacientes com média de idade menor ($56,3 \pm 8,3$ anos) do que aquela observada na população habitual do ambulatório de DRC pré-dialítica ($66,2 \pm 13,4$ anos) do CHM-JF²⁷. Neste estudo a população apresentou, como critério de não inclusão, ter idade > 65 anos, tendo em vista que o aumento da incidência e prevalência das doenças vasculares e degenerativas ocorrem a partir desta faixa etária. Esta conduta reduziu substancialmente o viés da idade na amostra deste estudo. Por outro lado, é conhecida a ação das doenças relatadas como causa de envelhecimento vascular e aterosclerose precoce nestes indivíduos^{18,28}.

Com relação à escolaridade, o MoCA foi menor naqueles com escolaridade < 4 anos quando comparado com aqueles > 4 anos. A amostra comparada à Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD) 2019, revelou maior percentual de indivíduos COM mais de 4 anos de estudo (89,1% vs 32,2%)²⁹. Na literatura encontrou-se evidências que correlacionam o MoCA com a escolaridade, sendo significativamente mais elevado em indivíduos com alta escolaridade, resultando, desta forma, o ponto de corte, de 26, utilizado no estudo original, contrastando com outros estudos validados nos demais países que utilizaram variados pontos de corte. Quanto maior a escolaridade maior a reserva cognitiva e melhor o desempenho nos testes, atuando assim, como fator protetor para demências³⁰. Neste estudo, adotou-se o ponto de corte de 24, por já ter sido sugerido em estudos anteriores na população brasileira^{22,31} e em pacientes com DRC e em estudo na população brasileira³².

Quanto às comorbidades relacionados à DRC, encontrou-se alterações significativas em pacientes com DM, população sabidamente com maior risco vascular.

Estudo de Freedman et al.³³ utilizando dados secundários, avaliou a relação de cognição e DM com achado de RM, observou pior performance no MEEM associado à diminuição de substância cinzenta com maior relação albumina/creatinina e da redução de TFGe. Nos dados do atual estudo, não foram observadas associação de proteinúria ou de TFGe com o CC avaliado pelo MoCA.

Em relação ao uso de medicamentos, foram encontradas alterações significativas nos pacientes em uso de antidiabéticos orais, os quais, conforme discutido anteriormente, apresentam pior performance cognitiva. Outra classe terapêutica associada ao pior desempenho cognitivo foram os diuréticos. Este fato de estar associado ao maior uso dessa classe terapêutica em pacientes em categorias mais avançadas da DRC, e a provável associação da DRC com outras comorbidades. Uma revisão sistemática³⁴ abordando o uso de anti-hipertensivos e cognição em idosos, apesar de ressaltar a heterogeneidade dos estudos, evidenciou associação entre o uso de BRA e melhora da memória episódica, enquanto diuréticos e outros anti-hipertensivos não apresentaram quaisquer associações³⁴. O mesmo ocorreu com o uso de ácido acetilsalicílico, associado a maior prevalência de DCV e, por essa razão, acredita-se estar associado a pior performance do MoCA.

EM relação aos achados laboratoriais, é fato conhecido a relação do CC com a anemia na DRC. A queda da ferritina observada está relacionada com piora da funcionalidade, pontuação mais baixa no MoCA na memória verbal e de trabalho e na atenção³⁵. Como neste estudo valores mais elevados da ferritina se associaram a melhor performance do MoCA, não parece que este aumento esteja associado à inflamação, mas sim, à reserva de ferro. No presente estudo, pode-se especular que a presença de hipertrigliceridemia possa estar relacionada à DRC, condição na qual são observadas

prevalências de dislipidemia em até 75,7% dos casos e de hipertrigliceridemia em até 50%³⁶.

Alguns estudos^{20,37,38} demonstraram correlação entre comprometimento da função renal e CC, porém, a maioria destes estudos foram realizados em populações acima de 65 anos, nas quais a DRC associa-se ao processo de envelhecimento. Na literatura tem sido referido que o CC, incluindo demência, ocorre em 16 a 38% dos pacientes em estágio terminal da DRC³⁸. No estudo de coorte REGARDS³⁷ com 23.405 pacientes, com média de 64,9 anos, foi observado que nos casos de TFGe < 60 mL/minuto, a redução de 10 mL na TFGe aumentou em 11% a prevalência de declínio cognitivo. Outra coorte prospectiva³⁸ mostrou correlação entre piora da função renal e CC em população multirracial, com TFGe < 90 mL e seguimento por 2,8 anos, e concluiu que a DRC esteve linearmente associada com declínio cognitivo nesta população, ajustado para múltiplos fatores de risco, mesmo em pacientes com função renal levemente reduzida³⁸. Por outro lado, no estudo CRIC³⁹ em pacientes com DRC leve a moderada, mais jovens ($57,7 \pm 11,0$ anos), com TFGe média de $45,0 \pm 16,9$ mL e média de seis anos de acompanhamento, concluiu que o CC não está associado a risco adicional de progressão da DRC. Em nosso estudo, constituído de pacientes com idade < 65 anos e com predomínio de categorias mais precoces da DRC, houve importante prevalência de CC, porém, esta não foi linearmente associada a TFGe.

Achado relevante foi a associação dos marcadores inflamatórios com MoCA, notadamente na regressão linear, em que foram observadas alterações significativas nas dosagens no aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-17, como também tendência estatística no TNF- α . O mesmo não foi observado com relação à citocina anti-inflamatória IL-4. Estes achados corroboram com os da literatura que relatam a

importância da inflamação no contexto da DRC e do provável comprometimento endotelial e, secundariamente, da barreira hematoencefálica (BHE)^{19,28} levando, inicialmente, a alterações funcionais e, posteriormente, com a piora da DRC, a lesões vasculares estruturais. Uma revisão sistemática⁴⁰ sobre associação entre IL-6 e DRC, concluiu que a IL-6 está diretamente relacionada à progressão da DRC, podendo esta, ser um possível marcador de lesão renal e ser utilizado tanto no diagnóstico como no acompanhamento dessa população. De modo análogo, pode-se especular que, com base nos dados do presente estudo, a IL-6 possa ser também um marcador do CC na DRC.

Inúmeras publicações^{16,18,19,24,28,33} correlacionam o CC na DRC com lesões vasculares, principalmente aquelas localizadas na substância branca, secundárias ao comprometimento da microcirculação (doença vascular microangiopática ou de pequenos vasos) advindo deste fato, a utilização de neuroimagem como recurso diagnóstico, com destaque para a RM que, quando comparada com a TC, apresenta maior sensibilidade na detecção precoce destas lesões, consideradas marcadores específicos do CC de natureza vascular. São frequentes os estudos que correlacionam lesões de substância branca ou microangiopatias (leucoaraiose) associadas ou não à presença de microinfartos, microssangramentos e atrofias corticais com CC^{16,18,19,28,33}. De maneira diferente no presente estudo, não houve correlação entre o MoCA alterado com achados nas RM, uma vez que as imagens se encontravam dentro da normalidade ou com alterações muito discretas, não justificando o CC detectado em 51,8 % dos pacientes avaliados. Essa discrepância poderia ser justificada pela natureza funcional destas alterações que precedem as anatômicas observadas em estudos anteriores. Por outro lado, quando se comparou o CC com os marcadores inflamatórios, foi encontrada uma relação direta com

as citocinas pró-inflamatórias, com destaque para a IL-6. Este achados sugerem a hipótese de natureza funcional do CC na população avaliada.

Entre as limitações do presente estudo, encontra-se o fato de ser um estudo transversal, realizado em centro único e com pequeno tamanho amostral. Por outro lado, vale ressaltar como pontos positivos, a realização de RM em todos os pacientes, além da dosagem de marcadores inflamatórios.

Fato de grande relevância clínica, foi a demonstração da utilidade do MoCA, uma ferramenta simples, de fácil execução e de baixo custo, que pode ser aplicada por profissionais não especializados^{9,31}. A agregação dessa ferramenta à rotina clínica do nefrologista poderá contribuir para o diagnóstico precoce do CC e possibilitar a implementação de medidas preventivas e terapêuticas em pacientes com DRC.

CONCLUSÃO

O CCL avaliado pelo MoCA foi prevalente em pacientes com DRC pré-dialítica, associou-se com inflamação e não apresentou correlação com alterações na imagem por RM.

AGRADECIMENTOS

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF) – Programa de Apoio À Qualificação (Proquali)

Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora (CHM-JF) – Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia – UFJF – Juiz de Fora-MG.

REFERÊNCIAS

1. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(4):1-13.
2. Aguiar LK, Prado RR, Gazzinelli A, Malta DC. Factors associated with chronic kidney disease: epidemiological survey of the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200044.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):1-266.
4. Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the ageing population. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):319-22.
5. Nitritini R, Barbosa MT, Dozzi Brucki SM, Yassuda MS, Caramelli P. Current trends and challenges on dementia management and research in Latin America. *J Glob Health*. 2020;10(1):010362.
6. Bupa AsDIAa. Relatório ADI/Bupa, Demência nas Américas: Custo atual e futuro e prevalência da doença de Alzheimer e outras demências; outubro de 2013.
7. Nitritini R, Ferri CP. Burden of dementia in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2020;78(12):755-6.
8. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12(3):189-98.
9. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005;53(4):695-9.
10. Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah CH Jr, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982;37(3):323-9.
11. Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011;5(3):167-77.
12. Kurella M, Chertow GM, Fried LF, Cummings SR, Harris T, Simonsick E, et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(11):1863-9.

13. Madan P, Kalra OP, Agarwal S, Tandon OP. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):440-4.
14. Foster R, Walker S, Brar R, Hiebert B, Komenda P, Rigatto C, et al. Cognitive impairment in advanced chronic kidney disease: the Canadian frailty observation and interventions trial. *Am J Nephrol*. 2016;44(6):473-80.
15. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999;56(3):303-8.
16. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1606-14.
17. Amatneeks TM, Hamdan AC. Montreal Cognitive Assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):112-23.
18. Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MM. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2008;39(1):55-61.
19. Drew DA, Weiner DE, Samak MJ. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention. *Am J Kidney Dis*. 2019;74(6):782-90.
20. Ootobe Y, Hiraki K, Hotta C, Nishizawa H, Izawa KP, Taki Y, et al. Mild cognitive impairment in older adults with pre-dialysis patients with chronic kidney disease: Prevalence and association with physical function. *Nephrology*. 2019;24(1):50-5.
21. Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Harnett Sheehan K, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12(5):224-31.
22. Sarmiento ALR. Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (*Montreal Cognitive Assessment*) para rastreio de Comprometimento Cognitivo Leve [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2009.
23. Wahlund LO. Structural brain imaging as a diagnostic tool in dementia, why and how? *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020;306:111183.
24. Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Homer S, Bertha G, et al. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid

- ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1988;19(10):1285-8.
25. Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.
 26. Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36(5):268-72.
 27. Huaira RMNH, Paula RB, Bastos MG, Colugnati FAB, Fernandes NMS. Validated registry of pre-dialysis chronic kidney disease: description of a large cohort. *J Bras Nefrol*. 2018;40(2):112-21.
 28. Miglinas M, Cesniene U, Janusaite MM, Vinikovas A. Cerebrovascular disease and cognition in chronic kidney disease patients. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(6):1-13.
 29. Brasil. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios Contínua Anual (PNAD-EDUCAÇÃO) 2019. Rio de Janeiro, Brasil [Internet]. 2020 [citado 2021 Jun 02]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pnadca/tabelas>.
 30. Cecato J, Montiel J, Bartholomeu D, Martinelli J. Poder preditivo do MoCA na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2014;7(4):707-19.
 31. Paraizo Mde A, Almeida AL, Pires LA, Abrita RS, Crivellari MH, Pereira Bdos S, et al. Montreal Cognitive Assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. *J Bras Nefrol*. 2016;38(1):31-41.
 32. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One*. 2014;9(10):1-9.
 33. Freedman BI, Sink KM, Hugenschmidt CE, Hughes TM, Williamson JD, Whitlow CT, et al. Associations of early kidney disease with brain magnetic resonance

- imaging and cognitive function in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis.* 2017;70(5):627-37.
34. Stuhec M, Keuschler J, Serra-Mestres J, Isetta M. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: a systematic review. *Eur Psychiatry.* 2017;46:1-15.
 35. Almeida ALM, Paraizo MA, Amaral JOA, Santos DS, Abritta RSA, Suassuna LF, et al. Alterações neuropsicológicas na doença renal crônica pré-dialítica e sua associação com o metabolismo do ferro. *Rev Neurociênc [Internet].* 2020 [citado 2021 Jun 02];28:1-23. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10947>.
 36. Peres L, Bettin T. Dislipidemia em pacientes com doença renal crônica. *Rev Soc Bras Clín Med.* 2015;13(1):10-5.
 37. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):227-34.
 38. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Elkind MS, et al. CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol.* 2009 Nov;20(11):2427-32.
 39. Kurella Tamura M, Tam K, Vittinghoff E, Raj D, Sozio SM, Rosas SE, et al. Inflammatory markers and risk for cognitive decline in chronic kidney disease: The CRIC study. *Kidney Int Rep.* 2017;2(2):192-200.
 40. Feistauer MAV, Lazaretti AS, Poeta J, Roncada C. Association between interleukin-6 and chronic renal disease: a systematic review. *Rev Ciênc Méd.* 2017;26(3):107-16.

Tabela 1. Comparação entre variáveis sociodemográficas e clínicas em pacientes com MoCA alterado vs normal

Variável	MoCA alterado	MoCA normal	p	
Idade (média; dp)	58,2 ± 6,9	54,2 ± 9,2	0,06	
Sexo (%)	Masculino	55,2	0,59	
	Feminino	44,8		
Cor (%)	Branco	41,4	0,68	
	Preto	24,1		
	Pardo	34,5		
Estado Civil (%)	Casado (União Estável)	55,1	0,42	
	Divorciado/Separado	24,1		
	Solteiro	6,9		
	Viúvo	13,8		
Escolaridade	Média; dp	52,2 ± 2,8	6,8 ± 2,8	0,04
	≥ 4 anos (%)	82,8	96,2	0,12
	< 4 anos (%)	17,2	3,8	
Renda (SM) (%)	Até 2	60,0	50,0	0,82
	2-4	33,3	38,9	
	> 4	6,7	11,1	
IMC (%)	29,9 ± 4,7	31,2 ± 5,0	0,37	
PAS (média; dp)	143,7 ± 25,1	147,1 ± 23,1	0,62	
PAD (média; dp)	87,3 ± 13,6	91,9 ± 15,3	0,27	
Comorbidades (%)	HAS	96,6	92,6	0,60
	DM	65,5	38,5	0,06
	DCV	36,0	39,1	0,52
	Depressão (Mini Plus)	20,7	22,2	0,88
	Hipotireoidismo	16,0	18,2	0,57
	Tabagismo	23,1	18,5	0,74
	Etilismo	4,0	14,8	0,35
	Sedentarismo	22,2	30,4	0,36
Categoria DRC (%)	1	3,4	11,5	0,76
	2	6,9	7,7	
	3A	27,6	15,4	
	3B	34,5	42,3	
	4	24,1	19,2	
	5	3,4	3,8	
Medicações em uso (%)	Opiáceos	0	0	0,43
	Anti-Parkinsonianos	0	3,8	
	Hipnóticos	3,6	0	
	Antiepilépticos	14,3	20,0	
	Benzodiazepínicos	17,9	20,0	
	Antidepressivos	38,5	45,5	
	IECA	53,8	45,5	
	BRA	65,5	46,2	

dp (±): desvio-padrão; %: percentual; ≥: maior ou igual; <: menor que; SM: salário mínimo; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina.

Continua...

Tabela 2. Comparação entre variáveis laboratoriais em pacientes com MoCA alterado vs normal (ponto de corte ≥ 24)

Variável		MoCA alterado média/dp	MoCA normal Média/dp	P
Creatinina	mg/dL	1,9 \pm 1,0	2,1 \pm 1,4	0,50
TFGe	mL/min/m ² /SC	42,1 \pm 18,9	45,8 \pm 25,3	0,54
Proteinúria	g/24h	695,4 \pm 1263,4	347,1 \pm 316,6	-
Ureia	mg/dL	58,1 \pm 31,8	64,0 \pm 37,9	0,59
Glicose	mg/dL	118,5 \pm 47,1	122,7 \pm 56,8	0,79
Hemoglobina Glicada	%	7,6 \pm 2,8	8,2 \pm 3,7	0,58
Sódio	mEq/L	138 \pm 3,2	139,6 \pm 2,7	0,06
Potássio	mEq/L	4,5 \pm 0,7	4,7 \pm 0,7	0,46
Magnésio	mg/dL	1,8 \pm 0,3	1,7 \pm 0,2	0,11
Ácido Úrico	mg/dL	6,4 \pm 1,4	6,9 \pm 2,0	0,29
Cálcio	mg/dL	9,6 \pm 0,4	9,3 \pm 0,8	0,23
Fósforo	mg/dL	3,9 \pm 0,8	3,6 \pm 0,7	0,13
PTHi	pg/mL	153,7 \pm 150,8	188,8 \pm 243,9	0,57
Hemoglobina	g/dL	13,0 \pm 1,9	13,5 \pm 1,6	0,47
Ferritina	μ mol/L	105,0 \pm 83,3	157,7 \pm 95,7	0,06
IST	%	26,9 \pm 10,6	29,9 \pm 8,8	0,33
ALT	UI/L	22,0 \pm 22,3	16,7 \pm 9,9	0,38
AST	UI/L	28,0 \pm 21,1	21,6 \pm 7,2	0,26
Colesterol Total	mg/dL	158,8 \pm 43,5	171,4 \pm 37	0,32
HDL	mg/dL	41,5 \pm 10,8	37,0 \pm 8,2	0,13
LDL	mg/dL	126,4 \pm 54,3	116,3 \pm 45,9	0,54
Triglicerídeos	mg/dL	148,5 \pm 84,1	222,9 \pm 148,9	0,055
Albumina	g/dL	4,0 \pm 0,38	4,0 \pm 0,4	0,62
TSH	mUI/L	3,7 \pm 4,4	2,2 \pm 1,9	0,16
Vitamina B12	pg/mL	363,5 \pm 171,7	351,14 \pm 155,5	0,81
Ácido Fólico	ng/mL	9,3 \pm 3,6	8,7 \pm 3,5	0,60
Vitamina D3	ng/mL	31,0 \pm 6,6	27,9 \pm 7,5	0,23
VDRL	pos./neg.	4,8	0	0,24
FTA-ABS	pos./neg.	9,5	0	0,10

Teste t para amostras independentes ou Qui-Quadrado; (\pm): desvio-padrão; mg/dL: miligramas por decilitro; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; mL/min/m²/SC: mililitro por minuto por metro quadrado; g/24h: grama em 24 horas; %: percentual; mEq/L: miliequivalente por litro; PTHi: paratormônio intacto; pg/mL: picograma por mililitro; g/dL: grama por decilitro; μ mol/L: micromol por litro; IST: índice de saturação de transferrina; UI/L: Unidades Internacionais por litro; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; TSH: hormônio tireoestimulante; mUI/L: miliunidades internacionais por litro; ng/mL: nanograma por mililitro; VDRL: Laboratório de pesquisa de doenças venéreas; FTA-ABS: anticorpos treponêmicos fluorescente.

Tabela 3. Comparação entre as escalas FAZEKAS, MTA, ACG em pacientes com MoCA alterado vs normal (ponto de corte ≥ 24) por Qui-Quadrado

Dados	MoCA alterado	MoCA normal	p
FAZEKAS (%)	0	17,2	18,5
	1	62,1	59,3
	2	20,7	18,5
	3	0	0
	Outros	0	3,7
MTA (%)	0	72,4	92,3
	1	24,1	7,7
	2	3,4	0
	3	0	0
	4	0	0
ACG (%)	0	65,5	84,6
	1	31,0	15,4
	2	0	0
	3	3,4	0
OUTROS ACHADOS (%)	Lacuna isquêmica	20,7	11,5
	Micro-hemorragias	10,3	7,7
	Outros	13,8	11,5

\geq : maior ou igual; %: percentual; MTA: Lobo Temporal Medial; ACG: Atrofia Cortical Global.

Tabela 4. Comparação entre as variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com MoCA alterado vs normal (ponto de corte ≥ 24) por teste t para amostras independentes

Dados	MoCA alterado	MoCA normal	p
IL-4	328,7 \pm 116,4	283,0 \pm 88,9	0,10
IL-6	666,0 \pm 277,2	529,2 \pm 160,0	0,02
IL-17	360,0 \pm 109,2	311,0 \pm 70,3	0,05
TNF- α	588,3 \pm 248,8	479,3 \pm 180,6	0,06
PCR-us	7,0 \pm 5,2	7,7 \pm 9,3	0,73

IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17; FNT- α : fator de necrose tumoral alfa; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível.

Tabela 5. Regressão Linear (variável dependente MoCA), ajustada para idade, sexo, TFGe e no modelo 1 para IL-17, modelo 2 IL-4, modelo 3 IL-6 e modelo 4 TNF α (n=56)

Modelos	Variável	B	p	IC inferior	IC superior
Modelo 1	Idade	0,44	0,608	-0,131	0,219
	Masculino	2,99	0,037	0,191	5,806
	TFGe	-0,083	0,082	-0,178	0,011
	IL-17	-0,018	0,026	-0,034	-0,002
Modelo 2	Idade	-0,010	0,911	-0,189	0,169
	Masculino	2,360	0,113	-0,604	5,324
	TFGe	-0,0034	0,424	-0,120	0,052
	IL-4	-0,009	0,226	-0,024	0,006
Modelo 3	Idade	0,001	0,989	-0,163	0,165
	Masculino	2,450	0,076	-0,280	5,180
	TFGe	-0,064	0,127	-0,147	0,020
	IL-6	-0,006	0,023	-0,012	-0,001
Modelo 4	Idade	0,010	0,913	-0,176	0,196
	Masculino	2,470	0,098	-0,495	5,434
	TFGe	-0,050	0,308	-0,149	0,049
	TNF- α	-0,005	0,200	-0,012	0,003

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IL-17: interleucina 17; IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; FNT- α : fator de necrose tumoral alfa.

Legendas Tabelas e Figuras

Tabela 1. Comparação entre variáveis sociodemográficas e clínicas em pacientes com MoCA alterado vs normal

Table 1. Comparison between sociodemographic and clinical variables in patients with altered vs normal MoCA

Teste t para amostras independente ou Qui-Quadrado/ponto de corte MoCA ≥ 24 ; dp (\pm): desvio-padrão; %: percentual; \geq : maior ou igual; $<$: menor que; SM: salário mínimo; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina.

MoCA (cutoff ≥ 24) by t test for independent or Chi-Square samples; sd (\pm): standard deviation; %: percentage; \geq : greater than or equal to; $<$: less than; SM: minimum wage; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; SAH: systemic arterial hypertension; DM: diabetes mellitus; CVD: cardiovascular disease; CKD: chronic kidney disease; ACE: inhibitors - angiotensin converting enzyme inhibitors; ARB: angiotensin receptor blockers.

Tabela 2. Comparação entre variáveis laboratoriais em pacientes com MoCA alterado vs Normal (ponto de corte ≥ 24)

Table 2. Comparison between laboratory variables in patients with altered vs normal MoCA (cutoff ≥ 24)

Teste t para amostras independentes ou Qui-Quadrado; (\pm): desvio-padrão; mg/dL: miligramas por decilitro; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; mL/min/m²SC: mililitro por minuto por metro quadrado; g/24h: gramas em 24 horas; %: percentual; mEq/L: miliequivalente por litro; PTHi: paratormônio intacto; pg/mL: picograma por mililitro; g/dL: grama por decilitro; μ mol/L: micromol por litro; IST: índice de saturação de transferrina; UI/L: Unidades Internacionais por litro; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; TSH: hormônio tireoestimulante; mUI/L: miliumidades internacionais por litro; ng/mL: nanograma por mililitro; VDRL: Laboratório de pesquisa de doenças venéreas; FTA-Abs: anticorpos treponêmicos fluorescente.

Test t for independent samples or Chi-Square; (\pm): standard deviation; mg/dL: milligrams per deciliter; eGFR: estimated glomerular filtration rate; mL/min/m²SC: milliliter per minute per square meter; g/24h: grams in 24 hours; %: percentage; mEq/L: milliequivalent per liter; PTHi: intact parathyroid hormone; pg/ml: picogram per milliliter; g/dL: gram per deciliter; μ mol/L: micromol per liter; IST: index saturation transferrin; UI/L: Units International per liter; ALT: alanine aminotransferase; AST: aspartate aminotransferase; HDL: high density lipoproteins; LDL: low density lipoproteins; TSH: thyrostimulating hormone; mUI/L: milliunits international per liter; ng/mL: nanogram per milliliter; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; FTA-Abs: fluorescent treponemal antibodies.

Tabela 3. Comparação entre as escalas FAZEKAS, MTA, ACG em pacientes com MoCA alterado vs normal (ponto de corte ≥ 24) por Qui-Quadrado

Table 3. Comparison between the FAZEKAS, MTA, ACG scales in patients with altered MoCA vs normal (cutoff ≥ 24) by Chi-Square.

\geq : maior ou igual; %: percentual; MTA: Lobo Temporal Medial; ACG: Atrofia Cortical Global.

\geq : greater than or equal to; %: percentage; MTA: Medial Temporal Lobe; ACG: Global Cortical Atrophy.

Tabela 4. Comparação entre as variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com MoCA alterado vs normal (ponto de corte ≥ 24) por teste t para amostras independentes

Table 4. Comparison of inflammatory laboratory variables in patients with altered vs normal MoCA (cutoff ≥ 24) by t test for independent samples

IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17; FNT- α : fator de necrose tumoral alfa; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível.

IL-4: interleukin 4; IL-6: interleukin 6; IL-17: interleukin 17; TNF- α : tumor necrosis factor alpha; CRP-us: ultrasensitive C-reactive protein.

Tabela 5. Comparação entre as variáveis laboratoriais inflamatórias em pacientes com MoCA alterado vs normal (ponto de corte ≥ 24) por teste t para amostras independentes

Table 5. Comparison of inflammatory laboratory variables in patients with altered vs normal MoCA (cutoff ≥ 24) by t test for independent samples

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IL-17: interleucina 17; IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; FNT- α : fator de necrose tumoral alfa.

eGFR: estimated glomerular filtration rate; IL-17: interleukin 17; IL-4: interleukin 4; IL-6: interleukin 6; TNF- α : tumor necrosis factor alpha.

Quadro 1. Quadro demonstrativo dos testes e questionários utilizados no estudo

Frame 1. Demonstrative table of tests and questionnaires used in the study

CC: comprometimento cognitivo; *Disponível em www.mocatest.org; ** Pode ser utilizado por clínicos e cópias são autorizadas para pesquisadores ou clínicos que trabalham em universidades, hospitais e instituições governamentais.

CI: cognitive impairment; *Available at www.mocatest.org; ** May be used by clinicians and copies are authorized for researchers or clinicians working in universities, hospitals and government institutions.

Quadro 2. Quadro demonstrativo das escalas utilizadas nas imagens obtidas por RM

Frame 2. Demonstrative table of the scales used in images obtained by MRI

MTA: atrofia mesial temporal; ACG: atrofia cortical global.

MTA: mesial temporal atrophy; ACG: global cortical atrophy.

Figura 1. Fluxograma do estudo

Figure 1. Study flowchart

Figura 2. Gráfico da TFGe pela fórmula CKDEPI vs MoCA alterado e normal

Figure 2. Graph of the eGFR by formula CKDEPI vs MoCA changed and normal

Figura 3. Gráficos de dispersão mostrando correlações entre TFGe pela CKD-EPI e IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α

Figure 3. Scatter graphs showing correlations between eGFR by CKD-EPI and IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α

IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17; CKD-EPI: Equação de Colaboração da Epidemiologia da Doença Renal Crônica.

IL-4: interleukin 4; IL-6: interleukin 6; IL-17: interleukin 17; CKD-EPI: Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Equation.

Figura 4. Gráficos do MoCA alterado vs normal e médias variáveis inflamatórias

Figure 4. Altered vs normal MoCA graphs and inflammatory variable means

IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17.

IL-4: interleukin 4; IL-6: interleukin 6; IL-17: interleukin 17.

Quadro 1. Quadro demonstrativo dos testes e questionários utilizados no estudo

Testes/Questionários	Descrição/Funções	Pontuação
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* Nasreddine et al. ⁹	Avaliação da cognição global: habilidades visuoespaciais, funções executivas, linguagem, memória, atenção/orientação, cálculo, abstração.	de 0 a 30 Normal: ≥ 24 CCL: < 24
Questionário de atividades funcionais de Pfeffer. Pfeffer et al. ¹⁰	Dez perguntas sobre atividades instrumentais de vida diária e funções cognitivo-sociais. Respondido por acompanhante (presencial ou telefone)	de 0 a 30 ≥ 5 = comprometimento funcional
Mini/Mini-Plus** Leclercq et al. ²¹	Entrevista diagnóstica baseada no DSM-IV e CID-10, subdividida em 12 etapas com respostas SIM/NÃO construindo um algoritmo cujo resultado tem valor diagnóstico de Depressão	Veja se tem algo para escrever aqui ou se deixa assim: O resultado do algoritmo tem valor diagnóstico de Depressão

CC: comprometimento cognitivo; *Disponível em www.mocatest.org; **Pode ser utilizado por clínicos e cópias são autorizadas para pesquisadores ou clínicos que trabalham em universidades, hospitais e instituições governamentais.

Quadro 2. Quadro demonstrativo das escalas utilizadas nas imagens obtidas por RM

Escala/Gradação	0	1	2	3	4
FAZEKAS Lesões substância branca Leucoaraiose/ microangiopatia Fazekas et al. ²⁴	Sem alterações	Leve Focos pontilhados	Moderada Confluência inicial de focos	Acentuada Grandes áreas extensas e confluentes	XXX
MTA Atrofia hipocampal Scheltens et al. ²⁵	Sem alterações Sem atrofia	Apenas alargamento da fissura coroide	Também alargamento do corno temporal do ventrículo lateral	Perda moderada volume do hipocampo (diminuição da altura)	Perda severa de volume do hipocampo
ACG Atrofia cortical global Pasquier et al. ²⁶	Sem alterações Sem atrofia cortical	Leve Abertura de sulcos	Moderada Perda de volume dos giros	Severa Atrofia "lâmina de faca"	XXX

MTA: atrofia mesial temporal; ACG: atrofia cortical global.

Figura 1. Fluxograma do estudo

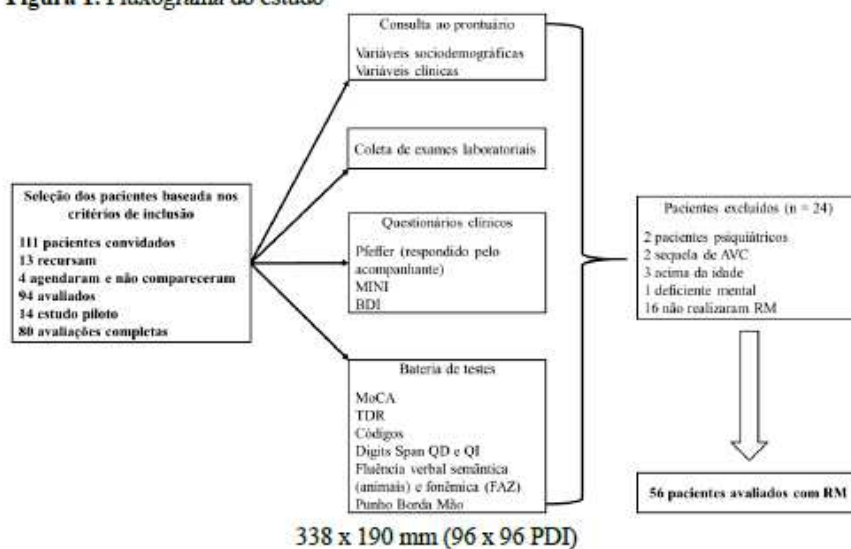


Figura 2. Gráfico da TFGe pela fórmula CKDEPI vs MoCA alterado e normal

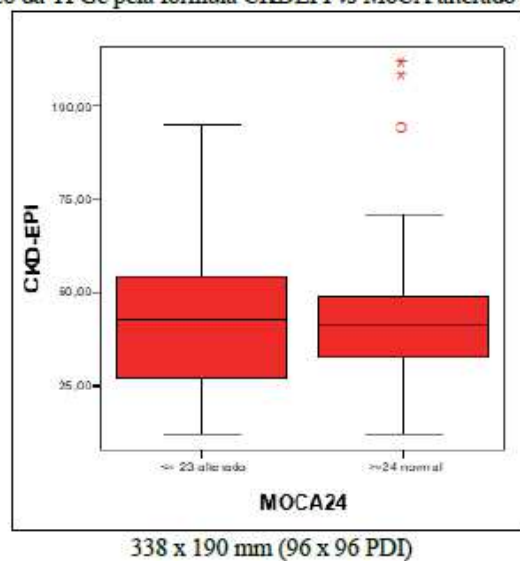
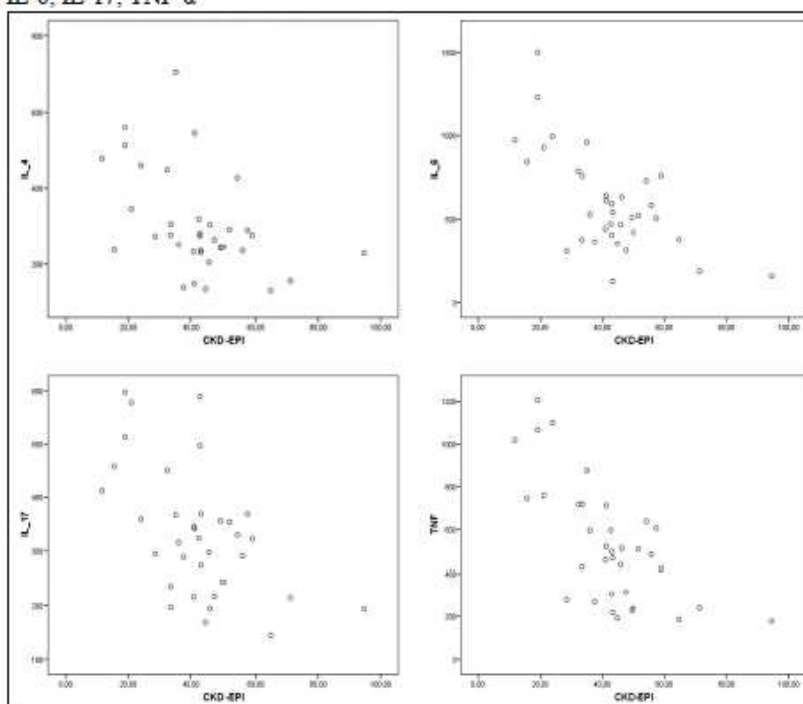


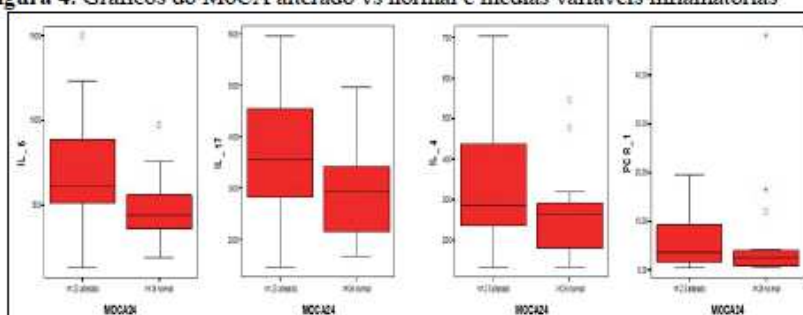
Figura 3. Gráficos de dispersão mostrando correlações entre TFGe pela CKD-EPI e IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α



IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17; CKD-EPI: Equação de Colaboração da Epidemiologia da Doença Renal Crônica.

338 x 190 mm (96 x 96 PDI)

Figura 4. Gráficos do MoCA alterado vs normal e médias variáveis inflamatórias



IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17.

338 x 190 mm (96 x 96 PDI)

APÊNDICE C - Questionário de atividades de Pfeffer

Avaliação das Atividades Instrumentais de Vida Diárias: Índice de Pfeffer

O paciente:	Normal	Faz com dificuldade	Necessita de ajuda	Não é capaz	Nunca fez, mas poderia fazer	Nunca fez e agora teria dificuldade
1. Manuseia seu próprio dinheiro?	0	1	2	3	0	1
2. É capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho(a)?	0	1	2	3	0	1
3. É capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo?	0	1	2	3	0	1
4. É capaz de preparar uma refeição?	0	1	2	3	0	1
5. É capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da vizinhança?	0	1	2	3	0	1
6. É capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de televisão, um jornal ou revista?	0	1	2	3	0	1
7. É capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares e datas?	0	1	2	3	0	1
8. É capaz de manusear seus próprios remédios?	0	1	2	3	0	1
9. É capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta?	0	1	2	3	0	1
10. Pode ser deixado(a) em casa sozinho(a) de forma segura?	0	1	2	3	0	1

Total: _____

Resultados

Independência: pontuação ≤ 5

Dependência: pontuação > 5

**APÊNDICE D - Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. Plus)
Brazilian Version 5.0.0**

M.I.N.I.

Mini International Neuropsychiatric Interview

Brazilian version 5.0.0

DSM IV

Y. Lecrubier, E. Weiller, T. Hergueta, P. Amorim, L.I. Bonora, J.P. Lépine
Hôpital Salpêtrière – Paris - França

D. Sheehan, J. Janavs, R. Baker, K.H. Sheehan, E. Knapp, M. Sheehan
University of South Florida – Tampa – E.U.A.

Tradução para o português (Brasil) : P. Amorim

© 1992, 1994, 1998, 2000, Sheehan DV & Lecrubier Y.

Todos os direitos são reservados. Este documento não pode ser reproduzido, todo ou em parte, ou cedido de qualquer forma, incluindo fotocópias, nem armazenado em sistema informático, sem a autorização escrita prévia dos autores. Os pesquisadores e os clínicos que trabalham em instituições públicas (como universidades, hospitais, organismos governamentais) podem fotocopiar o M.I.N.I. para utilização no contexto estrito de suas atividades clínicas e de investigação.

M.I. 5.0.0 Versão Brasileira / DSM IV / Atual (Junho, 2002)

MINI 5.0.0 / Versão Brasileira / DSM-IV / Atual

Nome do(a) entrevistado(a): _____	Número do protocolo: _____
Data de nascimento: _____	Hora de início da entrevista: _____
Nome do(a) entrevistador(a): _____	Hora do fim da entrevista: _____
Data da entrevista: _____	Duração total da entrevista: _____

MÓDULOS	PERÍODO EXPLORADO	CRITÉRIOS PREENCHIDOS	DSM-IV	CID-10
A EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR (EDM)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único	F32.x
	Recorrente	<input type="checkbox"/>	296.30-296.36 Recorrente	F33.x
EDM COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)	Atual (2 semanas)	<input type="checkbox"/>	296.20-296.26 Único 296.30-296.36 Recorrente	F32.x F33.x
B TRANSTORNO DISTÍMICO	Atual (Últimos 2 anos)	<input type="checkbox"/>	300.4	F34.1

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

A1	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), durante a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	1
A2	Nas duas últimas semanas, quase todo tempo, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, de ter perdido o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente?	NÃO	SIM	2
A1 <u>OU</u> A2 SÃO COTADAS SIM ?		→ NÃO	SIM	

A3	Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido(a) / sem interesse pela maioria das coisas:			
a	O seu apetite mudou de forma significativa, <u>ou</u> o seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado ? (variação de \pm 5% ao longo do mês, isto é, \pm 3,5 Kg, para uma pessoa de 65 Kg) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	3
b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	4
c	Falou ou movimentou-se mais lentamente do que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	5
d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	6
e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	7
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	8
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	9

A4 HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A3 ?
(ou 4 se A1 OU A2 = "NÃO")

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL:

NÃO	SIM *
<i>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL</i>	

A5a Ao longo da sua vida, teve outros períodos de 2 semanas ou mais, em que se sentiu deprimido (a) ou sem interesse pela maioria das coisas e durante os quais teve os problemas dos quais falamos [SINTOMAS EXPLORADOS DE A3a à A3g]?

→
NÃO SIM 10

b Entre esses períodos de depressão que apresentou ao longo de sua vida, alguma vez teve um intervalo de pelo menos 2 meses em que não apresentou nenhum problema de depressão ou de perda de interesse ?

NÃO SIM 11

A5b É COTADA SIM ?

NÃO	SIM
<i>EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR RECORRENTE</i>	

* SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR, COTAR AS QUESTÕES CORRESPONDENTES (A6a, A6b) NA PAGINA 5

A'. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR COM CARACTERÍSTICAS MELANCÓLICAS (opcional)

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL (A4 = SIM), EXPLORAR O SEGUINTE:

A6 a	A2 É COTADA SIM ?	NÃO	SIM	12
b	Durante este último período de depressão, quando sentiu-se pior, perdeu a capacidade de reagir às coisas que antes lhe agradavam ou o (a) alegravam?	NÃO	SIM	13
	SE NÃO: Quando acontecia alguma coisa agradável, era incapaz de sentir-se melhor, mesmo temporariamente?			
	A6a <u>OU</u> A6b SÃO COTADAS SIM ?	→ NÃO	SIM	

Durante as duas últimas semanas, quando se sentia deprimido (a) e sem interesse pela maioria das coisas:

A7 a	Os sentimentos depressivos que tinha eram diferentes daqueles que se pode sentir quando se perde uma pessoa querida?	NÃO	SIM	14
b	Quase todos os dias, sentia-se, em geral, pior pela manhã ?	NÃO	SIM	15
c	Acordava pelo menos duas horas mais cedo do que o habitual, e tinha dificuldade para voltar a dormir, quase todos os dias?	NÃO	SIM	16
d	A3c É COTADA SIM (ALTERAÇÕES PSICOMOTORAS)?	NÃO	SIM	17
e	A3a É COTADA SIM (ALTERAÇÕES DO APETITE / DO PESO)?	NÃO	SIM	18
f	Sentia-se excessivamente culpado(a) ou sentia uma culpa exagerada em relação à situação que vivia?	NÃO	SIM	19

HÁ PELO MENOS 3 RESPOSTAS "SIM" EM A7 ?

NÃO	SIM
EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR com Características Melancólicas ATUAL	

B. TRANSTORNO DISTÍMICO

→ SIGNIFICA : IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR **NÃO** EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE

NÃO EXPLORAR ESTE MÓDULO SE O(A) ENTREVISTADO(A) APRESENTA UM EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR ATUAL.

B1	Durante os últimos 2 anos, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do tempo ?	→ NÃO	SIM	20				
B2	Ao longo desse período, sentiu-se bem durante 2 meses ou mais ?	NÃO	→ SIM	21				
B3	Desde que se sente deprimido(a) a maior parte do tempo:							
	a O seu apetite mudou de forma significativa ?	NÃO	SIM	22				
	b Tem problemas de sono ou dorme demais ?	NÃO	SIM	23				
	c Sente-se cansado ou sem energia ?	NÃO	SIM	24				
	d Perdeu a auto-confiança ?	NÃO	SIM	25				
	e Tem dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões ?	NÃO	SIM	26				
	f Sente-se sem esperança ?	NÃO	SIM	27				
	HÁ PELO MENOS 2 RESPOSTAS "SIM" EM B3?	→ NÃO	SIM					
B4	Esses problemas causam - lhe um sofrimento importante ou perturbam de maneira significativa seu trabalho, suas relações sociais, ou outras áreas importantes ?	→ NÃO	SIM	28				
	B4 É COTADA SIM?	<table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tbody> <tr> <td>NÃO</td> <td>SIM</td> </tr> <tr> <td colspan="2" style="text-align: center;">TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL</td> </tr> </tbody> </table>			NÃO	SIM	TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL	
NÃO	SIM							
TRANSTORNO DISTÍMICO ATUAL								

INSTRUÇÕES GERAIS

O MINI (DSM IV) é uma entrevista diagnóstica padronizada, de aplicação rápida (em torno de 15 minutos), que explora os principais Transtornos Psiquiátricos do Eixo I do DSM IV (American Psychiatric Association, 1994). O MINI pode ser utilizado por clínicos, após uma formação breve. Os entrevistadores não clínicos necessitam de uma formação mais intensiva.

- **Entrevista:**

Com o objetivo de reduzir o mais possível a duração da entrevista deve-se preparar o(a) entrevistado(a) para este enquadramento clínico pouco habitual, informando que lhe serão feitas perguntas precisas sobre os seus problemas psicológicos e que se espera dele(a) respostas “sim” ou “não”.

- **Apresentação:**

O MINI está dividido em **módulos** identificados por letras, cada um correspondendo a uma categoria diagnóstica.

- No início de cada um dos módulos diagnósticos (exceto o módulo “L” que explora os sintomas psicóticos), uma ou várias questões/filtros que correspondem aos critérios principais do Transtorno são apresentadas num quadro com fundo acinzentado.
- No final de cada módulo, um ou vários quadros diagnósticos permite(m) ao clínico indicar se os critérios de diagnóstico foram ou não preenchidos.

- **Convenções:**

As frases escritas em “letras minúsculas” devem ser lidas “palavra por palavra” para o(a) entrevistado(a) de modo a padronizar a exploração de cada um dos critérios diagnósticos.

As frases escritas em “MAIUSCULAS” não devem ser lidas para o(a) entrevistado(a). São instruções às quais o clínico deve-se referenciar de modo a integrar os algoritmos diagnósticos ao longo de toda a entrevista.

As frases escritas em “negrito” indicam o período de tempo a explorar. O clínico deve lê-las tantas vezes quanto necessário, ao longo da exploração dos sintomas e só levar em conta aqueles presentes ao longo desse período.

As frases escritas entre (parêntesis) são exemplos clínicos que descrevem o sintoma avaliado. Podem ser lidos de modo a clarificar a questão.

Quando os termos são separados por uma barra (/) o clínico deve considerar apenas o termo que corresponde ao sintoma apresentado pelo(a) entrevistado(a) e que foi explorado anteriormente.

As respostas com uma seta sobreposta (→) indicam que um dos critérios necessários ao estabelecimento do diagnóstico explorado não é preenchido. O clínico deve ir diretamente para o fim do módulo, cotar “NÃO” no(s) quadro(s) diagnóstico(s) correspondente(s) e passar ao módulo seguinte.

- **Instruções de cotação :**

Todas as perguntas feitas devem ser cotadas. A cotação faz-se à direita de cada uma das questões, envolvendo com um círculo a resposta correspondente do(a) entrevistado(a), seja “SIM” ou “NÃO”.

O clínico deve se assegurar que cada um dos termos formulados na questão foi, de fato, considerado pelo(a) entrevistado(a) na sua resposta (em particular, os critérios de duração, de frequência e as alternativas “e / ou”).

Não levar em conta os sintomas imputáveis a uma doença física, ou ao uso de medicamentos, droga ou álcool.

Se tem questões ou sugestões, se deseja ser treinado(a) na utilização do MINI, ou informado(a) das atualizações, pode contactar:

APÊNDICE E - Montreal Cognitive Assessment (MoCA)

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____
Escolaridade: _____
Sexo: _____

Data de nascimento: ____/____/____
Data de avaliação: ____/____/____
Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA							Pontos																
		Copiar o cubo	Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)			<input type="text"/>																	
[]	[]		[]	[]	[]	___/5																	
NOMEAÇÃO																							
							___/3																
[]	[]	[]																					
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th></th> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="font-size: x-small;">1ª tentativa</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> <tr> <td style="font-size: x-small;">2ª tentativa</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </tbody> </table>		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	1ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]	2ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]	Sem Pontuação		
	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																		
1ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]																		
2ª tentativa	[]	[]	[]	[]	[]																		
ATENÇÃO	Leia a sequência de números (1 número por segundo)	O sujeito deve repetir a sequência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a sequência em ordem indireta [] 7 4 2					___/2																
	Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros.					___/1																	
	[] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B																						
	Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65 4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto					___/3																	
LINGUAGEM	Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []	O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []					___/2																
	Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)					___/1																	
ABSTRAÇÃO	Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta [] trem - bicicleta [] relógio - régua					___/2																	
EVOCAÇÃO TARDIA	Deve recordar as palavras SEM PISTAS	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>Rosto</th> <th>Veludo</th> <th>Igreja</th> <th>Margarida</th> <th>Vermelho</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> <td style="text-align: center;">[]</td> </tr> </tbody> </table>	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	[]	[]	[]	[]	[]	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS		___/5								
Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho																			
[]	[]	[]	[]	[]																			
OPCIONAL	Pista de categoria Pista de múltipla escolha																						
ORIENTAÇÃO	[] Dia do mês [] Mês [] Ano [] Dia da semana [] Lugar [] Cidade					___/6																	
© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman (UNIFESP-SP 2007)					TOTAL Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade ___/30																		

APÊNDICE F - Fluência verbal fonêmica (FAS)**FLUÊNCIA VERBAL CATEGORIA FONÊMICA (A – S)**

Eu vou marcar um minuto e você vai e dizer quantas palavras você puder pensar que comecem com uma certa letra do alfabeto que eu vou te dizer daqui a pouco. Você pode dizer qualquer tipo de palavra que quiser. Não vale nome próprio (de pessoa ou cidade, como Beto ou Barbacena), não vale números, ou palavras muito parecidas, por exemplo, se você falar amor, não pode falar amante ou amado. Eu direi para parar após 1 minuto. Você está pronto/a? [pausa] Agora me diga quantas palavras você pode pensar que comecem com a letra "A"? [tempo de 60 segundo]. Pare. Agora a mesma coisa com a palavra "S".

(A)

(S)

1

1

2

2

3

3

4

4

5

5

6

6

7

7

8

8

9

9

10

10

11

11

12

12

13

13

APÊNDICE G - Fluência verbal semântica categoria animais (FV animais)

PACIENTE: _____

ESCOLARIDADE: _____

DATA DA AVALIAÇÃO: ___/___/____.

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL

- Avaliação da memória semântica (conhecimento geral sobre o mundo, dos fatos, das palavras, sem relação com o momento do seu aprendizado). Consiste na avaliação de categorias semânticas pré-definidas, como por exemplo animais e frutas.

- INSTRUÇÕES: Solicita-se ao paciente que enumere o máximo de animais ("bichos") e frutas em 1 minuto cronometrado.

Ex.: "Você deve falar todos os nomes de animais que se lembrar, no menor tempo possível. Qualquer animal vale: insetos, pássaros, peixes e animais de quatro patas. Quanto mais você falar, melhor. Pode começar".

- Importante: considere "boi e vaca" como dois animais mas "gato e gata" como um só. Se disser "passarinho, cobra, lagarto" conte como três animais; mas, se disser "passarinho, canário e peixe", conte como dois. Ou seja: a classe vale como nome se não houver outros nomes da mesma classe).

_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

PONTUAÇÃO: ___ ANIMAIS + ___ FRUTAS.

Pontuação Mínima	nº
8 anos de escolaridade ou mais	13
Analfabeto	9

Referência: BRUCKI S.M.D. et al (1997). Dados normativos para o Teste de Fluência Verbal (categorias animais), em nosso meio, in *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 55: 156-161.

APÊNDICE H - Punho Borda Mão - Bateria de Avaliação Frontal (BAF)

BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL SÉRIE MOTORA

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”

(o examinador sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a **série de Luria “punho - borda – mão”**)

“Agora, com sua mão direita, faça a mesma série, primeiro comigo e depois sozinho”

(o examinador realiza a série 3 vezes com o paciente)

“Agora faça sozinho”

Pontuação

Sozinho – 6 séries consecutivas = 3

Sozinho – pelo menos 3 séries consecutivas = 2

Somente com o examinador – 3 séries consecutivas = 1

Não realiza 3 séries consecutivas nem com o examinador = 0

(Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) – Preliminary data on administration to healthy elderly, Beato, RG. Nitrini, R; Formigoni, AP; Caramelli, P, 2007 – in Dementia & Neuropsychologia 2007; 1:59-65)

ANEXO A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação Neuropsicológica, laboratorial e de Imagem do paciente com Doença Renal Crônica (DRC) nos estágios 3A, 3B, 4 e 5 - pré-diálise

Pesquisador: Leopoldo Antônio Pires

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 01995112.6.0000.5147

Instituição Proponente: FUNDACAO INST MINEIRO DE EST E PESQUISAS EM NEFROLOGIA

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 183.387

Data da Relatoria: 24/01/2013

Apresentação do Projeto:

- O(s) pesquisador(es) apresenta(m) titulação e experiência compatível com o projeto de pesquisa.
- O Currículo Lattes do pesquisador principal e dos demais participantes foi apresentado.
- O estudo proposto apresenta pertinência e valor científico.
- O objeto de estudo está bem delineado

Objetivo da Pesquisa:

Apresenta clareza e compatibilidade com a proposta

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos e benefícios estão bem caracterizados.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A metodologia atende ao(s) objetivo(s) proposto(s) e informa:

- O tipo de estudo;
- Procedimentos que serão utilizados
- O número de participantes
- Critérios de inclusão e exclusão
- Modo de recrutamento
- Modo de coleta de dados
- Informa o tipo de análise
- Cuidados éticos

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N

Bairro: SAO PEDRO

CEP: 36.036-900

UF: MG

Município: JUIZ DE FORA

Telefone: (32)2102-3788

Fax: (32)1102-3788

E-mail: cep.propesq@ufjf.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



- As referências bibliográficas são atuais, sustentam os objetivos do estudo e seguem uma normatização.
 - O cronograma mostra o agendamento das diversas etapas da pesquisa
- O orçamento.
- Lista a relação detalhada dos custos da pesquisa
 - Apresenta o responsável pelo financiamento
 - O instrumento de coleta de dados é pertinente aos objetivos delineados
- O TCLE
- Está em linguagem clara para os sujeitos da pesquisa
 - Apresenta justificativa e objetivos
 - Descreve suficientemente os procedimentos
 - Apresenta campo para a identificação e assinatura dos sujeitos
 - Informa que uma das vias do TCLE deverá ser entregue ao sujeito
 - Assegura liberdade do sujeito recusar ou retirar o consentimento sem penalidades
 - Garante sigilo e anonimato
- Explícita
- Forma de contato com o pesquisador
 - Forma de contato com o CEP
 - O arquivamento do material coletado pelo período mínimo de 5 anos
 - Riscos e benefícios estão bem caracterizados.
 - Informa que o material coletado, ou seja, as entrevistas - será arquivado por um período mínimo de 5 anos.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos apresentados de acordo com a pesquisa.

Recomendações:

.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa CEP/UFJF, de acordo com as atribuições

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@ufjf.edu.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
JUIZ DE FORA/MG



definidas na Res. CNS 196/96, manifesta-se pela APROVAÇÃO do protocolo de pesquisa proposto. Após a emissão de documento de aprovação pelo CEP/Conep, vale lembrar ao pesquisador responsável pelo projeto, o compromisso de envio ao CEP de relatórios parciais e/ou total de sua pesquisa informando o andamento da mesma, comunicando também eventos adversos e eventuais modificações no protocolo.

JUIZ DE FORA, 08 de Janeiro de 2013

Assinador por:
Paulo Cortes Gago
(Coordenador)

Endereço: JOSE LOURENCO KELMER S/N
Bairro: SAO PEDRO **CEP:** 36.036-900
UF: MG **Município:** JUIZ DE FORA
Telefone: (32)2102-3788 **Fax:** (32)1102-3788 **E-mail:** cep.propesq@uff.edu.br

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

1- Identificação dos Responsáveis pela execução da pesquisa: Ana Laura Maciel Almeida; Marilise de Andrade Paraíso; Leopoldo Antônio Pires

Título: “Avaliação Neuropsicológica, laboratorial e de imagem do paciente portador de Doença Renal Crônica (DRC) nos estágios 3A, 3B, 4 e 5 pré diálise”

Endereço dos pesquisadores: Av. Rio Branco 3500, sala 1104, Centro

Telefones de contato dos pesquisadores: 3214- 8294

Coordenador do Projeto: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos PhD

Identidade: CRM/MG 9931

Endereço do coordenador: Fundação IMEPEN, Rua José Lourenço Kelmer, 1300, Bairro São Pedro, Juiz de Fora, MG. Telefone de contato do coordenador: 32 3216 2515

Endereço do Comitê de Ética em Pesquisa:

Rua Catulo Breviglieri s/nº - Hospital Universitário Unidade Santa Catarina

Prédio da Administração – sala 27

Bairro Santa Catarina – 36036-110

Fone: 32 4009 5205

E-mail: cep.hu@uff.edu.br

Informações ao participante:

- Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa que objetiva avaliar déficits cognitivos em pacientes renais crônicos nos estágios 3A, 3B, 4 e 5 não dialítico através da aplicação de uma bateria de questionários e testes.

- Antes de aceitar participar da pesquisa, leia atentamente as explicações abaixo que informam sobre o procedimento:

. Você fará duas sessões de aproximadamente 40 minutos cada, onde responderá questionários e realizará testes cognitivos;

. Você fará uma coleta de sangue de rotina no dia da avaliação ou data próxima, para descartar deficiências vitamínicas ou alterações metabólicas.

. Você fará um exame de Ressonância Magnética do crânio sem contraste para avaliar alterações estruturais cerebrais.

- Você poderá recusar a participar da pesquisa sem nenhuma penalização ou prejuízo.

- A sua participação como voluntário, não auferirá nenhum privilégio, seja ele de caráter financeiro ou de qualquer natureza.

- A sua participação não implica em riscos para sua saúde por estar participando desta pesquisa.

- Serão garantidos o sigilo e privacidade, sendo reservado ao participante o direito de omissão de sua identificação ou de dados que possam comprometê-lo.

- Na apresentação dos resultados não serão citados os nomes dos participantes.

- Este TCLE será assinado em duas vias, sendo que uma será entregue a você (participante ou responsável) e a 2ª via será arquivada com o pesquisador.

Autorizo minha participação na pesquisa “Caracterização das Alterações Cognitivas e de seus possíveis correlatos motores, laboratoriais e de imagem do paciente portador de Doença Renal Crônica (DRC) nos estágios 3, 4 e 5 não dialítico”, recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar, se assim o desejar. Desta forma, declaro que concordo em participar do estudo acima referido.

Juiz de Fora, ____ de _____ de 20__.

Nome do profissional: _____

Assinatura: _____

Nome da pesquisadora: _____

Assinatura: _____