

Universidade Federal do Maranhão
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança
Mestrado Acadêmico

Francieli Goulart Ribeiro

**Avaliação cognitiva em pacientes com doença renal
crônica no Serviço de Nefrologia de um Hospital
Universitário**

São Luís
2015

Francieli Goulart Ribeiro

**Avaliação cognitiva em pacientes com doença renal
crônica no Serviço de Nefrologia de um Hospital
Universitário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão para obtenção título de mestre

Área de concentração: Ciências Aplicadas à saúde do Adulto

Orientador:
Prof^ª. Dr. Natalino Salgado Filho

São Luís
2015

Francieli Goulart Ribeiro

**Avaliação cognitiva em pacientes com doença renal
crônica no Serviço de nefrologia de um Hospital
Universitário**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança da Universidade Federal do Maranhão para obtenção título de mestre.

Banca Examinadora do Processo de Defesa da Dissertação de Mestrado apresentada considerou aprovada em ____/____/____.

Prof. Dr. Natalino Salgado
Orientador
Universidade Federal do Maranhão
Programa de Pós-graduação em Saúde do Adulto e da Criança

Prof^a. Dra. Jacira do Nascimento Serra
Examinador (a)
Docente do Curso de Medicina da Universidade CEUMA
Doutora em políticas Públicas

Prof^a Rita Carvalho Frazão Correa
Examinador (a)
Universidade Federal do Maranhão
Programa de Pós-Graduação em Saúde do Adulto e da Criança

Prof^a. Dra. Cristiane Fiquene Conti
Examinador (a)
Docente do Departamento de Morfologia
Universidade Federal do Maranhão

Aos meus pais, base e início de tudo.

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar meus caminhos e minhas escolhas.

Aos meus pais e minha irmã, que sempre estiveram ao meu lado em todas as decisões e todos os momentos.

Ao Prof. Dr. Natalino Salgado Filho, pelo incentivo e orientação na realização desta pesquisa.

A cada membro desta equipe, que contribuíram para execução desse trabalho: Danielle Guimarães, Fernando e Samya Nolleto.

Aos amigos que estiveram ao meu lado nessa jornada e me apoiaram nos momentos difíceis que foram enfrentados: Ana Rafaela, Tarsila Maia e Mara Cutrim.

A professora Rita Carvalhal pelo companheirismo e aconselhamento ao longo desses dois anos.

*Mude suas opiniões. Mantenha seus princípios.
Troque suas folhas. Mantenha suas raízes.*

(Victor Hugo)

RESUMO

Introdução: Déficit cognitivo, incluindo demência, é um problema comum, porém pouco reconhecido em pacientes portadores de doença renal crônica estágio final (DRC-V). Em pacientes em hemodiálise a prevalência do comprometimento cognitivo tem sido estimada entre 30% a 60%. As causas dessa associação não estão totalmente estabelecidas e fatores relacionados à doença renal crônica (DRC) e ao seu tratamento podem estar envolvidos. Estudos contemporâneos sugerem que indivíduos com DRC-V apresentam prevalência duas a sete vezes maior de declínio cognitivo e demência quando comparado com a população geral. Além de prevalente, a condição está associada a um pior prognóstico nesses pacientes, incluindo aumento do risco de abandono da diálise, hospitalização e morte, implicando também em maiores custos do tratamento. **Objetivo:** Avaliação cognitiva em pacientes do serviço de Hemodiálise do Hospital Universitário Presidente Dutra/ Universidade Federal do Maranhão (HUPD/UFMA). **Métodos:** Estudo transversal, no período de agosto a setembro de 2014, com 69 pacientes com DRC dialítica, com idade superior a 18 anos, tempo de diálise maior que um mês, condição clínica estável sem hospitalização por eventos agudos nos últimos 30 dias, acuidade visual e auditiva suficientes para completar os testes cognitivos. A função cognitiva foi avaliada através da aplicação de dois testes cognitivos, o Mini-Exame do Estado Mental e o Teste do Desenho do Relógio, e da escala de qualidade de vida diária para análise do impacto nas atividades de vida diária dos participantes. A adequação da diálise foi avaliada pelo Kt/V single pool (spKt/V) e pelo percentual de retirada da ureia (PRU). **Resultados:** Entre os 69 participantes do estudo, a idade média (DP) foi de 43,5 anos (17,2); 55% eram mulheres, 43% eram negros e 76% eram hipertensos, 51% dos participantes apresentam mais de 8 anos de escolaridade e 16% são analfabetos. O MEEM foi alterado em 8 participantes (11,8%). O teste do relógio foi alterado em 38 participantes (55%), dentre esses participantes do sexo masculino, 26,7% apresentavam teste alterado e 55,3% das mulheres apresentam alteração ($p=0,05$). Dentre os pacientes com MEEM alterado todos apresentavam prejuízo nas atividades de vida diária (QAVD) ($p=0,02$). Participantes com relógio anormal apresentavam prejuízo das QAVD ($p<0,001$). A média (DP) do Kt/V foi de 1,59 (0,41) e a do PRU foi de 72,09% (6,93). Não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre declínio cognitivo e valores de spKt/V ou PRU. **Conclusão:** Pacientes em hemodiálise apresentam déficit cognitivo com maior comprometimento das funções executivas. O uso isolado do MEEM em pacientes dialíticos não estaria indicado uma vez que esses pacientes podem ter comprometimento cognitivo, mesmo com MEEM normal. Níveis menores de spKt/V ou PRU não estão associados a um pior desempenho cognitivo. Estudos futuros devem confirmar esses resultados em análises longitudinais.

Palavras chave: Demência, hemodiálise, Insuficiência renal.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive deficit, including dementia, is a common problem, although little recognized in patients with chronic end-stage renal disease. In patients undergoing hemodialysis prevalence of cognitive impairment has been estimated between 30% and 60%. The causes of this association are not fully established and factors related to chronic kidney disease (CKD) and its treatment may be involved. Contemporary studies suggest that individuals with end-stage chronic kidney disease (CKD-V) have prevalence two to seven times more likely to cognitive decline and dementia when compared to the general population. Addition to prevalent, the condition is associated with a worse prognosis in these patients, including increased risk of dialysis abandonment, hospitalization and death, also implying in higher treatment costs. **Objective:** Evaluate the prevalence of cognitive decline and dementia in patients on hemodialysis service of the Hospital Universitário Presidente Dutra/ Universidade Federal do Maranhão. **Methods:** Cross-sectional study in the period August-September 2014, in 69 patients with dialysis CKD, aged 18 years, duration of dialysis more than one month, stable clinical condition without hospitalization for acute events in the last 30 days, eyesight and hearing sufficient to complete the cognitive tests. Cognitive function was assessed by applying two cognitive tests, the Mini-Mental State Examination and the Clock Drawing Test, and daily quality of life scale for analysis of the impact on daily activities of the participants. The adequacy of dialysis was evaluated by the Kt/V single pool (SPKT/V) and the percentage of removal of urea (PRU). **Results:** Among the 69 participants in the study, mean (SD) age was 43.5 years (17.2); 55% were women, 43% were black and 76% were hypertensive. 51% of respondents have more than 8 years of schooling and 16% are illiterate. The MMSE was amended on 8 participants (11.5%). The clock test was altered in 38 participants (55%), of these 19.4% of male participants and 50% of women ($p = 0.030$). Among patients with MMSE altered all had impairment in activities of daily living (QAVD) ($p = 0.019$). Participants with abnormal watch had prejudice of QAVD ($p = 0.001$). The mean ($\pm$) of the Kt / V was 1.59 (0.41), and the PRV was 72.09% (6.93). There was no statistically significant relationship between cognitive decline and values of SPKT / V or PRU. **Conclusion:** Hemodialysis patients have cognitive impairment with greater impairment of executive functions. The isolated use of MMSE in dialysis patients would not be indicated as these patients may have cognitive impairment, even with normal MMSE. Lower levels of SPKT / V or PRU are not associated with worse cognitive performance. Future studies should confirm these results in longitudinal analyzes.

Keywords: Dementia, hemodialysis, renal insufficiency.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Caracterização amostral dos portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HU/UFMA. São Luís, Maranhão, 2014.....	24
Tabela 2 – Média e desvio padrão de características do processo dialítico e dos exames laboratoriais dos pacientes com DRC no serviço de Nefrologia do HU/UFMA. São Luís, Maranhão, 2014.....	25
Tabela 3 – Associação entre declínio cognitivo por meio do MEEM e dados de identificação e sóciodemografia de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	25
Tabela 4 – Associação entre declínio cognitivo por meio do MEEM e comorbidades de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	26
Tabela 5 – Comparação de características do processo dialítico e exames laboratoriais em portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA com e sem declínio cognitivo por meio do MEEM.....	26
Tabela 6 – Escores de testes cognitivos de acordo com quartis de spKt/V em portadores de DRC em hemodiálise no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	27
Tabela 7 – Escores de testes cognitivos de acordo com quartis de percentual de retirada de ureia (PRU) em portadores de DRC em hemodiálise no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	27
Tabela 8 – Regressão logística entre alteração cognitiva pelo MEEM características biológicas e marcadores de qualidade da diálise em portadores de doença renal crônica em hemodiálise no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA..	27
Tabela 9 – Associação entre declínio cognitivo por meio do Teste do Relógio e dados de identificação e sócio demográfica de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	28
Tabela 10 – Associação entre declínio cognitivo por meio do Teste do Relógio e comorbidades de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	29
Tabela 11 – Comparação dos exames laboratoriais e das características do processo dialítico em portadores de doença renal crônica no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	29
Tabela 12 – Associação entre declínio cognitivo por meio do Teste do Relógio e comorbidades de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.....	30

LISTA DE ABREVIATURAS

CEP - Comitê de Ética em Pesquisa

CNS - Conselho Nacional de Saúde

CrCl - Clearance de creatinina

DA - Doença de Alzheimer

DRC – Doença renal crônica

DRC-V- Doença renal crônica estagio terminal

DV – Demência vascular

DM - Diabetes mellitus

HD - Hemodiálise

HAS - Hipertensão arterial sistêmica

HUPD/UFMA - Hospital Universitário Presidente Dutra/Universidade Federal do Maranhão

MEEM – Mini-exame do estado mental

NOMAS - *The Northern Manhattan Study*

SBN - Sociedade Brasileira de Nefrologia

SNC - Sistema Nervoso Central

spKt/V - Kt/V single pool

PRU - Percentual de retirada da ureia

QAVD – Qualidade de atividades de vida diária

TDR – Teste do desenho do relógio

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	11
2	FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	13
3	OBJETIVOS.....	18
3.1	Geral.....	18
4.2	Específicos.....	18
4	METODOLOGIA.....	19
4.1	Tipo de Estudo.....	19
4.2	Período e Local de Estudo.....	19
4.3	Amostra e amostragem.....	19
4.4	Coleta de Dados.....	20
4.5	Análise de Dados.....	22
4.6	Aspectos Éticos.....	23
5	RESULTADOS.....	24
6	REFERENCIAS.....	31
7	APÊNDICES.....	34
8	ANEXOS.....	38
9	PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO.....	47
9.1	Nome do periódico.....	47
9.2	Normas Editoriais.....	47
9.3	Artigo propriamente dito.....	53
10	SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO	78
10.1	Nome do periódico.....	78
10.2	Normas Editoriais.....	78
10.3	Artigo propriamente dito.....	78

1 INTRODUÇÃO

Déficit cognitivo, incluindo demência, é um problema comum, porém pouco reconhecido em pacientes portadores de doença renal crônica estágio final, em pacientes em hemodiálise a prevalência do comprometimento cognitivo tem sido estimada entre 30% a 60% (BUGNICOURT et al, 2013). Além de prevalente, a condição está associada a um pior prognóstico nesses pacientes, incluindo aumento do risco de abandono da diálise, hospitalização e morte, implicando também em maiores custos do tratamento (KURELLA et al, 2006; TAMURA; YAFFE, 2011). O reconhecimento do prejuízo cognitivo nessa população é importante, pois, além de permitir a identificação de causas potencialmente reversíveis (TAMURA; YAFFE, 2011), objetiva reduzir a morbidade significativa associada a essa condição e melhorar a qualidade de vida do paciente (KURELLA et al, 2004).

Estudos contemporâneos sugerem que indivíduos com doença renal crônica estágio terminal (DRC-V) apresentam prevalência entre duas e sete vezes maior em relação ao declínio cognitivo e demência quando comparado com a população geral (KURELLA et al, 2006). A primeira meta-análise que avaliou esta associação concluiu que indivíduos com DRC têm risco 65% maior de apresentar declínio cognitivo comparado a pessoas saudáveis (ETGEN et al, 2012). O comprometimento da cognição entre indivíduos renais é mais pronunciado naqueles em programa de hemodiálise (HD) crônica (POST et al, 2010). Estudo comparando eventuais mudanças na capacidade cognitiva de indivíduos em programa de HD e idosos (acima de 65 anos) demonstrou que hemodialíticos apresentaram maior redução na capacidade cognitiva que os idosos (BOSSOLA et al, 2011).

Semelhante à população geral, o diagnóstico de demência nos pacientes com DRC-V é mais comum entre idosos, mulheres e pacientes não brancos (TAMURA et al, 2011). Idade avançada é o maior fator de risco; 30 a 35% dos pacientes DRC-V com mais de 75 anos de idade apresentam declínio cognitivo nos testes neuropsicológicos (MURRAY et al, 2006). A prevalência de déficit cognitivo no adulto jovem em DRC-V pode variar de 10 a 30%, portanto estratégias de avaliação baseadas somente na idade podem perder uma parcela de pacientes com

comprometimento cognitivo (TAMURA et al, 2011).

2 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Demência é o estado de disfunção cognitiva persistente e progressiva caracterizada pelo prejuízo da memória e pelo menos outro aspecto ou domínio das funções cognitivas, como linguagem, orientação, raciocínio, atenção ou funções executivas, definidas pelas habilidades cognitivas necessárias ao planejamento e execução de tarefas sequenciais. O declínio cognitivo pode ser severo o suficiente e interferir na independência do paciente e nas suas atividades de vida diárias, caracterizando o estágio de demência (KURELLA et al, 2011). Doença de Alzheimer é a forma mais comum de demência na população geral, enquanto a demência vascular, isolada ou em associação com Alzheimer ocupa o segundo lugar no Brasil (QUERFURTH; LAFERLA, 2010).

Déficit cognitivo leve é a terminologia mais usada para descrever o prejuízo cognitivo além daquele relacionado ao envelhecimento normal, porém sem existir ainda critérios para demência. Entre a população idosa o déficit cognitivo mínimo apresenta uma taxa de conversão para demência em torno de 5 a 20% (MANLY et al, 2008). Pacientes com declínio cognitivo faz-se necessário à investigação de causas reversíveis de demência, são elas: deficiência de vitamina B12, hipotireoidismo, infecciosas (vírus HIV, sífilis), medicamentosa (anticolinérgicos, antipsicóticos, benzodiazepínicos), pseudodemência depressiva e hidrocefalia de pressão normal (KURELLA et al, 2011).

Aos 60–65 anos, 1% da população é afetada pela síndrome demencial chegando, após os 80-85 anos, a acometer 10 a 35% da população. Dos pacientes com demência acima dos 65 anos, metade tem doença de Alzheimer (DA), 16% Demência Vascular (DV) (WHO, 2012). Estimativas brasileiras são semelhantes às mundiais (SCAZUFCA et al, 2008).

A Doença Renal Crônica (DRC) constitui hoje em um importante problema de saúde pública. Segundo dados da Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 2013 a estimativa de pacientes em terapia dialítica era de 100.397, sendo que 84% desses pacientes têm como fonte pagadora da hemodiálise o Sistema Único de Saúde (SUS).

A DRC apresenta incidência crescente na população, especialmente a idosa (ATKINS, 2004; LUGON, 2009), que também está em maior risco de desenvolvimento de distúrbios cognitivos e demência (TAMURA et al, 2011). Como indivíduos com DRC em todos os estágios apresentam maior prevalência prejuízo cognitivo e dado o aumento na expectativa de vida da população, o impacto da disfunção cognitiva associada à DRC tende a aumentar (BUGNICOURT et al, 2013). Apesar disso, o distúrbio ainda é pouco reconhecido nos doentes renais crônicos e faltam *guidelines* baseados para sua detecção, prevenção e manejo nessa população (TAMURA et al, 2011).

Com os recentes avanços nas terapias renais substitutivas, a expectativa de vida dos indivíduos com DRC em tratamento hemodialítico tem aumentado (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011). No entanto, com os anos de tratamento, há comprometimento da função cognitiva que influencia, consideravelmente, a qualidade de vida, inclusive prejudicando a aderência às terapias e ao programa de diálise (KURELLA et al, 2005).

A neuropatologia do declínio cognitivo e da demência no doente renal crônico é desconhecida, porém várias linhas de evidência indicam que a doença cerebrovascular pode ter um papel significativo. A arquitetura vascular do cérebro e do rim apresenta características anatômicas e hemodinâmicas semelhantes, essa observação tem levado ao questionamento que comprometimento cognitivo e DRC (incluindo microalbuminúria) são reflexos da injúria vascular em diferentes órgãos (IKRAM et al, 2008). O cérebro e o rim apresentam características hemodinâmicas e vasoreguladoras semelhantes, eles são órgãos que oferecem baixa resistência ao fluxo sanguíneo, sendo assim expostos a elevado fluxo de sangue e ficando suscetíveis ao dano vascular, de forma adicional os tradicionais fatores de risco vasculares, como a hipertensão arterial sistêmica, são maiores em pacientes em hemodiálise que na população geral (BUGNICOURT et al, 2013).

A doença vascular está mais relacionada ao comprometimento cognitivo na população com DRC. Na população geral as duas principais causas de demência em adultos são a Doença de Alzheimer e a demência vascular, respondendo por mais de 80% dos casos. Entretanto, nos pacientes dialíticos o comprometimento cognitivo parece ter como principal causa de doença vascular (PEREIRA et al, 2005). Essa

hipótese é corroborada por Helmer et al (2011) onde o rápido declínio da função renal ($>4\text{ml/min/1,73m}^2$) durante os primeiros 4 anos de seguimento foi associado com declínio cognitivo e incidência de demência com componente vascular. Estudos recentes, no entanto, sugerem que a associação entre DRC e disfunção cognitiva é independente da presença de fatores de risco vasculares e da ocorrência de doenças circulatórias (TAMURA; YAFFE, 2011). Portanto, outros mecanismos potenciais parecem estar envolvidos, especialmente na ausência de doença cerebrovascular obvia, incluindo anemia, depressão, efeitos colaterais de medicações e, possivelmente, injúria neuronal direta por toxinas urêmicas (TAMURA; YAFFE, 2011; BUGNICOURT et al, 2013). A disfunção cognitiva parece ser mais prevalente à medida que a função renal piora e várias toxinas urêmicas foram implicadas na patogênese da disfunção cognitiva (TAMURA; YAFFE, 2011; BUGNICOURT et al, 2013). Permanece desconhecido, entretanto, se a uremia em si é um fator diretamente responsável pelo declínio cognitivo e se, conseqüentemente, uma maior remoção de solutos através de doses mais eficazes de diálise poderia estar associado a uma melhor função cognitiva.

Fatores de risco para demência na população geral, como idade, etnia, nível educacional, diabetes, tabagismo e doença cerebrovascular, assim como fatores modificáveis relacionados à uremia: dose insuficiente de diálise, exposição ao alumínio e anemia; estão associados com declínio cognitivo entre pacientes com DRC-V (KURELLA et al, 2004). Fatores como estado nutricional, menor taxa de filtração glomerular (KURELLA, 2011), presença de doenças cardiovasculares, complicações ateroscleróticas e albuminúria têm sido associados ao declínio cognitivo na DRC (ETGEN et al, 2012). A relação entre DRC e comprometimento cognitivo é consenso, porém, há muitos elementos confundidores que devem ser considerados, como os fatores de risco cardiovasculares, que têm relação já estabelecida com declínio cognitivo, e estão, também, presentes em indivíduos renais (WEINER et al, 2011).

Segundo Khatri, Wright e Nickolas (2007) e Nickolas et al (2008) no estudo NOMAS (The Northern Manhattan Study) foi descrito a associação entre doença renal crônica (DRC) com declínio cognitivo e essa relação foi estendida para redução da taxa de filtração glomerular ou Clearance de creatinina (CrCl). Nesse estudo a

probabilidade de declínio cognitivo foi maior naqueles pacientes com $\text{CrCl} < 45 \text{ ml/min}$, quando comparada com aqueles com CrCl entre 45 e 60 ml/min (MINESH et al, 2009). Vários mecanismos suportam essa hipótese, sendo o mais provável o efeito adverso da DRC na vasculatura cerebral, sendo evidenciado que o CrCl entre 15 e 60 ml/min está independentemente associado com um aumento de 43% no risco de AVC e doença vascular da substância branca, ambos os fatores de risco para demência (NICKOLAS et al, 2008). Ainda nesse estudo foi evidenciada a relação entre perda da função renal e incremento do declínio cognitivo, para cada aumento de 0,1 mg/dl no valor de creatinina basal houve um declínio médio de 0,04 pontos por ano na escala cognitiva utilizada (MINESH et al, 2009).

Fatores de risco vasculares não tradicionais estão relacionados ao risco de declínio cognitivo na população renal, fatores inflamatórios como a hiperhomocisteïnemia, estado de hipercoagulabilidade e stress oxidativo, poderiam acelerar a progressão da aterosclerose e disfunção endotelial, sendo que ambos estão associados com o risco de demência (BUGNICOURT et al, 2013). Fatores cardiovasculares como acidente vascular encefálico isquêmico (AVE-I), isquemias subclínicas de Sistema Nervoso Central (SNC) e doença vascular comprometendo a substância branca encefálica também estão relacionados ao maior risco de demência (ELEAS et al, 2009).

Vários estudos demonstram a associação entre DRC com declínio cognitivo e demência independente dos fatores de risco vasculares como hipertensão e diabetes, sugerindo que fatores relacionados à DRC e seu tratamento podem ter implicação no déficit cognitivo. Fatores de risco nefrogênicos como anemia e microalbuminúria estão relacionados ao comprometimento cognitivo, assim como fatores relacionados ao tratamento intra-dialítico como hipotensão e hiperviscosidade (KURELLA et al, 2011).

Níveis elevados de homocisteína estão presentes em 85% dos pacientes dialíticos, mas apenas em 10% da população geral (MASSY, 2000). Em estudo de coorte prospectivo, homocisteína plasmática foi fator de risco independente para demência (SESHADRI et al, 2008). Existem possíveis mecanismos que fazem com que níveis elevados de homocisteína causem comprometimento cognitivo. Primeiro a hiperhomocisteïnemia possui efeito protrombótico direto no sistema vascular e assim

levar a doença de pequenos e grandes vasos, por estimular uma resposta inflamatória endotelial (FASSBENDER et al, 1999). Segundo, induzindo lesão de vias neuronais por efeito direto, ao ativar a via do receptor N-metil-D-Aspartato ou por conversão ácido homocisteínico, levando a morte neuronal (BUGNICOURT et al, 2013).

Demência apresenta forte associação com morbimortalidade na população geral. A realização de uma investigação cognitiva em pacientes com DRC pode contribuir para diagnóstico e abordagem clínico-terapêutica precoce, intervenções farmacológicas e não farmacológicas com ênfase na avaliação comportamental e psicossocial que melhoram a adesão e contribuem para menor incidência de abandono da terapêutica para DRC.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

Avaliar a prevalência de declínio cognitivo e demência nos pacientes do serviço de Hemodiálise do Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão.

3.1 Específicos

Definir a prevalência de declínio cognitivo nos pacientes portadores de doença renal crônica dialítica;

Estudar a associação entre declínio cognitivo e fatores de risco cardiovasculares como hipertensão e diabetes mellitus, tempo de terapia dialítica e etiologia da perda da função renal;

Analisar a relação da adequação da hemodiálise e o déficit cognitivo.

Analisar o tempo de hemodiálise e o déficit cognitivo.

4 METODOLOGIA

4.1 Tipo de estudo

Transversal, analítico.

4.2 Período e local de estudo

Pacientes em hemodiálise no mês de agosto e setembro de 2014, no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Unidade Presidente Dutra (HUUFMA/UPD) foram considerados para o estudo.

4.3 Amostra e Amostragem

A população correspondeu a todos os pacientes em terapia renal substitutiva do tipo hemodiálise, protocolados no Serviço de Hemodiálise do Hospital Universitário Presidente Dutra/UFMA durante o período de agosto a setembro de 2014, com idade superior a 18 anos, tempo de diálise maior que um mês, condição clínica estável sem hospitalização por eventos agudos nos últimos 30 dias, acuidade visual e auditiva suficientes para completar os testes cognitivos.

Amostragem por conveniência, e dentre os 125 pacientes em hemodiálise no serviço e período estudados, 86 preencheram os critérios de inclusão da pesquisa. Destes, 69 consentiram a participação e completaram os testes.

As perdas foram em decorrência de um número significativo de não aceitação para realização da pesquisa e participantes com incapacidade visual grave definida por cegueira.

4.3.1 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão adotados para a participação nesse estudo foram: tempo de diálise maior que um mês, condição clínica estável sem hospitalização por eventos agudos nos últimos 30 dias e acuidade visual e auditiva suficientes para completar os testes cognitivos, não sendo incluídos pacientes menores de 18 anos de idade, pacientes cegos e déficit auditivo definido como surdez total.

4.3.2 Critérios de exclusão

Nos critérios de exclusão, não foram considerados pacientes com sinais e sintomas clínicos de hipotireoidismo, sorologias positiva para hepatite B, C e HIV; sendo que os resultados dos respectivos exames laboratoriais foram retirados da rotina de exames do serviço; também não foram considerados pacientes com sintomas clínicos de hidrocefalia de pressão normal (incontinência urinária, alteração da marcha e prejuízo cognitivo).

4.4 Coleta de dados

Levantamento das fichas dos pacientes cadastrados no Serviço de Hemodiálise do Hospital Universitário Presidente Dutra. As informações sociodemográficas e clínicas da amostra foram obtidas através de entrevista com o paciente e de revisão do prontuário hospitalar (APÊNDICE A).

Os dados avaliados foram: idade, sexo, procedência (São Luís, região metropolitana ou interior do estado), diagnóstico prévio de hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM), tempo em terapia dialítica, causa da perda da função renal.

A classificação de idade obedeceu aos padrões do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), sendo aqueles com idade menor que 19 anos classificados como jovens, entre 20 e 59 anos adultos e acima de 60 anos idosos.

Os exames laboratoriais referentes ao mês de setembro de 2014 para cada paciente foram obtidos através do banco de dados eletrônico do setor de diálise do HUUFMA que constam como exames de rotina.

A pesquisa de declínio cognitivo foi realizada através da aplicação de dois testes cognitivos diferentes. O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) e o Teste do desenho do relógio (TDR), dois testes de rastreio de déficit cognitivos já validados onde é possível avaliar prejuízo de memória recente através do MEEM e função executiva pelo TDR, escolhido ambos pela melhor dinâmica de aplicação durante as sessões de hemodiálise. A pesquisa foi realizada por pesquisadores treinados pela neurologista da pesquisa, para garantir a qualidade e a confiabilidade entre os avaliadores. Os testes foram aplicados durante a sessão de hemodiálise, trinta minutos após seu início.

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) proposto inicialmente por FOLSTEIN et al (1975), é um teste de função cognitiva global que examina orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate ou atenção) e evocação, cálculo, praxia e habilidades de linguagem e visuoespaciais (ANEXO A). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde à melhor capacidade cognitiva. É provavelmente o teste mais utilizado mundialmente para rastreio de perda cognitiva ou como avaliação cognitiva na beira do leito e possui versões em diversas línguas, sendo utilizada nesse estudo a versão validada para a população brasileira traduzida e adaptada por Bertolucci, 1994.

O ponto de corte utilizado foi ajustado para o nível educacional, sendo de 13 pontos para indivíduos sem instrução, de 18 pontos para indivíduos com 1 a 7 anos de estudo (ensino elementar e médio) e de 26 pontos se mais que 7 anos de estudo (ensino superior).

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) avalia habilidades visuoespaciais, habilidades construtivas e funções executivas (ANEXO B). O resultado se baseia em uma classificação hierárquica de erros no desenho do relógio que se relaciona a uma pontuação, a qual é considerada normal se menor que 6 pontos, suspeita de alteração se 7 e 8 pontos e alterada se maior que 8 pontos (SHULMAN et al, 1986).

A adequação da diálise foi quantificada pelas fórmulas de percentual de redução de ureia (PRU) e Kt/V single-pool ($spKt/V$). Os valores de $spKt/V$, PRU e exames laboratoriais referentes ao mês de setembro de 2014 para cada paciente foram obtidos através do banco de dados eletrônico do setor de diálise do HUUFMA. As variáveis $spKt/V$ e PRU foram compartmentadas em quartis.

Foi utilizado o Questionário de Atividades Instrumentais de Pfeffer, (PFEFFER et al, 1982), que é uma escala composta por dez itens que evidencia a funcionalidade através do grau de independência para realização das atividades instrumentais de vida diária. É constituído por itens relacionados à capacidade do indivíduo de realizar atividades da vida diária e atividades com maior demanda cognitiva, como fazer compras, preparar a alimentação, manter-se em dia com as atualidades e prestar atenção em programas de rádio e televisão e os discutir. O escore mínimo é 0 e o máximo é 30. Quanto mais pontos, maior é a dependência do indivíduo, sendo considerada a presença de prejuízo funcional a partir de um escore de 3. Foi utilizada para avaliar a habilidade em realizar atividades instrumentais (ANEXO C).

4.5 Análise dos dados

O software Microsoft Office Excel®, versão 2010, (Microsoft Corporation, Redmond, United States of America) foi utilizado para preparação do banco de dados.

As variáveis categóricas são apresentadas por meio de frequências e porcentagens e as numéricas por média e desvio padrão ($Md \pm Dp$) ou mediana e amplitude (Mín – Máx).

Para avaliação da normalidade das variáveis numéricas em estudo, foi realizado o teste Shapiro Wilk. O teste T-Student, quando aplicável, ou o teste de Mann-Whitney foram utilizados para comparar as variáveis numéricas, segundo os critérios da escala MEEM e Escala de Qualidade de atividades de vida diária (QAVD). Para o teste do relógio as variáveis numéricas foram comparadas por meio da Análise de Variância (ANOVA) ou Kruskal-Wallis. Comparação das variáveis categóricas foi realizada por meio do teste Qui-quadrado.

As variáveis spKt/V e PRU foram compartimentadas em quartis, os quais foram associados às variáveis de interesse através dos testes de Qui-quadrado e ANOVA, conforme a indicação. Na correlação dos parâmetros de adequação da diálise e o escore dos testes cognitivos foi utilizada correlação linear de Pearson. A regressão logística bruta e ajustada foi aplicada para confecção de modelo final de associação entre as variáveis de interesse e o declínio cognitivo. A normalidade foi testada por meio de Shapiro-Wilk.

Foi utilizado programa estatístico Stata (12.0) ®, (Stata Corp LP, College Station, Texas, United States of America). Em todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de 5%.

4.6 Aspectos éticos

Este projeto foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa (ANEXO D), por meio da Plataforma Brasil®, e só foi iniciado após sua liberação conforme Resolução de nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e suas complementares do Conselho Nacional de Saúde (CNS) (BRASIL, 2013).

Coleta de consentimento por meio de Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (APÊNDICE B) e a autorização pelo Comitê de Ética em

Pesquisa (CEP). A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Hospital Universitário (HUUFMA), sob o número de parecer 756.768.

5 RESULTADOS

A média da idade dos participantes foi de 43,5 anos; 55% eram mulheres, 43,0% eram negros e 76% eram hipertensos. A causa primária mais comum da perda da função renal foi a nefroesclerose hipertensiva (33,3%), 50% dos participantes apresentavam mais de 8 anos de escolaridade e 16,0% eram analfabetos. A quanto aos níveis de escolaridade, 51,0% dos participantes apresentam mais de 8 anos de escolaridade e 16% são analfabetos (TABELA 1).

Tabela 1 – Caracterização amostral dos portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HU/UFMA.

Variáveis	n (%)
Sexo	
Masculino	31 (44,9)
Feminino	38 (55,1)
Idade (anos)	
18 – 19	2 (2,9)
20 a 59	54 (74,4)
60 ou mais	12 (17,7)
Raça	
Negra	30 (43,5)
Parda	35 (50,7)
Branca	4 (5,8)
Escolaridade (anos de estudo)	
Sem instrução	11 (15,9)
Até 7 anos	23 (33,3)
8 ou mais	35 (50,8)
Causa da perda da função renal	
Hipertensão	23 (33,3)
Diabetes	13 (18,8)
Lupus	7 (10, 2)
Outra causa específica	7 (10, 2)
Indeterminada	19 (27,5)
Presença de Comorbidade	
Hipertensão	53 (76,8)
Diabetes	15 (21,7)
AVC ¹ prévio	1 (1,4)
DAC ²	2 (2,8)
Total	69 (100,0)

¹ Acidente vascular cerebral; ² Doença arterial coronariana.

A média (DP) do tempo em tratamento dialítico foi de 55,6 (29,36) e a média (DP) do Kt/V foi de 1,59 (0,41). A média (DP) dos valores de exames laboratoriais dos participantes foi de: hemoglobina 10,2g/dl (1,45), Hematócrito 32,2% (4,3), albumina 4,1g/dl (0,4), glicemia 126mg/dl (68,7) (TABELA 2).

Tabela 2 – Média e desvio padrão de características do processo dialítico e dos exames laboratoriais dos pacientes com DRC no serviço de Nefrologia do HU/UFMA.

Variáveis	Md±Dp
Kt/V	1,59±0,41
Tempo de diálise (meses)	55,63±29,36
Hemoglobina (g/dl)	10,13±1,45
Hematócrito (%)	32,19±4,30
Albumina (g/dl)	4,10±0,40
Glicemia (mg/dl)	126,22±68,74

Encontrados oito participantes (11,8%) com MEEM alterado, dentre esses 13,3 %no sexo masculino e 10,5% no sexo feminino ($p=0,72$), 5 com faixa etária entre 20 e 59; e dois acima de 60 anos ($p=0,44$). Dentre os participantes que se definiam como de etnia parda, 11,8% apresentavam alteração, os de etnia negra 10 % e os de etnia branca somente 1 participante ($p=0,68$). Quanto ao grau de escolaridade 1 participante sem instrução apresentava alteração do MEEM e 7 apresentavam mais de oito anos de escolaridade. ($p=0,04$) (TABELA 3).

Tabela 3 – Associação entre declínio cognitivo por meio do MEEM e dados de identificação e sócio demográfica de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	MEEM¹		p-valor
	Alterado n = 8	Normal n = 61	
Sexo			
Masculino	4 (13,3)	26 (86,7)	0,7210
Feminino	4 (10,5)	35 (89,5)	
Idade (anos)			
18 – 19	1 (50,0)	1 (50,0)	0,1810
20 a 59	5 (9,3)	50 (90,7)	
60 ou mais	2 (16,7)	10 (83,3)	
Md±Dp	32 (19 – 99)	42 (18 – 85)	0,4462
Raça			
Negra	3 (10,0)	27 (90,0)	0,6820
Parda	4 (11,8)	30 (88,2)	
Branca	1 (25,0)	3 (75,0)	
Escolaridade (anos de estudo)			
Sem instrução	1 (9,1)	10 (90,9)	0,0380
Até 7 anos	0 (0,0)	23 (100,0)	
8 ou mais	7 (20,6)	27 (79,4)	
TOTAL	8 (11,8)	61 (88,2)	

¹Mini Exame do Estado Mental; J Mann Whitney.

A comorbidade mais prevalente, nos participantes com MEEM alterado, foi a HAS (11,5%), e dentre as causas da perda da função renal, a nefroesclerose

hipertensiva englobava 9,1% dos participantes e 28,6% outras glomerulopatias (TABELA 4).

Tabela 4 – Associação entre declínio cognitivo por meio do MEEM e comorbidades de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	MEEM ¹		P-valor*
	Alterado n = 8	Normal n = 61	
Causa da perda			
Hipertensão	2 (9,1)	20 (90,9)	0,636
Diabetes	0 (0,0)	12 (100,0)	0,163
Lupus	0 (0,0)	8 (100,0)	0,272
Outra causa	2 (28,6)	5 (71,4)	0,145
Indeterminada	4 (21,1)	15 (78,9)	0,139
Comorbidades			
Hipertensão	6 (11,5)	46 (88,5)	0,917
Diabetes	0 (0,0)	15 (100,0)	0,109
AVC ² prévio	0 (0,0)	1 (100,0)	0,713
DAC ³	0 (0,0)	2 (100,0)	0,600
TOTAL	8 (11,8)	61 (88,2)	

¹Mini-exame do Estado Mental² Acidente vascular cerebral; ³ Doença arterial coronariana; *Teste do Qui-Quadrado.

A análise dos exames laboratoriais em participantes com MEEM alterado evidenciou: média (desvio padrão) de Hematócrito de 32,41% ($\pm 4,11$) ($p=0,45$), hemoglobina de 10,3g/dl ($\pm 1,3$) ($p=0,35$), albumina 4,3g/dl (1,3) ($p=0,11$), não sendo encontrada relação estatisticamente significativa entre os escores do MEEM e os valores de hemoglobina, Hematócrito e albumina. Com relação ao tempo de diálise não foi evidenciado significância estatística na alteração do MEEM (TABELA 5).

Tabela 5 – Comparação de características do processo dialítico e exames laboratoriais em portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA com e sem declínio cognitivo por meio do MEEM.

Variáveis	MEEM ¹		p-valor
	Alterado	Normal	
Hematócrito (%)	32,4 $\pm$ 4,1	32,2 $\pm$ 4,4	0,4491 $\ddagger$
Hemoglobina (g/dl)	10,3 $\pm$ 1,3	10,1 $\pm$ 1,4	0,3447 $\ddagger$
Albumina (g/dl)	4,2 $\pm$ 1,2	4,1 $\pm$ 0,4	0,1092 $\ddagger$
Glicemia (mg/dl)	98,5 (91 – 180)	110 (46 – 466)	0,3238 f
Kt/V	1,50 $\pm$ 0,3	1,59 $\pm$ 0,4	0,2827 $\ddagger$
PRU%	70,2 $\pm$ 10,1	72,2 $\pm$ 72,2	0,2201 $\ddagger$
Tempo de diálise (meses)	49 (9 – 124)	48 (3 – 132)	0,9241 f
TOTAL	8 (11,8)	61 (88,2)	

¹Mini-Exame do Estado Mental; $\ddagger$ Teste T de Student; f Mann Whitney.

Não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre os escores nos testes cognitivos e os valores dos parâmetros de adequação da diálise

analisados (TABELA 6). Contudo, notou-se que houve maior grau de alteração cognitiva nos pacientes com maiores valores de spKt/V ($p=0,67$) e PRU ($p=0,81$) (TABELA 6 e 7), apesar desses resultados não serem estatisticamente significantes. Na análise de regressão logística, também não foi verificada relação de alteração cognitiva com os valores de spKt/V e de PRU ($p = 0,997$) para ambos os parâmetros (TABELA 8).

Tabela 6 – Escores de testes cognitivos de acordo com quartis de spKt/V em portadores de DRC em hemodiálise no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	Quartis (Q) de spKt/V				P-valor
	Q (0,82 – 1,37)	Q (1,38 – 1,54)	Q (1,55 – 1,70)	Q (1,71 – 4,22)	
MEEM ²	26.0±3.9	25.2±3.7	24.1±5.8	24.1±3.9	0,6690
Total, n (%)	17 (25,0)	18 (26,5)	17 (25,0)	16 (23,5)	

¹Kt/V single-pool; ²Mini-exame do estado mental

Tabela 7 – Escores de testes cognitivos de acordo com quartis de percentual de retirada de ureia (PRU) em portadores de DRC em hemodiálise no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	Quartis (Q) de PRU ¹				P-valor
	Q (48,7 – 68)	Q (69,0 – 71)	Q (72,0 – 76,8)	Q (76,9 – 95,0)	
MEEM ²	25.9±3.9	25.1±3.4	24.4±6.1	24.0±3.8	0,8122
Total, n (%)	17 (25,0)	17 (25,0)	17 (25,0)	17 (25,0)	

¹ Percentual de retirada de ureia; ²Mini-exame do estado mental

Tabela 8 - Regressão logística entre alteração cognitiva pelo MEEM características biológicas e marcadores de qualidade da diálise em portadores de doença renal crônica em hemodiálise no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	Alteração cognitiva n (%)	Odds Ratio	(IC 95%)	Valor de p
Idade ≥ 60 anos	2 (16,7)	2,14	0,22 – 20,8	0,510
Sexo masculino	4 (12,9)	0,70	0,12 – 4,09	0,694
Raça Negra	3 (10,0)	0,80	0,14 – 4,39	0,798
Sem instrução	1 (9,1)	0,87	0,04 – 16,96	0,932
Ktv ≥ 1,2	6 (9,4)	7,12	-	0,997
PRU ≥ 65%	6 (10,2)	1,59	-	0,997
Causa da perda da função renal				
Hipertensão	1 (4,6)	0,37	0,03 – 4,46	0,439
Indeterminada	2 (28,6)	3,71	0,42 – 32,1	0,234
Hemoglobina ≥ 12g/dl	2 (22,2)	2,34	0,30 – 17,9	0,413
Hematócrito ≥ 35%	6 (12,0)	2,35	2,12 – 2,61	<0,001

A avaliação da cognição por meio do teste do relógio, esse foi alterado em 38 participantes, dentre participantes do sexo masculino, 26,7% apresentavam teste

alterado e 23,3% suspeito; dentre as mulheres, 55,3% apresentavam teste alterado e 15,8 % suspeito ($p=0,05$). 32 participantes com faixa etária entre 20 a 59 anos apresentavam teste alterado ou suspeito ($p=0,646$). Com relação ao grau de instrução, o teste foi alterado em 63,6% e suspeito em 27,3% dos participantes sem instrução, naqueles com mais de 8 anos de escolaridade foi alterado ou suspeito em 16 participantes (TABELA 9).

Tabela 9 – Associação entre declínio cognitivo por meio do Teste do Relógio e dados de identificação e sócio demográfica de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	RELOGIO ¹			P-valor*
	Anormal n = 25	Suspeito n = 13	Normal n = 31	
Sexo				
Masculino	8 (26,7)	7 (23,3)	15 (50,0)	0,049
Feminino	21 (55,3)	6 (15,8)	11 (28,9)	
Idade (anos)				
18 – 19	1 (50,0)	0 (0,0)	1 (50,0)	0,646
20 a 59	23 (42,6)	9 (16,7)	22 (40,7)	
60 ou mais	5 (41,7)	4 (33,3)	3 (25,0)	
Md±Dp	44 (19 – 99)	46 (29 – 85)	33,5 (18 – 64)	0,0131f
Raça				
Negra	15 (50,0)	7 (23,3)	8 (26,7)	0,462
Parda	12 (35,3)	6 (17,6)	16 (47,1)	
Branca	2 (50,0)	0 (0,0)	2 (50,0)	
Escolaridade (anos de estudo)				
Sem instrução	7 (63,6)	3 (27,3)	1 (9,1)	0,085
Até 7 anos	11 (47,8)	5 (21,7)	7 (30,4)	
8 ou mais	11 (32,4)	5 (14,7)	18 (52,9)	
Total	29 (45,7)	13 (19,1)	26 (34,2)	

¹Teste do relógio;f Kruskal Wallis; *Qui-quadrado.

Houve maior grau de alteração cognitiva no teste do relógio em pacientes com disfunção renal por nefroesclerose hipertensiva (54,5%) apesar de não ser estatisticamente significativo ($p=0,379$), porem dentre os pacientes hipertensos 50% apresentavam teste do relógio alterado e 13,5 suspeito ($p=0,036$) (TABELA 10).

Tabela 10 – Associação entre declínio cognitivo por meio do Teste do Relógio e comorbidades de portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	RELOGIO ¹			P-valor*
	Anormal	Suspeito	Normal	
Causa da perda				
Hipertensão	12 (54,5)	3 (13,6)	7 (31,8)	0,379
Diabetes	5 (41,7)	4 (33,3)	3 (25,0)	0,331
Lupus	2 (25,0)	1 (12,5)	5 (62,5)	0,322
Outra causa	2 (28,6)	0 (0,0)	5 (71,4)	0,129
Indeterminada	8 (42,1)	5 (26,3)	6 (31,6)	0,600
Comorbidades				
Hipertensão	26 (50,0)	7 (13,5)	19 (36,5)	0,036
Diabetes	7 (46,7)	4 (26,7)	4 (26,7)	0,517
AVC prévio	1 (100,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0,505
DAC	0 (0,0)	1 (50,0)	1 (50,0)	0,371

¹Teste do Relógio; *Qui-quadrado.

A análise dos exames laboratoriais em participantes com teste do relógio alterado evidenciou: média (desvio padrão) de hematócrito de 32,3% ($\pm 4,4$) ($p=0,64$), hemoglobina de 10,1g/dl ($\pm 1,4$) ($p=0,48$), albumina de 4,2g/dl ($p=0,09$), glicemia de 111mg/dl ($p=0,23$) não sendo encontrada relação estatisticamente significativa entre os escores do teste do relógio e os valores de hemoglobina, hematócrito, albumina e glicemia (TABELA 11).

Tabela 11 – Comparação dos exames laboratoriais e das características do processo dialítico em portadores de doença renal crônica no serviço de Nefrologia do HUPD/UFMA.

Variáveis	RELOGIO ¹			P-valor
	Anormal	Suspeito	Normal	
Exames laboratoriais				
Hematócrito (%)	32,3 $\pm$ 4,4	31,2 $\pm$ 4,0	32,5 $\pm$ 4,5	0,6353 ‡
Hemoglobina (g/dl)	10,1 $\pm$ 1,4	9,7 $\pm$ 1,3	10,3 $\pm$ 1,5	0,4752 ‡
Albumina (g/dl)	4,2 (2,9 – 4,6)	4 (3,4 – 4,5)	4,25 (2,4 – 5,1)	0,1340 ‡
Glicemia (mg/dl)	111 (61 – 421)	107 (46 – 466)	100 (61 – 213)	0,2915 ‡
Processo dialítico				
Kt/V	1,5 (0,8 – 2,1)	1,6 (1,1 – 4,2)	1,5 (1,1 – 2,0)	0,4901 ‡
PRU%	71,2 $\pm$ 7,0	74,7 $\pm$ 8,3	71,3 $\pm$ 5,7	0,3401
Tempo de diálise (meses)	58 (3 – 127)	44 (8 – 132)	41 (9 – 132)	0,2164 ‡

¹Teste do Relógio; ‡ ANOVA; ‡ Kruskal Wallis.

Ao analisar o impacto do prejuízo cognitivo nas atividades de vida diária foi observado que dentre os pacientes com MEEM alterado, 100% apresentava prejuízo nas atividades de vida diária (QAVD) ($p=0,02$), porém dentre aqueles com MEEM normal para o nível de escolaridade (58%) apresentam alteração na escala QAVD, fato que pode ser explicado por apresentarem alteração em outro teste cognitivo, no caso o teste do relógio.

Dentre os participantes com teste do relógio anormal e suspeito 100,0% apresentava prejuízo das QAVD ($p<0,001$), somente um participante com teste do relógio normal apresentou prejuízo na QAVD (TABELA 12).

Tabela 12 – Associação entre a escala das atividades da vida diária e testes cognitivo sem pacientes com doença renal crônica do HUPD/UFMA.

Variáveis	QAVD ¹		P-valor*
	Anormal	Normal	
MEEN²			
Alterado	8 (100.0)	0 (0.0)	0.022
Normal	35 (58.3)	25 (41.7)	
RELOGIO³			
Anormal	29 (100.0)	0 (0.0)	< 0.001
Suspeito	13 (100.0)	0 (0.0)	
Normal	1 (3.8)	25 (96.2)	
TEMPO DE DIÁLISE			
DE	53 (3 – 132)	43 (25 – 132)	0,2935
PRU%	72,4±7,5	71,1±5,6	0,2200
TOTAL	43 (63,2)	25 (36,8)	

¹ Atividades de vida diária; ²Mini-exame do estado mental; ³Teste do relógio; * Qui-quadrado; † Mann Whitney.

Participantes com maior tempo de diálise apresentaram maior alteração no teste do relógio, sendo anormal naqueles com mediana de tempo de hemodiálise de 58 meses e suspeito com mediana de 44 meses ($p=0,21$), com piores resultados nos testes cognitivos naqueles com maior tempo de diálise, apesar de não ser estatisticamente significativo (TABELA 11).

REFERÊNCIAS

- BASTOS, MG. KIRSZTAJN GM. Doença renal crônica: importância do diagnóstico precoce, encaminhamento imediato e abordagem interdisciplinar estruturada para melhora do desfecho em pacientes ainda não submetidos à diálise. **J Bras Nefrol.** vol. 33, pg. 93-108, 2011.
- BERTOLUCCI, PHF. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq. Neuro-Psiquiatr.** vol.52 no.1 São Paulo Mar. 1994.
- BOSSOLA, M. et al. Mini Mental State Examination over time in chronic hemodialysis patients. **J Psychosom Res.** vol. 71, pg. 50-4, 2011.
- BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. CONSELHO NACIONAL DE SAÚDE. **Norma Operacional nº 001/2013.** Dispõe sobre a organização e funcionamento do Sistema CEP/CONEP, e sobre os procedimentos para submissão, avaliação e acompanhamento da pesquisa e de desenvolvimento envolvendo seres humanos no Brasil, 2013.
- BUGNICOURT, JM. et al. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. **J Am Soc Nephrol.** vol. 24, pg. 353-63, 2013.
- CHERTOW, G.M. *et al.* Exploring the reverse Jshaped curve between urea reduction ratio and mortality. **Kidney Int.** vol. 56, n. 5, pg. 1872-8, 1999.
- ELEAS, MF. et al. Chronic kidney disease, cratinine and cognitive functioning. **Nephrol Dial Transpalnt.** vol. 24, pg. 2446-2452, 2009.
- ETGEN, T. et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. **Am J Nephrol.** vol. 35, pg. 474-82, 2012.
- FASSBENDER, K. et al. Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. **Lancet.** vol. 353, pg. 1586 – 1587, 1999.
- FOLSTEIN, MF, et al. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatric Res.** vol. 12, pg.189-98, 1975.
- GALDINO, T. P. Risco de desnutrição em idosos com déficit de memória ou sintomas depressivos.2012. 99 f. Dissertação (**Mestrado**) - Curso de Gerontologia Biomédica, Pucrs, Porto Alegre, 2012.

GIANG, L.M., et al. Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. **Am J Nephrol**. vol. 33, n. 1, pg. 33-8, 2011.

HELMER, C. et al. Chronic kidney disease, cognitive decline and incident dementia: The 3C Study. **Neurology**. vol. 77, pg. 2043-2051, 2011.

IKRAM, MA. et al. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. **Stroke**. vol. 39, pg. 55-61, 2008.

KHATRI M, WRIGHT CB, NICKOLAS TL, et al. Chronic kidney disease is associated with white matter hyperintensity volume: The Northern Manhattan Study (NOMAS). **Stroke**. vol. 38, pg. 3121-3126, 2007

KURELLA, TM. et al. Cognitive impairment in chronic kidney disease. **J Am Geriatr Soc**. vol. 52, pg. 1863-1869, 2004.

KURELLA, TM. et al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in the elderly: the health, aging, and body composition study. **J Am Soc Nephrol**. vol. 16, pg. 2127-33, 2005.

KURELLA, TM. et al. Correlates and outcomes of dementia among dialysis: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. **Nephrol Transplant**. vol. 21, pg. 2543-2448, 2006.

KURELLA, TM. et al. Albuminuria, kidney function, and the incidence of cognitive impairment among adults in the United States. **Am J Kidney Dis**. vol. 58, pg. 756-63, 2011.

LUGON, J.R. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. **Ethn Dis**. vol. 19, 1 Suppl 1, pg. 1-9, 2009.

MANLY, J.J. et al. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. **Ann Neurol**. vol. 63, n. 4, pg. 494-506, 2008.

MASSY, ZA. Importance of homocysteine, lipoprotein and non-classical cardiovascular risk factors for atherogenesis in uremic patients. **Nephrol Dial Transplant**. vol. 15, suppl. 5, pg 81 -91, 2000.

MINESH, K. et al. CKD Associates with Cognitive Decline. **J Am Soc Nephrol**. vol. 20, pg. 2427-2432, 2009.

MURRAY, AM. et al. **Cognitive impairment in hemodialysis patients is common.** **Neurology**. vol. 67, pg. 216-223, 2006.

MURRAY, A.M. *et al.* Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients. A cohort with repeated measures. **Am J Kidney Dis**.vol. 50, n. 2, pg. 270-8, 2007.

NICKOLAS, TL. *et al.* The association between kidney disease and cardiovascular risk in a multiethnic cohort. Findings from the Northern Manhattan Study (NOMAS). **Stroke**.vol. 39, pg. 2876-2879, 2008.

PEREIRA, AA. *et al.* Cognitive Function in Dialysis Patients. **Am J Kid Dis**, vol 45, n. 3, 448-46, 2005.

POST, JB. *et al.* Cognitive profile of chronic kidney disease and hemodialysis patients without dementia. **Nephron Clin Pract**. vol. 116, pg. 247-245, 2010.

QUERFURTH, HW; LAFERLA, FM. Alzheimer disease.**N Engl J Med**.vol. 362, pg. 329-344, 2010.

SALAHUDEEN, A.K. *et al.* Risk factors for higher mortality at the highest levels of spKt/V in haemodialysis patients. **Nephrol Dial Transplant**, vol.18, n. 7, 1339-44, 2003.

SCAZUFCA, M. *et al.* High prevalence of dementia among older adults from poor socioeconomic backgrounds in São Paulo, Brazil. **Int Psychogeriatr**.vol. 20, n. 2, pg. 394-405, 2008.

SCHRAM, M.T. *et al.* Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. **J Am Geriatr Soc**.vol. 55, n. 5, pg. 708-16, 2007.

SESHADRI, S. *et al.* Association of plasma total Homocysteine levels with subclinical brain injury: cerebral volumes, White matter Hyperintensity, and silent brain infarcts at volumetric resonance imaging in the Framingham offspring Study. **Arch. Neurol**. vol. 65, pg. 642-649, 2008.

SHULMAN, KI. *et al.* The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly. **Int J Geriatr Psychiatry**. vol. 1, 135-140, 1986.

TAMURA, M.K. *et al.* Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the frequent hemodialysis network trials. **Clin J Am Soc Nephrol**, vol. 5, n. 8, pg. 1429-38, 2010.

TAMURA, MK; YAFFE, K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. **Kidney int**. vol. 79, n. 1, pg. 14-22, 2011.

WEINER, DE. *et al.* Cardiovascular disease and cognitive function in maintenance

hemodialysis patients. **Am J Kidney Dis.** vol. 58, pg. 773- 81, 2011.

WHO. WORLD HEALTH ORGANISATION. **Alzheimer's disease international. Dementia: A public health priority.** WHO Press, 2012.

APÊNDICES

APÊNDICE A – QUESTIONÁRIO DE COLETA DE DADOS

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO

PRO-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

PROGRAMA DE PÓS - GRADUAÇÃO EM SAÚDE DO ADULTO E DA CRIANÇA

PESQUISA: PREVALÊNCIA DE DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA NOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NO SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA**PROTOCOLO CLÍNICO PARA AVALIAÇÃO DE DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA NOS PACIENTES PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA**

NOME: _____

PRONTUÁRIO: _____ DATA: _____

IDADE: _____ SEXO: () M () F

RAÇA: () N () P () B

ANOS DE ESCOLARIDADE: _____

PROCEDENCIA: _____

DIAGNÓSTICO MÉDICO: _____

TEMPO DE TERAPIA DIAALÍTICA: _____

CAUSA DA PERDA DA FUNÇÃO RENAL _____

COMORBIDADES: _____

() Hipertensão Hipotireoidismo: () sim () não

() Diabetes Sorologias: () HIV () hepatite B () hepatite C () Não

() AVC prévio

() DAC

Exames laboratoriais

Hematócrito (%): _____

Hemoglobina (g/dl) : _____

Albumina (g/dl) : _____

Glicemia (mg/dl) : _____

Características do processo dialítico

Kt/V: _____

Meses em diálise: _____

APÊNCIDE B – TERMODE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

UNIVERSIDADE FEDERAL DO MARANHÃO
PESQUISA: PREVALÊNCIA DE DECLÍNIO COGNITIVO E DEMÊNCIA NOS PACIENTES
PORTADORES DE DOENÇA RENAL CRÔNICA NO SERVIÇO DE NEFROLOGIA DO
HOSPITAL UNIVERSITÁRIO PRESIDENTE DUTRA

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr (a) está sendo convidado (a) para participar da pesquisa intitulada “**Prevalência de declínio cognitivo e demência nos pacientes portadores de doença renal crônica no Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra**”, com o objetivo de avaliar a existência de alteração da memória nos pacientes com diagnóstico de doença renal crônica (mau funcionamento dos rins) atendidos no Hospital Universitário. O tema é importante pois ajudará no diagnóstico do prejuízo da memória e encaminhamento dos pacientes para realizar tratamento quando esse for necessário.

O instrumento para coleta de dados a ser utilizado, trata-se de um questionário onde serão aplicadas perguntas que avaliam a existência de prejuízo da memória. Também serão coletados 10ml de sangue (equivalente a uma seringa pequena), para realização de exames como a dosagem da vitamina B12 (vitamina dosada no sangue). A coleta de sangue será realizada em uma das veias do braço, com material descartável.

Riscos e benefícios: Os riscos oferecidos são possivelmente relacionados a um desconforto durante a coleta de sangue, desconforto esse semelhante a uma injeção na veia e em alguns casos deixar uma mancha roxa, que habitualmente melhora em algumas horas ou poucos dias. Pode apresentar desconforto ou incômodo durante a aplicação dos testes de memória, caso tenha dificuldade em realizá-lo, portanto, o senhor (a) não precisa responder a qualquer pergunta se sentir desconforto em falar. Os riscos serão minimizados, pois a pesquisa segue acompanhamento ético e supervisão de equipe responsável qualificada. Os benefícios ao senhor (a) será o diagnóstico precoce do prejuízo de memória e o encaminhamento para tratamento adequado quando esse for necessário. Suas respostas serão tratadas de forma anônima e confidencial, isto é, em nenhum momento será divulgado o seu nome em qualquer fase do estudo. Quando for necessário exemplificar determinada situação, sua privacidade será assegurada uma vez que seu nome será substituído de forma aleatória. Os dados coletados serão utilizados apenas nessa pesquisa e os resultados divulgados em eventos e/ou revistas científicas. Sua participação é voluntária, isto é, a qualquer momento você pode recusar-se a responder qualquer pergunta ou desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador ou com a instituição que forneceu os

seus dados, como também na que trabalha ou recebe atendimento.

O (a) Sr (a) não terá nenhum custo financeiro diante da pesquisa e não haverá remuneração aos participantes, apenas receberão o valor correspondente ao transporte para participar desta pesquisa, como ressarcimento, quando esse transporte for necessário.

Esse termo de consentimento é composto de duas vias de igual conteúdo, sendo a primeira para arquivamento pelo pesquisador e a segunda para o senhor (a) ou seu representante legal. Cada uma dessas vias será assinada pelo participante da pesquisa e pesquisador, sendo cada folha devidamente rubricada pelos mesmos.

O senhor (a) receberá uma cópia deste termo onde consta o celular/e-mail do pesquisador responsável, podendo tirar as suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Desde já agradecemos!

Pesquisador Principal: Dra. Francieli Goulart Ribeiro

Cel: (98) 8212-5115

e-mail: francigoulartribeiro@hotmail.com

Endereço: Avenida Colares Moreira, número 555, 4 andar, sala 5. Renascença 2. São Luís/MA

Havendo dúvidas, questionamentos e/ou denúncias sobre questões das Resoluções do Conselho Nacional de Saúde, relacionadas à ética em pesquisa, podem ser encaminhadas ao Comitê de Ética e Pesquisa (CEP), localizado na Rua Barão de Itapary, número 227, 4 andar, Centro/São Luís/MA. Telefone: (98) 2109-1092.

Declaro estar ciente do inteiro teor deste TERMO DE CONSENTIMENTO e estou de acordo em participar do estudo proposto, sabendo que dele poderei desistir a qualquer momento, sem sofrer qualquer punição ou constrangimento.

São Luís, ____/____/____

(Assinatura do participante)

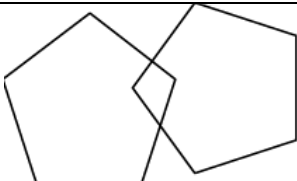
Testemunha: _____

Pesquisador: _____

ANEXOS

ANEXO A – MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

Fornece informações sobre diferentes parâmetros cognitivos, contendo questões agrupadas em sete categorias, cada uma delas planejada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas como a orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de três palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), recordação das três palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade construtiva visual (1 ponto). O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo dos indivíduos, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde à melhor capacidade cognitiva. Para uma primeira análise do estado cognitivo é o teste mais difundido e de maior validade é o MEEM.

Orientação Temporal (5 pontos)	Qual é a hora aproximada?
	Em que dia da semana estamos?
	Que dia do mês é hoje?
	Em que mês estamos?
	Em que ano estamos?
Orientação espacial (5 pontos)	Em que local estamos (local genérico: casa, hospital, clínica...)?
	Que local é este (local específico: consultório, sala ...)?
	Que bairro nós estamos ou qual é o endereço daqui?
	Cidade
	Estado
Memória de fixação (3 pontos)	Repetir: Pêra, mesa, centavo
Atenção e cálculo (5 pontos)	$100-7=93$ $93-7= 86$ $86-7= 79$ $79-7= 72$ $72-7= 65$ ou soletrar palavra MUNDO em ordem inversa
Memória de evocação (3 pontos)	Quais as 3 palavras ditas anteriormente
Linguagem (2 pontos)	Nomear 2 objetos: ex.: relógio e caneta
Linguagem (1 ponto)	Repetir: Nem aqui, nem ali, nem lá
Compreensão de comando verbal (3 pontos)	Pegue esta folha com a mão direita, Dobre ao meio, Coloque no chão
Escrita	Escreva uma frase com começo, meio e fim
Ler e executar	Feche os olhos
Copie o desenho	
Total	

FONTE: (FOLSTEIN et al., 1975)

ANEXO B – TESTE DO RELÓGIO

COMANDO: Pedir ao paciente para fazer um relógio, fazendo um círculo e colocando os números na posição correta, sem olhar no relógio dele, assim que terminar peça para colocar os ponteiros marcando 10 minutos para as 2 horas. **TEMPO:** Não tem tempo determinado

AVALIA: Percepção visual, praxia de construção, disfunção do hemisfério direito com negligência a esquerda, relógio muito pequeno indica falta de planejamento e números em lugares inadequados indicam déficit executivo.

Pede-se ao paciente que desenhe o mostrador de um relógio com os ponteiros indicando uma determinada hora. A sensibilidade é maior que 86% e a especificidade superior a 96% quando esse teste é comparado a outros instrumentos.

PONTOS	CRITÉRIOS DE CORREÇÃO ☐ SUNDERLAND: J AM GERIATR SOC 1989, 37: 725-729
De 1 a 5 pontos	Desenhos do relógio, ponteiros e números inexistentes ou incorretos
1.	Não houve iniciativa de desenho. Desenho não interpretável.
2.	Desenho indica que a solicitação de desenho foi de certa forma compreendida, vaga representação.
3.	Distorção na numeração. Faltam números ou estes estão fora do relógio. Não existe conexão entre números e relógio. Ausência de ponteiros.
4.	Aglomerção dos números em uma região, Interpretação errada da solicitação de desenho dos ponteiros (desenho de “face digital”, indicar as horas colocando círculos nos números etc).
5.	Numeração “ao contrário” hora errada.
De 6 a 10 pontos	Desenhos do relógio, ponteiros e números corretos, com pouca distorção até tarefa plenamente correta
6-	Posição dos ponteiros desconectada do relógio.
7-	Ponteiros alterados porém compreensíveis, hora errada mas números corretos.
8-	Pequenos erros na posição dos ponteiros.
9-	Pequenos erros no tamanho e posição dos ponteiros.
10-	Tarefa realizada plenamente correta

Interpretação: Pontuação menor que 6 = anormalidade

Pontuação entre 6-8 => suspeita, Pontuação entre 9-10 => desempenho normal

FONTE: (SHULMAN et al, 1986).

ANEXO C – Questionário de atividades de vida diária (Pfeffer et al, 1982):

- 1) Ele (Ela) manuseia seu próprio dinheiro ?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de Ajuda	
3= Não é capaz	

- 2) Ele (Ela) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho (a)?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de ajuda	
3= Não é capaz	

- 3) Ela (Ela) é capaz de esquentar a água para o café e apagar o fogo ?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de ajuda	
3= Não é capaz	

- 4) Ele (Ela) é capaz de preparar uma comida ?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de ajuda	
3= Não é capaz	

- 5) Ele (Ela) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da Comunidade ou da vizinhança ?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de ajuda	
3= Não é capaz	

- 6) Ele (Ela) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou televisão, um jornal ou uma revista ?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de ajuda	
3= Não é capaz	

- 7) Ele (Ela) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos familiares, feriados?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de ajuda	
3= Não é capaz	

- 8) Ele (Ela) É capaz de manusear seus próprios remédios ?

0= Normal	0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora
1= Faz, com dificuldade	1= Nunca o fez e agora teria dificuldade
2= Necessita de ajuda	
3= Não é capaz	

9) Ele (Ela) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa?

0= Normal

1= Faz, com dificuldade

2= Necessita de ajuda

3= Não é capaz

0= Nunca o fez, mas poderia fazê-lo agora

1= Nunca o fez e agora teria dificuldade

10) Ele (Ela) pode ser deixado (a) em casa sozinho (a) de forma segura ?

0= Normal

1= Sim, mas com precauções

2= Sim, por períodos curtos

3= Não poderia

0= Nunca ficou, mas poderia ficar agora

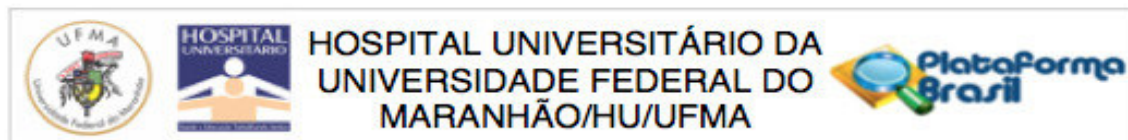
1= Nunca ficou e agora teria dificuldade

ESCORE= _____

Interpretação:

Escore mínimo é 0 e o máximo é 30. Quanto mais pontos, maior é a dependência do paciente, sendo considerada a presença de prejuízo funcional a partir de um escore de 3.

ANEXO D – Parecer consubstanciado Comitê de ética em pesquisa Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão (HUUFMA).



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Prevalência de declínio cognitivo e demência nos pacientes portadores de doença renal crônica no Serviço de Nefrologia do Hospital Universitário Presidente Dutra

Pesquisador: NATALINO SALGADO FILHO

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 33165014.2.0000.5086

Instituição Proponente: Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão/HU/UFMA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 756.768

Data da Relatoria: 15/08/2014

Apresentação do Projeto:

Demência é um estado de disfunção cognitiva persistente e progressiva caracterizada pelo prejuízo da memória e pelo menos um outro aspecto ou domínio das funções cognitivas, como linguagem, orientação, raciocínio, atenção ou funções executivas. Déficit cognitivo, incluindo demência, é um problema comum porém pouco reconhecido em pacientes portadores de doença renal crônica estágio final, afetando 16-38% dos pacientes. Serão avaliados 164 pacientes portadores de doença renal crônica dialítica e não dialítica com o objetivo de definir a relação entre declínio cognitivo e demência nos pacientes portadores de doença

renal crônica de acordo com o estágio da doença renal (estágio I, II, IIIa, IIIb, IV e V), idade, raça, sexo, taxa de filtração glomerular e microalbuminúria em pacientes portadores de doença renal crônica não dialítica, os pacientes em terapia renal dialítica.

Serão investigados pacientes portadores de doença renal crônica em acompanhamento no ambulatório e no serviço de Hemodiálise do Hospital Universitário Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão, no período de agosto a outubro de 2014. Serão excluídos pacientes que tenham causas de declínio cognitivo e demência secundária a patologias como deficiência de vitamina B12 não tratada, disfunção tireoidiana não tratada (principalmente hipotireoidismo), neurosífilis, medicamentosa (uso de anticolinérgicos e pacientes com

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

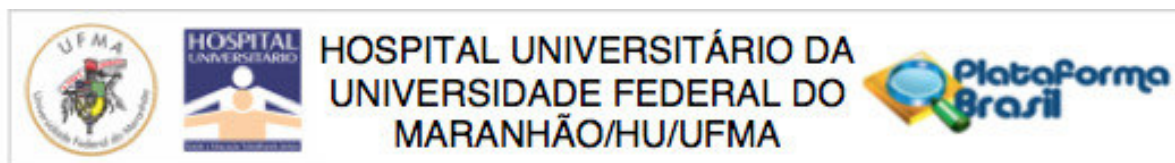
UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 756.768

idade inferior a 18 anos. Serão coletados dados de exames laboratoriais nos prontuários dos pacientes, os seguintes exames serão retirados de dados de prontuários: lipidograma, uréia e creatinina séricas, hemograma, hormônio tireoidiano, sorologias para hepatite B e C, sorologias para HIV, dosagem de VDRL. Os dados serão armazenados e analisados quanto a frequência, distribuição, estatística descritiva, teste "t" de Student e análise estatística utilizando os testes Qui-quadrado e teste exato de Fisher na verificação de

eventuais relações entre variáveis como sinais, sintomas. Os dados serão expressos com seus respectivos intervalos de confiança. Para comparação de proporções os testes utilizados terão nível de significância de 5%, quando realizados eventuais cruzamentos das variáveis. Financiamento Próprio.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Avaliar a prevalência de declínio cognitivo e demência nos pacientes portadores de doença renal crônica em acompanhamento no ambulatório e no serviço de Hemodiálise do Hospital Universitário Unidade Presidente Dutra da Universidade Federal do Maranhão.

Objetivos secundários:

- Definir a prevalência de declínio cognitivo e demência nos pacientes portadores de doença renal crônica de acordo com o estágio da doença renal (estágio I, II, IIIa, IIIb, IV e V), idade, raça e sexo.
- Estudar a relação entre declínio cognitivo, taxa de filtração glomerular e microalbuminúria em pacientes portadores de doença renal crônica não dialítica.
- Avaliar a prevalência de declínio cognitivo e demência vascular nos pacientes portadores de DRC dialítica.
- Comparar a prevalência de declínio cognitivo na população portadora de DRC não dialítica com a população em terapia dialítica.
- Estudar a correlação entre declínio cognitivo e fatores de risco cardiovasculares como hipertensão, diabetes mellitus e doença aterosclerótica carotídea nos pacientes portadores de DRC não dialítica e dialítica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

O pesquisador refere que os riscos estão associados a aspectos psicológicos em virtude do diagnóstico positivo para déficit cognitivo e demência. Do ponto de vista físico os participantes serão submetidos a coleta de amostra de sangue para dosagem de homocisteína, vitamina B12 e cistatina C, tal procedimento pode levar ao risco de hematomas no sítio da punção venosa. Quanto aos benefícios são referidos o diagnóstico precoce de déficit cognitivo e demência, uma

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227

Bairro: CENTRO

CEP: 65.020-070

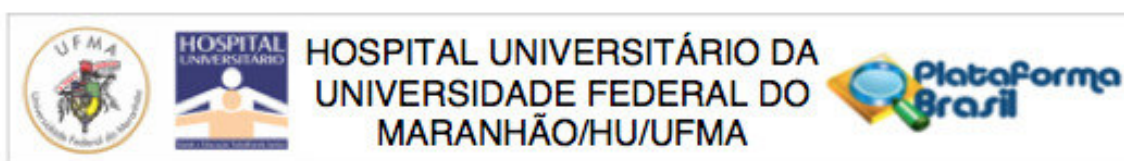
UF: MA

Município: SAO LUIS

Telefone: (98)2109-1250

Fax: (98)2109-1223

E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 756.768

vez que a patologia subdiagnosticada leva a abandono da terapêutica da doença renal renal crônica, menor aderência as terapias medicamentosas e não medicamentosas e consequentemente aumento de mortalidade por não controle adequado dos fatores de risco.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Protocolo de estudo relevante considerando que o diagnóstico de comprometimento cognitivo é importante na população geral e principalmente nos pacientes em diálise, uma vez que o risco de déficit cognitivo nessa população é cinco a dez vezes maior que em indivíduos saudáveis. Portanto o rastreio cognitivo em pacientes com DRC pode contribuir para diagnóstico e abordagem clínico-terapêutica precoce.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O protocolo cumpre com as exigências em relação aos "Termos de Apresentação Obrigatória": Folha de rosto, Projeto de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) orçamento e currículo do(s) pesquisador(es). Apresenta autorização da instituição para a coleta de dados e declaração de anuência.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Protocolo atende aos requisitos da Resolução CNS/MS nº 466/12.

Situação do Parecer:

Aprovado

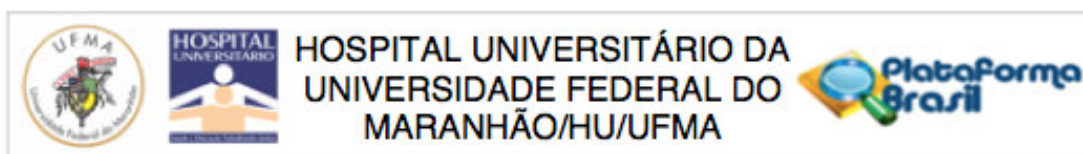
Necessita apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PROTOCOLO APROVADO por atender aos requisitos fundamentais da Resolução CNS/MS nº 466/12). Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser inseridas à plataforma encaminhada ao CEP-HUUFMA de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Relatórios parcial e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente após a coleta de dados e ao término do estudo.

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
 Bairro: CENTRO CEP: 65.020-070
 UF: MA Município: SAO LUIS
 Telefone: (98)2109-1250 Fax: (98)2109-1223 E-mail: cep@huufma.br



Continuação do Parecer: 756.768

SAO LUIS, 19 de Agosto de 2014

Assinado por:
Rita da Graça Carvalho Frazão Corrêa
(Coordenador)

Endereço: Rua Barão de Itapary nº 227
Bairro: CENTRO **CEP:** 65.020-070
UF: MA **Município:** SAO LUIS
Telefone: (98)2109-1250 **Fax:** (98)2109-1223 **E-mail:** oep@huufma.br

9 PRIMEIRO ARTIGO CIENTÍFICO

9.1 Nome da revista e classificação

Nephron Clinical Pract - ISSN 1660-8151, classificado como B1 na área de avaliação MEDICINA II.

9.2 Normas editoriais

Guidelines for Authors
www.karger.com/nef_guidelines

Submission

Conditions

Conflicts of Interest

Ethics

Plagiarism Policy

Arrangement

Color Illustrations

References

Digital Object Identifier (DOI)

Supplementary Material

*Author's Choice*TM, NIH-Funded Research, Self-Archiving

Page Charges

Proofs

Reprints

Uniform Clinical Trial Registration Policy for Journals of Kidney Diseases, Dialysis and Transplantation

Submission

Manuscripts in English should be submitted online:

Original papers: Submitted manuscripts should be fully documented reports of original research. They must describe significant and original observations to be critically evaluated and, if necessary, repeated.

Conditions and review

All manuscripts are subject to independent and editorial review. Upon submission, each manuscript is evaluated by the editors and the authors are informed whether the manuscript will be further processed.

Before being forwarded to the Associate Editors and reviewers, the presentation of the paper (organization of the results, quality of the figures, overall writing quality, etc.) is assessed and summarized in a Presentation Report that is fair, professional and standardized. The Presentation Report follows the manuscript throughout the peer review and supports editors, reviewers, and authors in the review process.

The Editors and Associate Editors carefully analyse the comments of the reviewers in order to provide the authors with constructive and realistic requests that should be feasible within the 12 weeks of revision time. The requests made to the authors by the editors are aimed to improve the robustness and significance of the

data presented in the manuscript, while curtailing excessive demands in term of effort, time and cost.

Manuscripts are received with the explicit understanding that they are not under simultaneous consideration by any other publication. Submission of an article for publication implies transfer of the copyright from the author to the publisher upon acceptance. Accepted papers become the permanent property of Nephron and may not be reproduced by any means, in whole or in part, without the written consent of the publisher.

It is the author's responsibility to obtain permission to reproduce illustrations, tables, etc. from other publications.

Conflicts of Interest

Authors are required to disclose any sponsorship or funding arrangements relating to their research and all authors should disclose any possible conflicts of interest. Conflict of interest statements will be published at the end of the article.

Plagiarism Policy

Whether intentional or not, plagiarism is a serious violation. We define plagiarism as a case in which a paper reproduces another work with at least 25% similarity and without citation.

If evidence of plagiarism is found before/after acceptance or after publication of the paper, the author will be offered a chance for rebuttal. If the arguments are not found to be satisfactory, the manuscript will be retracted and the author sanctioned from publishing papers for a period to be determined by the responsible Editor (s).

Ethics

Published research must comply with the guidelines for human studies and animal welfare regulations. Authors should state that subjects have given their informed consent and that the study protocol has been approved by the institute's committee on human research. Further, they should also state that animal experiments conform to institutional standards.

Arrangement

Title page: The first page of each paper should indicate the title, the authors' names, the institute where the work was conducted, a short title for use as running head (max. 80 characters), the word count and the total number of references.

Full address: The exact postal address of the corresponding author complete with postal code must be given at the bottom of the title page. Please also supply phone number and well as e-mail address.

Units: Nephron requires that all articles be submitted with data in SI units and gravimetric units.

Key words: Please supply 3–10 key words in English that reflect the content of the paper

Abstract: Each paper needs an abstract of up to 250 words. It should be structured as follows:

Background/Aims: What is the major problem that prompted the study?

Methods: How was the study carried out?

Results: Most important findings?

Conclusion: Most important conclusion?

Footnotes: Avoid footnotes.

Tables and illustrations: Tables are part of the text. Place them at the end of the text file. Illustration data must be stored as separate files. Do not integrate figures into the text. Electronically submitted b/w half-tone and color illustrations must have a final resolution of 300 dpi after scaling, line drawings one of 800–1,200 dpi.

Color Illustrations

Online edition: Color illustrations are reproduced free of charge. In the print version, the illustrations are reproduced in black and white. Please avoid referring to the colors in the text and figure legends.

Print edition: Up to 6 color illustrations per page can be integrated within the text at CHF 800.00 per page.

References

In the text identify references by Arabic numerals [in square brackets]. Material submitted for publication but not yet accepted should be noted as ‘unpublished data’ and not be included in the reference list. The list of references should include only those publications which are cited in the text. Number references in the order in which they are first mentioned in the text; do not list alphabetically. The surnames of the authors followed by initials should be given. There should be no punctuation other than a comma to separate the authors. Preferably, please cite all authors. Abbreviate journal names according to the Index Medicus system. Also see International Committee of Medical Journal Editors: Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (www.icmje.org).

Examples

(a) Papers published in periodicals:

Robinson CM, O'Dee D, Hamilton T, Nau GJ: Cytokines involved in interferon- γ production by human macrophages. *J Innate Immun* 2010;2:56–65.

(b) Papers published only with DOI numbers:

Theoharides TC, Boucher W, Spear K: Serum interleukin-6 reflects disease severity and osteoporosis in mastocytosis patients. *Int Arch Allergy Immunol* DOI: 10.1159/000063858.

(c) Monographs:

Matthews DE, Farewell VT: *Using and Understanding Medical Statistics*, ed 3, revised. Basel, Karger, 1996.

(d) Edited books:

Kashihara N, Sugiyama H, Makino H: Implication of apoptosis in progression of renal diseases; in Razzaque MS, Taguchi T (eds): *Renal Fibrosis. Contrib Nephrol*. Basel, Karger, 2003, vol 139, pp 156–172.

Reference Management Software: Use of EndNote is recommended for easy management and formatting of citations and reference lists.

Digital Object Identifier (DOI)

S. Karger Publishers supports DOIs as unique identifiers for articles. A DOI number will be printed on the title page of each article. DOIs can be useful in the

future for identifying and citing articles published online without volume or issue information. More information can be found at www.doi.org

Supplementary Material

Supplementary material is restricted to additional data that are not necessary for the scientific integrity and conclusions of the paper. Please note that all supplementary files will undergo editorial review and should be submitted together with the original manuscript. The Editors reserve the right to limit the scope and length of the supplementary material. Supplementary material must meet production quality standards for Web publication without the need for any modification or editing. In general, supplementary files should not exceed 10 MB in size. All figures and tables should have titles and legends and all files should be supplied separately and named clearly. Acceptable files and formats are: Word or PDF files, Excel spreadsheets (only if the data cannot be converted properly to a PDF file), and video files (.mov, .avi, .mpeg).

*Author's Choice*TM

Karger's Author's ChoiceTM service broadens the reach of your article and gives all users worldwide free and full access for reading, downloading and printing at www.Karger.com. The option is available for a one-time fee of CHF 3,000.00, which is a permissible cost in grant allocation. More information can be found at www.karger.com/authors_choice.

NIH-Funded Research

The U.S. National Institutes of Health (NIH) mandates under the NIH Public Access Policy that final, peer-reviewed manuscripts appear in its digital database within 12 months of the official publication date. As a service to authors, Karger submits your manuscript on your behalf to PubMed Central (PMC) immediately upon publication. It usually receives a PMCID within approximately a month and will appear in PMC after 12 months. For those selecting our premium Author's ChoiceTM service, the usual embargo will be overridden, accelerating the accessibility of your work. More details on NIH's Public Access Policy are available [here](#).

Self-Archiving

Karger permits authors to archive their pre-prints (i.e. pre-refereeing) or post-prints (i.e. final draft post-refereeing) on their personal or institution's servers, provided the following conditions are met: Articles may not be used for commercial purposes, must be linked to the publisher's version, and must acknowledge the publisher's copyright. Authors selecting Karger's Author's ChoiceTM feature, however, are also permitted to archive the final, published version of their article, which includes copyediting and design improvements as well as citation links.

Page Charges

There are no page charges for papers of 3 or fewer printed pages (including tables, figures, references and acknowledgements). Each additional complete or partial page is charged to the author at CHF 325.—.

Proofs

Unless indicated otherwise, proofs are sent to the corresponding author and should be returned with the least possible delay. Alterations other than the correction of printer's errors are charged to the author.

Reprints

Order forms and a price list are sent with the proofs. Orders submitted after the issue is printed are subject to considerably higher prices.

A Uniform Clinical Trial Registration Policy for Journals of Kidney Diseases, Dialysis and Transplantation

Clinical trials provide important information that can profoundly influence the direction of medical research and clinical care. It is crucial that this process is not unduly influenced by selective publication of clinical trial results. Information regarding all clinical trials should therefore be made available to the general public.

In common with other nephrology journals, Nephron requires that from 2006 all submitted manuscripts concerning clinical trials must be registered in a public trials registry.

The full text of a recent statement published by the editors of: Kidney International; The Journal of the American Society of Nephrology; Nephrology, Dialysis, Transplantation; The American Journal of Transplantation; The American Journal of Kidney Diseases, and Transplantation is reproduced below. The policy described in this text has now been formally adopted by Nephron.

Medical research can be seriously compromised by the selective publication of clinical trial results. Therefore, it is imperative that information regarding clinical trials should be available to the general public.

We require, as a condition of consideration for publication, registration in a public trials registry. Trials must register at or before the onset of patient enrolment. Since 1 April 2006, Nephron no longer accepts manuscripts concerning non-registered trials.

We define a clinical trial as any research project that prospectively assigns human subjects to intervention or comparison groups to study the cause-and-effect relationship between a medical intervention and a health outcome. Studies designed for other purposes, such as to study pharmacokinetics or major toxicity (e.g. phase 1 trials) are exempt.

We do not advocate any one particular registry, but registration must be with a registry that meets the following minimum criteria:

- Accessible to the public at no charge.
- Searchable by standard, electronic (internet-based) methods.
- Open to all prospective registrants free of charge or at minimal cost.
- Validates registered information.
- Identifies trials with a unique number.
- Includes information on the investigator (s), research question or hypothesis, methodology, intervention and comparisons, eligibility criteria, primary and secondary outcomes measured, date of registration, anticipated or actual start date, anticipated or actual date of last follow-up, target number of subjects, status (anticipated, ongoing or closed) and funding source (s).

Registries that currently meet these criteria include:

- The registry sponsored by the US National Library of Medicine:
www.clinicaltrials.gov
- The International Standard Randomized Controlled Trial Number registry:
www.isrctn.com
- The Cochrane Renal Group registry: www.cochrane-renal.org
- The National (UK) Research Register: www.update-software.com/national
- European Clinical Trials Database: <https://www.clinicaltrialsregister.eu>

9.3 Artigo propriamente dito

ARTIGO ORIGINAL

RELATION BETWEEN COGNITIVE FUNCTION AND DIALYSIS ADEQUACY

Relation of cognitive function and dialysis

¹Francieli Goulart Ribeiro; ²Danielle Guimaraes Lopes; ³Natalino Salgado Filho.

¹Mestranda do Programa de Pós Graduação Saúde do Adulto e da Criança, Universidade Federal do Maranhão; ²Graduação em Medicina - Universidade Federal Do Maranhão.; ³Doutorado em Medicina (Nefrologia) – Universidade Federal de São Paulo Docente Programa de Pós Graduação Saúde do Adulto e da criança, Universidade Federal do Maranhão.

Autor correspondente: Francieli Goulart Ribeiro, Rua das gaivotas s/n, qd 03 Lt

15 Edifício Renaissance, apt 703, São Luís, Maranhão. + 55 98

Email: francigoulartribeiro@hotmail.com.

RESUMO

Introdução: Declínio cognitivo é uma condição comum e pouco diagnosticada em pacientes em hemodiálise. As causas dessa associação não estão totalmente estabelecidas e fatores relacionados à doença renal crônica (DRC) e ao seu tratamento podem estar envolvidos. Permanece desconhecido o impacto da dose da diálise na função cognitiva desses pacientes. **Métodos:** Estudo transversal entre pacientes com DRC em hemodiálise no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão que explorou a relação entre declínio cognitivo e adequação da diálise. A função cognitiva foi avaliada através da aplicação de dois testes cognitivos, o Mini-Exame do Estado Mental e o Teste do Desenho do Relógio. A adequação da diálise foi avaliada pelo Kt/V single pool (spKt/V) e pelo percentual de retirada da ureia (PRU). A regressão logística foi ajustada para sexo, raça, idade, escolaridade, causa primária de perda da função renal e outras características clínicas. **Resultados:** Entre os 69 participantes do estudo, a idade média (DP) foi de 43,5 anos (17,2); 55% eram mulheres, 43% eram negros e 76% eram hipertensos. A média (DP) do Kt/V foi de 1,59 (0,41) e a do PRU foi de 72,09% (6,93). Não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre declínio cognitivo e valores de spKt/V ou PRU. **Conclusão:** Níveis menores de spKt/V ou PRU não estão associados a um pior desempenho cognitivo.

Descritores: Declínio cognitivo. Hemodiálise. Adequação da diálise.

ABSTRACT

Background: Cognitive impairment is a common and under diagnosed condition in hemodialysis patients. The causes of this association are not fully established and factors related to chronic kidney disease (CKD) and its treatment may be involved. It remains uncertain the impact of dialysis dose on cognitive function in these patients.

Methods: Cross-sectional study in patients with CKD on hemodialysis at the University Hospital of the Federal University of Maranhão that explored the relationship between cognitive impairment and dialysis adequacy. Cognitive function was assessed by two cognitive tests, the Mini-Mental State Examination and the Clock Drawing Test. The adequacy of dialysis was quantified by single pool Kt/V (spKt/V) and urea reduction ratio (URR). Logistic regression was adjusted for sex, race, age, education, primary cause of loss of renal function and other clinical features. **Results:** Among the 69 participants, mean (SD) age was 43.5 years (17.2); 55% were women, 43% were black and 76% had hypertension. The mean (SD) of the spKt/V was 1.59 (0.41), and the URR's was 72.09% (6.93). There was no statistically significant relationship between cognitive impairment and values of spKt/V or URR. **Conclusion:** Lower levels of spKt/V or URR are not associated with worse cognitive performance. Future studies should confirm these results in longitudinal analyzes.

Keywords: Cognitive impairment. Hemodialysis. Dialysis adequacy.

INTRODUÇÃO

A cognição abrange aspectos da função cerebral referentes a vários domínios, como memória, aprendizagem, linguagem, orientação, atenção e funcionamento executivo, que inclui as habilidades necessárias para planejar e sequenciar atividades do começo ao fim^{1,2}. Trata-se, portanto, de um importante componente para o funcionamento normal diário, fundamentando as atividades diárias mais simples às mais complexas¹.

O prejuízo cognitivo consiste no declínio das funções cognitivas basais de um indivíduo¹, podendo se apresentar de diferentes maneiras e apresentar implicações distintas na vida do paciente. Dessa forma, o distúrbio neurocognitivo pode ser maior, quando interfere na independência do paciente, ou menor, quando não é suficiente para gerar dependência, mas pode requerer um maior esforço ou estratégias compensatórias da parte do sujeito para manter a sua independência².

A demência é caracterizada pelo prejuízo cognitivo persistente e progressivo que inclui acometimento da memória e pelo menos outro aspecto das funções cognitivas, o qual é severo o suficiente para interferir nas atividades habituais do indivíduo e, conseqüentemente, na sua independência². Trata-se de uma das principais causas de morte e incapacidade entre idosos³. Já o déficit cognitivo mínimo ou leve é a terminologia comumente usada para descrever o prejuízo cognitivo além daquele relacionado ao envelhecimento normal, porém sem existir ainda critérios para demência; ou seja, não acarreta tanto impacto nas atividades cotidianas do indivíduo quanto à síndrome demencial^{1,4}. Pacientes com esse tipo de déficit devem ser seguidos de perto, pois existe uma possibilidade importante de conversão para demência⁵. Por fim, o delirium é uma síndrome de prejuízo cognitivo

e alteração da consciência que se desenvolve em um curto período de tempo, geralmente tem curso flutuante e é atribuída a uma condição médica ou induzida por uma substância². Delirium e demência frequentemente coexistem, o que pode dificultar a distinção entre as duas desordens⁶.

Prejuízo cognitivo, incluindo demência, é um problema comum entre pacientes com doença renal crônica (DRC), especialmente os dialíticos^{3,6,7,8}. Estudos sugerem que indivíduos com DRC em estágio terminal apresentam prevalência três vezes maior de declínio cognitivo e demência quando comparados com a população geral⁶.

Além de prevalente, a condição está associada a um pior prognóstico nesses pacientes, incluindo aumento do risco de abandono da diálise, hospitalização e morte, implicando também em maiores custos do tratamento^{3,6}. O reconhecimento do prejuízo cognitivo nessa população é importante, pois, além de permitir a identificação de causas potencialmente reversíveis, como delirium e depressão, objetiva reduzir a morbidade significativa associada a essa condição e melhorar a qualidade de vida do paciente⁶.

A DRC é um problema de saúde pública substancial e com incidência crescente na população, especialmente a idosa^{9,10} que também está em maior risco de desenvolvimento de distúrbios cognitivos e demência⁶. Como indivíduos com DRC em todos os estágios apresentam maior prevalência prejuízo cognitivo¹¹ e dado o aumento na expectativa de vida da população, o impacto da disfunção cognitiva associada à DRC tende a aumentar. Apesar disso, o distúrbio ainda é pouco reconhecido nos doentes renais crônicos⁶ e faltam guidelines baseados em evidência para sua detecção, prevenção e manejo nessa população.

As razões que explicam a associação entre disfunção cognitiva e DRC não estão totalmente esclarecidas na literatura. Em parte, explica-se pela alta prevalência de fatores de risco vasculares no doente renal crônico, tanto os clássicos, como idade avançada, hipertensão arterial sistêmica, diabetes e dislipidemia⁶, quanto os não tradicionais, como hiperhomocisteinemia, estresse oxidativo, inflamação e estado de hipercoagulabilidade^{11,12}. De fato, a doença cerebrovascular parece desempenhar um papel de destaque na patogênese do distúrbio neurocognitivo associado à DRC, de modo que a demência vascular nesses pacientes parece ser mais comum que a doença de Alzheimer, ao contrário do que acontece na população em geral¹¹.

Estudos recentes, no entanto, sugerem que a associação entre DRC e disfunção cognitiva é independente da presença de fatores de risco vasculares e da ocorrência de doenças circulatórias⁶. Portanto, outros mecanismos potenciais parecem estar envolvidos, especialmente na ausência de doença cerebrovascular óbvia, incluindo anemia, depressão, efeitos colaterais de medicações e, possivelmente, injúria neuronal direta por toxinas urêmicas^{6,11}.

A disfunção cognitiva parece ser mais prevalente à medida que a função renal piora e várias toxinas urêmicas foram implicadas na patogênese da disfunção cognitiva^{6,11}. Permanece desconhecido, entretanto, se a uremia em si é um fator diretamente responsável pelo declínio cognitivo e se, conseqüentemente, uma maior remoção de solutos através de doses mais eficazes de diálise poderia estar associado a uma melhor função cognitiva.

O desempenho neuropsicológico dos pacientes com DRC parece melhorar após a instituição da hemodiálise, sendo que os pacientes dialíticos apresentam menor déficit cognitivo quando comparados àqueles com uremia e os não

tratados^{13,14}. Alguns estudos antigos sugeriram que uma dose menor de diálise pode estar associada a uma função cognitiva pior^{15,16,17}. Parâmetros da função cognitiva, particularmente atenção e concentração, parecem estar associados com a adequação da diálise¹⁸.

Por outro lado, estudos antigos e recentes falharam em demonstrar uma associação entre adequação da diálise e melhor função cognitiva^{13,19,20,21}. Alguns desses estudos apresentavam importantes limitações, como o estudo de Kutley et al²⁰, que usou apenas um teste cognitivo, e o de Pliskin¹³, que estudou somente 16 pacientes bem dialisados. Além disso, a quase totalidade dos estudos não focou especificamente na relação do declínio cognitivo com a adequação da diálise. Apenas um estudo de nosso conhecimento avaliou especificamente essa questão, relacionando uma bateria de testes neurocognitivos com um único parâmetro de adequação de diálise, o Índice de Remoção da Uréia (Kt/V), o qual não apresentou relação com função cognitiva²¹.

A avaliação da adequação e eficácia do tratamento dialítico através da quantificação da hemodiálise sabidamente exerce um grande impacto sobre a morbidade e mortalidade dos pacientes, entretanto, ainda não está bem estabelecido qual seria o impacto específico na morbidade cognitiva do indivíduo. Portanto, faltam estudos que delineiem melhor a relação entre adequação da diálise e função cognitiva.

MÉTODOS

Pacientes em hemodiálise no mês de agosto e setembro de 2014 no Hospital Universitário da Universidade Federal do Maranhão, Unidade Presidente Dutra (HUUFMA/UPD) foram considerados para o estudo do tipo transversal. Os critérios de inclusão consistiram em tempo de diálise maior que um mês, condição clínica estável sem hospitalização por eventos agudos nos últimos 30 dias e acuidade visual e auditiva suficientes para completar os testes cognitivos, não sendo incluídos pacientes menores de 18 anos de idade.

As informações sociodemográficas e clínicas da amostra foram obtidas através de entrevista com o paciente e de revisão do prontuário médico. A adequação da diálise foi quantificada pelo percentual de redução de ureia (PRU) e pelo Kt/V single-pool (spKt/V). Os valores de spKt/V, PRU e exames laboratoriais referentes ao mês de setembro de 2014 para cada paciente foram obtidos através do banco de dados eletrônico do Setor de Diálise do HUUFMA.

A pesquisa de declínio cognitivo foi realizada através da aplicação de dois testes cognitivos diferentes por pesquisadores treinados pela mesma neurologista, para garantir a qualidade e a confiabilidade entre os avaliadores.

O Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) é um teste de função cognitiva que examina orientação temporal e espacial, memória de curto prazo (imediate ou atenção) e evocação, cálculo, praxia e habilidades de linguagem e visuoespaciais²². O escore do MEEM pode variar de um mínimo de 0 pontos, o qual indica o maior grau de comprometimento cognitivo, até um total máximo de 30 pontos, o qual, por sua vez, corresponde à melhor capacidade cognitiva. É provavelmente o teste mais utilizado mundialmente para rastreio de perda cognitiva ou como avaliação cognitiva

na beira do leito²³ e possui versões em diversas línguas, sendo utilizada nesse estudo a versão validada para a população brasileira traduzida e adaptada por Bertolucci e colaboradores²⁴. O ponto de corte utilizado foi ajustado para o nível educacional, sendo de 13 pontos para indivíduos sem instrução, de 18 pontos para indivíduos com 1 a 7 anos de estudo e de 26 pontos se mais que 7 anos de estudo²⁴.

O Teste do Desenho do Relógio (TDR) avalia habilidades visuoespaciais, habilidades construtivas e funções executivas²⁵. O resultado se baseia em uma classificação hierárquica de erros no desenho do relógio que se relaciona a uma pontuação de 1 a 10, a qual é considerada alterada se menor que 6 pontos, suspeita de alteração entre 7 e 8 pontos e normal se maior que 8 pontos^{26,27}.

Para a análise estatística, os dados foram expressos em frequências (absoluta e relativa) para variáveis categóricas, em média e desvio padrão (DP) para variáveis contínuas paramétricas e em mediana e amplitude nas não paramétricas. O software Microsoft Office Excel®, versão 2010, (Microsoft Corporation, Redmond, United States of America) foi utilizado na confecção do banco de dados.

As variáveis spKt/V e PRU foram compartimentadas em quartis, os quais foram associados às variáveis de interesse através dos testes de Qui-quadrado e ANOVA, conforme a indicação. Na correlação dos parâmetros de adequação da diálise e o escore dos testes cognitivos foi utilizada correlação linear de Pearson. A regressão logística bruta e ajustada foi aplicada para confecção de modelo final de associação entre as variáveis de interesse e o declínio cognitivo. A normalidade foi testada por meio de Shapiro-Wilk. O programa estatístico Stata (12.0)®, (StataCorp LP, College Station, Texas, United States of America) foi

utilizado na análise estatística dos dados e o nível de significância alfa foi fixado em inferior a 5%.

O Comitê de Ética em Pesquisa do HUUFMA aprovou este estudo (parecer número 756.768) e todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Entre os 125 pacientes em hemodiálise no serviço e período estudados, 86 preencheram os critérios de inclusão da pesquisa. Destes, 69 consentiram a participação e completaram os testes.

A idade média (DP) dos participantes foi de 43,5 anos (17,2); 55% eram mulheres, 43% eram negros e 77% eram hipertensos, sendo que a causa primária mais comum da perda de função renal foi a nefropatia hipertensiva (33%) (TABELA 1).

A mediana (amplitude) do tempo em tratamento dialítico foi de 48 meses (3-132), a média (DP) do spKt/V foi de 1,49 (0,41) e a média (DP) do PRU foi de 72,09% (6,83) (TABELA 2). A média (DP) do escore no MEEM foi de 25,2 (4,3) e do escore do TDR foi de 6,4 (3,2).

Não foi observada uma relação estatisticamente significativa entre os resultados nos testes cognitivos e os parâmetros de adequação da diálise (TABELA 3).

Notou-se que os pacientes com maiores valores de spKt/V e PRU apresentaram um pior desempenho nos testes cognitivos, com as pontuações mais baixas em ambos os testes ocorrendo no último quartil de spKt/V e PRU, apesar desses achados não serem estatisticamente significantes (TABELAS 4 e 5). Na análise de regressão logística, também não foi verificada relação de alteração cognitiva pelos testes com os valores de spKt/V e de PRU ($p = 0,997$ para ambos os parâmetros).

DISCUSSÃO

Em pacientes em hemodiálise, não foi evidenciado que níveis maiores de adequação da diálise estão associados com uma melhor função cognitiva. Na verdade, nota-se que o resultado dos testes cognitivos aplicados foi ligeiramente pior nos pacientes com Kt/V e PRU mais altos, apesar desse achado não ser estatisticamente significativo.

Esses resultados sugerem que não há associação entre níveis mais baixos de Kt/V ou PRU e declínio cognitivo, e são consistentes com os estudos mais recentes sobre o assunto.

Um estudo de 2010 fez uma análise transversal de dados coletados de 273 pacientes em hemodiálise de manutenção, nos quais foi aplicada uma bateria de testes neurocognitivos e avaliada uma ampla gama de funções incluindo capacidade global, inteligência verbal, aprendizado, retenção auditiva, retenção visual, atenção, velocidade de pensamento, construção visual, fluidez de pensamento e velocidade motora. Ao explorar a relação entre o resultado dos testes com a adequação da diálise, não foi demonstrada uma associação consistente entre menores valores de Kt/V e pior função cognitiva. Na verdade, evidenciou-se que um Kt/V maior se relacionou significativamente a piores escores no MEEM²¹.

Outro estudo do mesmo ano avaliou transversalmente a função cognitiva de 383 pacientes em hemodiálise através do Mini-Exame do Estado Mental Modificado, para avaliação cognitiva global, e do Teste de Trilhas B, para avaliação de funcionamento executivo. Os resultados também não demonstraram uma associação forte entre adequação da diálise e função cognitiva, e evidenciaram que

um Kt/V maior se relacionou com piores índices de funcionamento executivo, apesar de essa associação diminuir após ajuste de fatores de confusão¹⁹.

Analisando em conjunto os estudos, essa associação inversa entre parâmetros de adequação da diálise e desempenho cognitivo em determinados testes parece predizer um efeito prejudicial ao invés de benéfico de maiores doses de diálise. No entanto, esses achados provavelmente refletem fatores de confusão residual. Por exemplo, pacientes abaixo do peso e mais desnutridos geralmente conseguem atingir maiores níveis de Kt/V^{28,29}. Como a razão do Kt/V pode ser elevada ou com um alto Kt (depuração de ureia do dialisador multiplicada pelo tempo de tratamento) ou com um baixo V (volume de distribuição de ureia do paciente), e V se aproxima da massa de músculo esquelético e da saúde nutricional do indivíduo²⁸, pode ser que o pior desempenho cognitivo no paciente com Kt/V mais alto seja um reflexo da maior probabilidade de desnutrição nesse indivíduo.

A desnutrição, por sua vez, pode ser um marcador de inflamação, a qual já foi associada com declínio cognitivo e demência na população geral³⁰. Por outro lado, o contrário também pode ocorrer: como os pacientes com maior declínio cognitivo e menor capacidade de autocuidado estão mais sujeitos a uma má nutrição³¹, podem apresentar valores de Kt/V mais altos por conta do baixo peso. Dessa forma a desnutrição e, conseqüentemente, os maiores valores de Kt/V, seriam uma consequência do declínio cognitivo, e não a causa. Já foi sugerido também que um Kt/V muito alto está associado a pacientes mais doentes e mais suscetíveis à “toxicidade” causada por uma diálise mais intensa³², logo podem estar igualmente mais suscetíveis ao prejuízo cognitivo. Por fim, a função cognitiva global varia significativamente ao longo do ciclo de diálise, sendo pior durante a sessão e melhor um pouco antes ou no dia seguinte³³.

A hemodiálise pode induzir episódios recorrentes de isquemia cerebral aguda, o que pode contribuir para um declínio agudo na função cognitiva durante a sessão³³. Como os testes cognitivos foram aplicados durante a hemodiálise, doses mais intensas de diálise possivelmente intensificam os efeitos agudos do processo dialítico sobre a cognição, de modo que tenham maior impacto nos pacientes com níveis mais altos de Kt/V e PRU.

O presente estudo apresenta limitações, sendo a principal delas o tamanho reduzido da amostra, que foi possivelmente responsável por um poder estatístico limitado para detectar associações. Além disso, os testes cognitivos foram aplicados durante a hemodiálise, o que, como mencionado anteriormente, pode levar a um desempenho um pouco pior.

CONCLUSÃO

Pacientes em terapia dialítica apresentam pior desempenho nos testes cognitivos, mesmo aqueles com MEEM dentro da normalidade.

Não houve comprovação que maiores doses de diálise estariam relacionada a um melhor desempenho cognitivo. A Função executiva foi mais comprometida nesses pacientes que o prejuízo da memória, o que é consistente que doença vascular, como aterosclerose, pode ser a causa primária de prejuízo cognitivo nessa população. Uma maneira de avaliar se a hemodiálise é fator de risco para o prejuízo cognitivo, seria comparando com um grupo controle que apresentasse prevalência similar de doença vascular.

REFERÊNCIAS

- 1 Matta, SM et al . Alterações cognitivas na doença renal crônica: uma atualização. J. Bras. Nefrol. 2014;36 (2).
- 2 American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5 ed. Washington, DC: 2013.
- 3 Kurella, TM. et al. Correlates and outcomes of dementia among dialysis: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. Nephrol Tranplant. 2006;21:2543-2448.
- 4 Petersen, R.C. *et al.* Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. Arch Neurol, 1999;56 (3):303-8.
- 5 Manly, J.J. *et al.* Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. Ann Neurol, 2008;63 (4):494-506.
- 6 Tamura, M.K.; Yaffe, K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. Kidney int. 2011; 79 (1): 14-22.
- 7 Kurella, M. *et al.* Cognitive impairment in chronic kidney disease. J Am Geriatr Soc 2004;52 (11):1863-9.
- 8 Zammit AR, Katz MJ, Lai JY *et al.* Association Between Renal Function and Cognitive Ability Domains in the Einstein Aging Study: A Cross-Sectional Analysis. J Gerontol A Biol Sci Med Sci.2014;014 (13).
- 9 Atkins, R.C. The epidemiology of chronic kidney disease. Kidney International. 2005;67 (2005) Supp 94; pp. 14–18.
- 10 Lugon, J.R. End-stage renal disease and chronic kidney disease in Brazil. Ethn Dis. 2009;19 (1 Suppl 1):1-7-9.
- 11 Bugnicourt, J.M. *et al.* Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. J Am Soc Nephrol, 2013;24 (3):353-63.

- 12 Madero, M.; Gul, A.; Sarnak, M.J. Cognitive function in chronic kidney disease. *Semin Dial*, 2008;21 (1):29-37.
- 13 Pliskin, N.H. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996; 49: 1435–1440.
- 14 Nasser, M.E. *et al.* Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 2012;23 (6):1208-1.
- 15 Umans, JG, Pliskin, NH. Attention and mental processing speed in hemodialysis patients 1998; 32[Issue 5]:749–751.
- 16 Hart, R.P *et al.* Chronic renal failure, dialysis, and neuropsychological function. *J Clin Neuropsychol*, 1983;5 (4):301-12.
- 17 Teschan, P.E. *et al.* Electrophysiological and neurobehavioral responses to therapy: The National Cooperative Dialysis Study. *Kidney Int.* 1983; Suppl 13: S58–S65.
- 18 Griva, K.; Newman, S.P.; Hankin's, M. Acute neuropsychological changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Health Psychol*, 2003;22 (6):570-8.
- 19 Tamura, M.K. *et al.* Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the frequent hemodialysis network trials. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2010;5 (8):1429-38.
- 20 Kutlay, S. *et al.* Recognition of neurocognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. *Ren Fail*, 2001;23 (6):781-7.
- 21 Giang, L.M., *et al.* Cognitive function and dialysis adequacy: no clear relationship. *Am J Nephrol*. 2011;33 (1):33-8.
- 22 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* 1975;12.
- 23 Folstein, M. Mini-mental and son. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1998;13 (5):290-4.

- 24 Bertolucci, P.H. *et al.* The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq Neuropsiquiatr*, 1994;52 (1):1-7.
- 25 Spreen, O.; Strauss, E. A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. New York: Oxford University Press; 1998.
- 26 Shulman, K.I.; Shedletsky, R.; Silver, I. The challenge of time: clock drawing and cognitive function in the elderly. *Int J Geriatr Psychiatry*, 1986; 1:Issue 2;135–140.
- 27 Sunderland, T. *et al.* Clock drawing in Alzheimer's disease: a novel measure of dementia severity. *J Am Geriatr Soc*. 1989;37 (8):725-9.
- 28 Salahudeen, A.K.; Dykes, P.; May, W. Risk factors for higher mortality at the highest levels of spKt/V in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*, 2003;18 (7):1339-44.
- 29 Arbulú, P.; Carrasco, M.; Martel, L. Manejo de indicadores de KTV y la calidad de hemodiálisis en los pacientes del centro médico especializado Santa Ena, Lima. *Rev. De Ciencias de la Salud* , 2006; 1 (1): 92-96.
- 30 Schram, M.T. *et al.* Systemic markers of inflammation and cognitive decline in old age. *J Am Geriatr Soc*, 2007;55 (5):708-16.
- 31 Galdino, T. P. Risco de desnutrição em idosos com déficit de memória ou sintomas depressivos.. 99 f. Dissertação (Mestrado) - Curso de Gerontologia Biomédica, Pucrs, Porto Alegre, 2012.
- 32 Chertow, G.M. *et al.* Exploring the reverse Jshaped curve between urea reduction ratio and mortality. *Kidney Int*, 1999;56 (5):1872-8.
- 33 Murray, A.M. *et al.* Acute variation in cognitive function in hemodialysis patients. A cohort with repeated measures. *Am J Kidney Dis*, 2007;50 (2):270-8.

Tabela 1. Caracterização amostral dos portadores de DRC em hemodiálise no serviço de Nefrologia do HU/UFMA. São Luís, Maranhão, 2014.

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	31	44.9
Feminino	38	55.1
Idade (anos)		
18 – 29	16	23,5
30 – 39	14	20,6
40 – 49	14	20,6
50 – 59	12	17,7
60 ou mais	12	17,7
Md±Dp	43.5±17.2	
Raça		
Negra	30	43.5
Parda	35	50.7
Branca	4	5.8
Escolaridade (anos de estudo)		
Sem instrução	11	15.9
Até 7 anos	23	33.3
8 ou mais	35	50.8
Comorbidades		
Hipertensão	53	76.8
Diabetes	15	21.7
AVC ¹ prévio	1	1.4

DAC²	2	2.8
Causa de perda da função renal		
Nefropatia hipertensiva	23	33.3
Nefropatia diabética	13	18.8
Outra	14	20,3
Indeterminada	19	27.5
Total	69	100.0

¹ Acidente vascular cerebral; ² Doença arterial coronariana.

Tabela 2. Média, amplitude e mediana de características do processo dialítico e exames laboratoriais dos pacientes com DRC no HU/UFMA. São Luís, Maranhão, 2014.

Variáveis	Md±Dp	Amplitude	Mediana
Kt/V	1.59±0.41	0.82 - 4.22	1.53
PRU ¹ (%)	72,09±6,93	48,72 - 95,07	71,94
Tempo de diálise (meses)	55.63±29.36	3 - 132	48
Hemoglobina (g/dl)	10.13±1.45	6.6 - 13	10.2
Hematócrito (%)	32.19±4.30	21.6 - 40.4	32.2
Albumina (g/dl)	4.10±0.40	2.4 - 5.1	4.2

¹ Percentual de retirada de ureia.

Tabela 3. Correlação linear de Pearson entre testes cognitivos e parâmetros de adequação da diálise em portadores de DRC no serviço de Nefrologia do HU/UFMA. São Luís, Maranhão, 2014.

Variáveis		Kt/V	PRU¹
MEEM²	r	-0,0477	-0,0767
	p	0,6970	0,5309
TDR³	r	-0,0178	-0,0523
	p	0,8848	0,6698

¹ Percentual de retirada de ureia; ² Mini-Exame do Estado Mental; ³ Teste do Desenho do Relógio.

Tabela 4. Escores de testes cognitivos de acordo com quartis de spKt/V em portadores de DRC no HU/UFMA. São Luís, Maranhão, 2014.

Variáveis	Quartis (Q) de Kt/V				p-valor
	Q1	Q2	Q3	Q4	
	(0 – 1,3)	(1,4 – 1,53)	(1,54 – 1,70)	(1,71 – 4,22)	
MEEM ¹	25,5±3,9	25,4±4,0	25,2±5,3	24,7±4,3	0,9590
TDR ²	6,33±3,51	6,94±2,93	6,59±2,83	5,71±3,58	0,296
Total, n (%)	18,0 (26,1)	14,0 (20,3)	18,0 (26,1)	19,0 (27,5)	

¹ Mini-Exame do Estado Mental; ² Teste do Desenho do Relógio.

Tabela 5. Escores de testes cognitivos de acordo com quartis de percentual de retirada de ureia (PRU) em portadores de DRC no HU/UFMA. São Luís, Maranhão, 2014.

Variáveis	Quartis (Q) de PRU ¹				p-valor
	Q	Q	Q	Q	
	(0 – 68,3)	(69,0 – 71,9)	(72,0 – 76,8)	(76,9 – 95,0)	
MEEM ²	25,9±3,9	25,1±3,4	25,9±5,7	23,8±4,1	0,4459
TDR ³	6,3±3,5	6,9±2,9	6,6±2,8	5,7±3,6	0,7446
Total, n (%)	18 (26,09)	17 (24,64)	17 (24,64)	17 (24,64)	

¹ Percentual de retirada de ureia; ² Mini-Exame do Estado Mental; ³ Teste do Desenho do Relógio.

10 SEGUNDO ARTIGO CIENTÍFICO

10.1 BMC Nephrology – ISSN 1471 – 2369, classificado como B1 na área de avaliação MEDICINA II.

10.2 Normas editoriais

Submission process

Manuscripts must be submitted by one of the authors of the manuscript, and should not be submitted by anyone on their behalf. The submitting author takes responsibility for the article during submission and peer review.

Please note that BMC Nephrology levies an article-processing charge on all accepted Research articles; if the submitting author's institution is a BioMed Central member the cost of the article-processing charge may be covered by the membership (see About page for detail). Please note that the membership is only automatically recognised on submission if the submitting author is based at the member institution.

To facilitate rapid publication and to minimize administrative costs, BMC Nephrology prefers online submission.

Files can be submitted as a batch, or one by one. The submission process can be interrupted at any time; when users return to the site, they can carry on where they left off.

See below for examples of word processor and graphics file formats that can be accepted for the main manuscript document by the online submission system. Additional files of any type, such as movies, animations, or original data files, can also be submitted as part of the manuscript.

During submission you will be asked to provide a cover letter. Use this to explain why your manuscript should be published in the journal, to elaborate on any issues relating to our editorial policies in the 'About BMC Nephrology' page, and to declare any potential competing interests. You will be also asked to provide the contact details (including email addresses) of potential peer reviewers for your manuscript. These should be experts in their field, who will be able to provide an objective assessment of the manuscript. Any suggested peer reviewers should not have published with any of the authors of the manuscript within the past five years, should not be current collaborators, and should not be members of the same research institution. Suggested reviewers will be considered alongside potential reviewers recommended by the Editorial team, Editorial Advisors, Section Editors and Associate Editors.

Assistance with the process of manuscript preparation and submission is available from BioMed Central customer support team.

We also provide a collection of links to useful tools and resources for scientific authors on our Useful Tools page.

File formats

The following word processor file formats are acceptable for the main manuscript document:

Microsoft word (DOC, DOCX) Rich text format (RTF)

Portable document format (PDF)

TeX/LaTeX (use BioMed Central's TeX template)

DeVice Independent format (DVI)

TeX/LaTeX users: Please use BioMed Central's TeX template and BibTeXstylefile if you use TeX format. During the TeX submission process, please submit your TeX file as the main manuscript file and your bib/bbl file as a dependent file. Please also convert your TeX file into a PDF and submit this PDF as an additional file with the name 'Reference PDF'. This PDF will be used by internal staff as a reference point to check the layout of the article as the author intended. Please also note that all figures must be coded at the end of the TeX file and not inline.

If you have used another template for your manuscript, or if you do not wish to use BibTeX, then please submit your manuscript as a DVI file. We do not recommend converting to RTF.

For all TeX submissions, all relevant editable source must be submitted during the submission process. Failing to submit these source files will cause unnecessary delays in the

publication procedures.

Publishing Datasets

Through a special arrangement with LabArchives, LLC, authors submitting manuscripts to BMC Nephrology can obtain a complimentary subscription to LabArchives with an allotment of 100MB of storage. LabArchives is an Electronic Laboratory Notebook which will enable scientists to share and publish data files in situ; you can then link your paper to these data. Data files linked to published articles are assigned digital object identifiers (DOIs) and will remain available in perpetuity. Use of LabArchives or similar data publishing services does not replace preexisting data deposition requirements, such as for nucleic acid sequences, protein sequences and atomic coordinates.

Instructions on assigning DOIs to datasets, so they can be permanently linked to publications, can be found on the LabArchives website. Use of LabArchives' software has no influence on the editorial decision to accept or reject a manuscript.

Authors linking datasets to their publications should include an Availability of supporting data section in their manuscript and cite the dataset in their reference list.

Preparing main manuscript text

General guidelines of the journal's style and language are given below. Overview of manuscript sections for Research articles

Manuscripts for Research articles submitted to BMC Nephrology should be divided into the following sections (in this order):

Title page
 Abstract Keywords
 Background Methods
 Results and discussion Conclusions
 List of abbreviations used (if
 any) Competing interests
 Authors'
 contributions Authors' information
 Acknowledgements Endnotes
 References

 Illustrations and figures (if
 any) Tables and captions Preparing
 additional files

The Accession Numbers of any nucleic acid sequences, protein sequences or atomic coordinates cited in the manuscript should be provided, in square brackets and include the corresponding database name; for example, [EMBL:AB026295, EMBL:AC137000, DDBJ:AE000812, GenBank:U49845, PDB:1BFM, Swiss-Prot:Q96KQ7, PIR:S66116].

The databases for which we can provide direct links are: EMBL Nucleotide Sequence Database (EMBL), DNA Data Bank of Japan (DDBJ), GenBank at the NCBI (GenBank), Protein Data Bank (PDB), Protein Information Resource (PIR) and the Swiss-Prot Protein Database (Swiss-Prot).

For reporting standards please see the information in the About section. Title page

The title page should:
 provide the title of the article

list the full names, institutional addresses and email addresses for all
 authors indicate the corresponding author

Please note:

the title should include the study design, for example "A versus B in the treatment of C: a randomized controlled trial X is a risk factor for Y: a case control study"

abbreviations within the title should be avoided

if a collaboration group should be listed as an author, please list the Group name as an author. If you would like the names of the individual members of the Group to be searchable through their individual PubMed records, please include this information in the "acknowledgements" section in accordance with the instructions below. Please note that the individual names may not be included in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Abstract

The Abstract of the manuscript should not exceed 350 words and must be structured into separate sections: Background, the context and purpose of the study; Methods, how the study was performed and statistical tests used; Results, the main findings; Conclusions, brief summary and

potential implications. Please minimize the use of abbreviations and do not cite references in the abstract. Trial registration, if your research article reports the results of a controlled health care intervention, please list your trial registry, along with the unique identifying number (e.g. Trial registration: Current Controlled Trials ISRCTN73824458). Please note that there should be no space between the letters and numbers of your trial registration number. We recommend manuscripts that report randomized controlled trials follow the CONSORT extension for abstracts.

Keywords

Three to ten keywords representing the main content of the article. Background

The Background section should be written in a way that is accessible to researchers without specialist knowledge in that area and must clearly state - and, if helpful, illustrate - the background to the research and its aims. Reports of clinical research should, where appropriate, include a summary of a search of the literature to indicate why this study was necessary and what it aimed to contribute to the field. The section should end with a brief statement of what is being reported in the article.

Methods

The methods section should include the design of the study, the setting, the type of participants or materials involved, a clear description of all interventions and comparisons, and the type of analysis used, including a power calculation if appropriate. Generic drug names should generally be used. When proprietary brands are used in research, include the brand names in parentheses in the Methods section.

For studies involving human participants a statement detailing ethical approval and consent should be included in the methods section. For further details of the journal's editorial policies and ethical guidelines see 'About this journal'.

For further details of the journal's data-release policy, see the policy section in 'About this journal'.

Results and discussion

The Results and discussion may be combined into a single section or presented separately. Results of statistical analysis should include, where appropriate, relative and absolute risks or risk reductions, and confidence intervals. The Results and discussion sections may also be broken into subsections with short, informative headings.

Conclusions

This should state clearly the main conclusions of the research and give a clear explanation of their importance and relevance. Summary illustrations may be included.

List of abbreviations

If abbreviations are used in the text they should be defined in the text at first use, and a list of abbreviations can be provided, which should precede the competing interests and authors' contributions.

Competing interests

A competing interest exists when your interpretation of data or presentation of information may be influenced by your personal or financial relationship with other people or organizations. Authors must disclose any financial competing interests; they should also reveal any non-financial competing interests that may cause them embarrassment were they to become public after the publication of the manuscript.

Authors are required to complete a declaration of competing interests. All competing interests that are declared will be listed at the end of published articles. Where an author gives no competing interests, the listing will read 'The author(s) declare that they have no competing interests'.

When completing your declaration, please consider the following questions: Financial competing interests

In the past three years have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? Is such an organization financing this manuscript (including the article-processing charge)? If so, please specify.

Do you hold any stocks or shares in an organization that may in any way gain or lose financially from the publication of this manuscript, either now or in the future? If so, please specify.

Do you hold or are you currently applying for any patents relating to the content of the manuscript? Have you received reimbursements, fees, funding, or salary from an organization that holds or has applied for patents relating to the content of the manuscript? If so, please specify.

Do you have any other financial competing interests? If so, please specify. Non-financial competing interests

Are there any non-financial competing interests (political, personal, religious, ideological, academic, intellectual, commercial or any other) to declare in relation to this manuscript? If so, please specify.

If you are unsure as to whether you, or one your co-authors, has a competing interest please discuss it with the editorial office.

Authors' contributions

In order to give appropriate credit to each author of a paper, the individual contributions of authors to the manuscript should be specified in this section.

According to ICMJE guidelines, An 'author' is generally considered to be someone who has made substantive intellectual contributions to a published study. To qualify as an author one should 1) have made substantial contributions to conception and design, or acquisition of data, or analysis and interpretation of data; 2) have been involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content; 3) have given final approval of the version to be published; and 4) agree to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. Each author should have participated sufficiently in the work to take public responsibility for appropriate portions of the content. Acquisition of funding, collection of data, or general supervision of the research group, alone, does not justify authorship.

We suggest the following kind of format (please use initials to refer to each author's contribution): AB carried out the molecular genetic studies, participated in the sequence alignment and drafted the manuscript. JY carried out the immunoassays. MT participated in the sequence alignment. ES participated in the design of the study and performed the statistical analysis. FG conceived of the study, and participated in its design and coordination and helped to draft the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

All contributors who do not meet the criteria for authorship should be listed in an acknowledgements section. Examples of those who might be acknowledged include a person who provided purely technical help, writing assistance, a department chair who provided only general support, or those who contributed as part of a large collaboration group.

Authors' information

You may choose to use this section to include any relevant information about the author(s) that may aid the reader's interpretation of the article, and understand the standpoint of the author(s). This may include details about the authors' qualifications, current positions they hold at institutions or societies, or any other relevant background information. Please refer to authors using their initials. Note this section should not be used to describe any competing interests.

Acknowledgements

Please acknowledge anyone who contributed towards the article by making substantial contributions to conception, design, acquisition of data, or analysis and interpretation of data, or who was involved in drafting the manuscript or revising it critically for important intellectual content, but who does not meet the criteria for authorship. Please also include the source(s) of funding for each author, and for the manuscript preparation. Authors must describe the role of the funding body, if any, in design, in the collection, analysis, and interpretation of data; in the writing of the manuscript; and in the decision to submit the manuscript for publication. Please also acknowledge anyone who contributed materials essential for the study. If a language editor has made significant revision of the manuscript, we recommend that you acknowledge the editor by name, where possible.

The role of a scientific (medical) writer must be included in the acknowledgements section, including their source(s) of funding. We suggest wording such as 'We thank Jane Doe who provided medical writing services on behalf of XYZ Pharmaceuticals Ltd.'

If you would like the names of the individual members of a collaboration Group to be searchable through their individual PubMed records, please ensure that the title of the collaboration Group is included on the title page and in the submission system and also include collaborating author names as the last paragraph of the "acknowledgements" section. Please add authors in the format First Name, Middle initial(s) (optional), Last Name. You can add institution or country information for each author if you wish, but this should be consistent across all authors.

Please note that individual names may not be present in the PubMed record at the time a published article is initially included in PubMed as it takes PubMed additional time to code this information.

Authors should obtain permission to acknowledge from all those mentioned in the Acknowledgements section.

Endnotes

Endnotes should be designated within the text using a superscript lowercase letter and all notes (along with their corresponding letter) should be included in the Endnotes section. Please format this section in a paragraph rather than a list.

References

All references, including URLs, must be numbered consecutively, in square brackets, in the order in which they are cited in the text, followed by any in tables or legends. Each reference must have an individual reference number. Please avoid excessive referencing. If automatic numbering systems are used, the reference numbers must be finalized and the bibliography must be fully formatted before submission.

Only articles, clinical trial registration records and abstracts that have been published or are in press, or are available through public e-print/preprint servers, may be cited; unpublished abstracts, unpublished data and personal communications should not be included in the reference list, but may be included in the text and referred to as "unpublished observations" or "personal communications" giving the names of the involved researchers. Obtaining permission to quote personal communications and unpublished data from the cited colleagues is the responsibility of the author. Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted. Journal abbreviations follow Index Medicus/MEDLINE. Citations in the reference list should include all named authors, up to the first six before adding 'et al.'..

Any in press articles cited within the references and necessary for the reviewers' assessment of the manuscript should be made available if requested by the editorial office.

An Endnote style file is available.

Examples of the BMC Nephrology reference style are shown below. Please ensure that the reference style is followed precisely; if the references are not in the correct style they may have to be retyped and carefully proofread.

All web links and URLs, including links to the authors' own websites, should be given a reference number and included in the reference list rather than within the text of the manuscript. They should be provided in full, including both the title of the site and the URL, as well as the date the site was accessed, in the following format: The Mouse Tumor Biology Database. <http://tumor.informatics.jax.org/mtbwi/index.do>. Accessed 20 May 2013. If an author or group of authors can clearly be associated with a web link, such as for weblogs, then they should be included in the reference.

Authors may wish to make use of reference management software to ensure that reference lists are correctly formatted. An example of such software is Papers, which is part of Springer Science+Business Media.

Preparing illustrations and figures

Illustrations should be provided as separate files, not embedded in the text file. Each figure should include a single illustration and should fit on a single page in portrait format. If a figure consists of separate parts, it is important that a single composite illustration file be submitted which contains all parts of the figure. There is no charge for the use of color figures.

Please read our figure preparation guidelines for detailed instructions on maximising the quality of your figures.

Figure legends

The legends should be included in the main manuscript text file at the end of the document, rather than being a part of the figure file. For each figure, the following information should be provided: Figure number (in sequence, using Arabic numerals - i.e. Figure 1, 2, 3 etc); short title of figure (maximum 15 words); detailed legend, up to 300 words.

Please note that it is the responsibility of the author(s) to obtain permission from the copyright holder to reproduce figures or tables that have previously been published elsewhere.

Preparing tables

Each table should be numbered and cited in sequence using Arabic numerals (i.e. Table 1, 2, 3 etc.). Tables should also have a title (above the table) that summarizes the whole table; it should be no longer than 15 words. Detailed legends may then follow, but they should be concise. Tables should always be cited in text in consecutive numerical order.

Smaller tables considered to be integral to the manuscript can be pasted into the end of the document text file, in A4 portrait or landscape format. These will be typeset and displayed in the final published form of the article. Such tables should be formatted using the 'Table object' in a word processing program to ensure that columns of data are kept aligned when the file is sent electronically for review; this will not always be the case if columns are generated by simply using tabs to separate text. Columns and rows of data should be made visibly distinct by ensuring that the borders of each cell display as black lines. Commas should not be used to indicate numerical values. Color and

shading may not be used; parts of the table can be highlighted using symbols or bold text, the meaning of which should be explained in a table legend. Tables should not be embedded as figures or spreadsheet files.

Larger datasets or tables too wide for a portrait page can be uploaded separately as additional files. Additional files will not be displayed in the final, laid-out PDF of the article, but a link will be provided to the files as supplied by the author.

Tabular data provided as additional files can be uploaded as an Excel spreadsheet (.xls) or comma separated values (.csv). As with all files, please use the standard file extensions.

Preparing additional files

Although BMC Nephrology does not restrict the length and quantity of data included in an article, we encourage authors to provide datasets, tables, movies, or other information as additional files.

Please note: All Additional files will be published along with the article. Do not include files such as patient consent forms, certificates of language editing, or revised versions of the main manuscript document with tracked changes. Such files should be sent by email to editorial@biomedcentral.com, quoting the Manuscript ID number.

Results that would otherwise be indicated as "data not shown" can and should be included as additional files. Since many weblinks and URLs rapidly become broken, BMC Nephrology requires that supporting data are included as additional files, or deposited in a recognized repository. Please do not link to data on a personal/departamental website. The maximum file size for additional files is 20 MB each, and files will be virus-scanned on submission.

Additional files can be in any format, and will be downloadable from the final published article as supplied by the author. We recommend CSV rather than PDF for tabular data.

Certain supported files formats are recognized and can be displayed to the user in the browser. These include most movie formats (for users with the Quicktime plugin), mini-websites prepared according to our guidelines, chemical structure files (MOL, PDB), geographic data files (KML).

If additional material is provided, please list the following information in a separate section of the manuscript text:

File name (e.g. Additional file 1)

File format including the correct file extension for example .pdf, .xls, .txt, .pptx (including name and a URL of an appropriate viewer if format is unusual)

Title of data

Description of data

Additional files should be named "Additional file 1" and so on and should be referenced explicitly by file name within the body of the article, e.g. 'An additional movie file shows this in more detail [see Additional file 1]'.

Additional file formats

Ideally, file formats for additional files should not be platform-specific, and should be viewable using free or widely available tools. The following are examples of suitable formats.

Additional

documentation PDF (Adobe Acrobat)

Animations

SWF (Shockwave Flash)

Movies

MP4 (MPEG 4)

MOV

(Quicktime) Tabular data

XLS, XLSX (Excel Spreadsheet)

CSV (Comma separated values)

As with figure files, files should be given the standard file extensions. Mini-websites

Small self-contained websites can be submitted as additional files, in such a way that they will be browsable from within the full text HTML version of the article. In order to do this, please follow these instructions:

BMC Nephrology will not edit submitted manuscripts for style or language; reviewers may advise rejection of a manuscript if it is compromised by grammatical errors. Authors are advised to write clearly and simply, and to have their article checked by colleagues before submission. In-house copyediting will be minimal. Non-native speakers of English may choose to make use of a copyediting service.

Language editing

For authors who wish to have the language in their manuscript edited by a native-English speaker with scientific expertise, BioMed Central recommends Edanz. BioMed Central has arranged a 10% discount to the fee charged to BioMed Central authors by Edanz. Use of an editing service is neither a requirement nor a guarantee of acceptance for publication. Please contact Edanz directly to make arrangements for editing, and for pricing and payment details.

Help and advice on scientific writing

The abstract is one of the most important parts of a manuscript. For guidance, please visit our page on Writing titles and abstracts for scientific articles.

Tim Albert has produced for BioMed Central a list of tips for writing a scientific manuscript. American Scientist also provides a list of resources for science writing. For more detailed guidance on preparing a manuscript and writing in English, please visit the BioMed Central author academy.

Abbreviations

Abbreviations should be used as sparingly as possible. They should be defined when first used and a list of abbreviations can be provided following the main manuscript text.

Typography

Please use double line spacing.

Type the text unjustified, without hyphenating words at line breaks.

Use hard returns only to end headings and paragraphs, not to rearrange lines. Capitalize only the first word, and proper nouns, in the title.

All lines and pages should be numbered. Authors are asked to ensure that line numbering is included in the main text file of their manuscript at the time of submission to facilitate peer-review. Once a manuscript has been accepted, line numbering should be removed from the manuscript before publication. For authors submitting their manuscript in Microsoft Word please do not insert page breaks in your manuscript to ensure page numbering is consistent between your text file and the PDF generated from your submission and used in the review process.

Use the BMC Nephrology reference format.

Footnotes are not allowed, but endnotes are permitted. Please do not format the text in multiple columns.

Greek and other special characters may be included. If you are unable to reproduce a particular special character, please type out the name of the symbol in full. Please ensure that all special characters used are embedded in the text, otherwise they will be lost during conversion to PDF.

Units

SI units should be used throughout (liter and molar are permitted, however).

10.3 Artigo propriamente dito

FUNÇÃO COGNITIVA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Cognitive function and chronic kidney disease

¹Francieli Goulart Ribeiro; Samya Fernanda Nolleto Sousa; ³Natalino Salgado Filho.

¹Mestranda do Programa de Pós Graduação Saúde do Adulto e da Criança, Universidade Federal do Maranhão; ³Graduação em Medicina - Universidade Federal Do Piauí; ⁴Doutorado em Medicina (Nefrologia) – Universidade Federal de São Paulo Docente Programa de Pós Graduação Saúde do Adulto e da criança, Universidade Federal do Maranhão.

Autor correspondente: Francieli Goulart Ribeiro, Rua das gaivotas s/n, qd 03 Lt 15 Edifício Renaissance, apt 703, São Luís, Maranhão. + 55 98 98212 5115
Email: francigoulartribeiro@hotmail.com.

10.3 Artigo propriamente dito

FUNÇÃO COGNITIVA E DOENÇA RENAL CRÔNICA

Cognitive function and chronic kidney disease

¹Francieli Goulart Ribeiro; ²Samya Fernanda Nolleto Sousa; ³Natalino Salgado Filho.

¹Mestranda do Programa de Pós Graduação Saúde do Adulto e da Criança, Universidade Federal do Maranhão; ²Graduação em Medicina - Universidade Federal Do Piauí; ³Doutorado em Medicina (Nefrologia) – Universidade Federal de São Paulo; Docente Programa de Pós Graduação Saúde do Adulto e da criança, Universidade Federal do Maranhão.

Autor correspondente: Francieli Goulart Ribeiro, Rua das gaivotas s/n, qd 03 Lt 15 Edifício Renaissance, apt 703, São Luís, Maranhão. + 55 98

Email: francigoulartribeiro@hotmail.com.

RESUMO

A relação entre Doença renal crônica (DRC) e comprometimento cognitivo é uma importante questão de saúde pública porque a prevalência de DRC nos Brasil aumentou de 12% na década de 90 para 26% no ano de 2011 conforme ultimo censo. A cada ano, cerca de 21.000 brasileiros precisam iniciar tratamento por hemodiálise ou diálise peritoneal. Ao realizar revisão da literatura foram analisados estudos de caso-controle, coorte, estudos transversais/longitudinais, estudos de base comunitária, com grandes amostras, realizando uma revisão da literatura. Foi identificada a necessidade de estudos com várias baterias de testes cognitivos, capacidades cognitivas relevantes para a compreensão do paciente e da doença e dos tratamentos.

Palavras chave: Doença Renal Crônica; Função Cognitiva; Comprometimento Cognitivo.

ABSTRACT

The relationship between chronic kidney disease (CKD) and cognitive impairment is an important public health issue because the prevalence of CKD in Brazil increased 12% in the 90 to 26% in 2011 according to the last census. Each year, about 21, 000 Brazilians need to start treatment by hemodialysis or peritoneal dialysis. When conducting a literature review was analyzed case-control studies, cohort, cross / longitudinal studies, community-based studies with large samples, conducting a literature review. The necessity of studies with several batteries of cognitive tests, cognitive capacities relevant to the understanding of the patient and the disease and the treatments were identified.

Keywords: Chronic Kidney Disease; Cognitive function; Cognitive Impairment.

INTRODUÇÃO

A função renal é avaliada pela filtração glomerular (FG) e a sua diminuição é observada na Doença Renal Crônica (DRC), associada à perda das funções regulatórias, excretórias e endócrinas do rim. Quando a FG atinge valores muito baixos, inferiores a 15 mL/min/1,73m², estabelece-se o que denominamos falência funcional renal (FFR), ou seja, o estágio mais avançado da doença (BASTOS et al, 2010).

A DRC é, atualmente, um problema de saúde pública mundial. No Brasil, a incidência e a prevalência de FFR estão aumentando, o prognóstico ainda é ruim e os custos do tratamento da doença são altíssimos (BASTOS et al, 2010).

O número projetado atualmente para pacientes em tratamento dialítico e com transplante renal no Brasil está próximo dos 120.000, a um custo de 1,4 bilhão de reais. A prevalência de pacientes mantidos em programa de hemodiálise passou de 24.000 pacientes, em 1994, para 59.153, dez anos depois (BRASIL, 2004). A cada ano, cerca de 21.000 brasileiros precisam iniciar tratamento por hemodiálise ou diálise peritoneal (SESSO et al, 2008).

Para avaliarmos a função renal, usamos como preditores a taxa de filtração glomerular, creatinina sérica. Para avaliarmos o estágio do comprometimento da função renal, utilizamos proteinúria, biopsia e exame de imagem, segundo Andrade (2004).

Os mecanismos propostos como mediadores das relações entre a função renal e cognição são semelhantes aos que foram apresentadas para explicar as relações entre outros fatores de risco para doença cardiovascular e cognição, por exemplo, aterosclerose, acidente vascular cerebral, acidente vascular encefálico, silencioso, estresse oxidativo e lesões de substância branca. Porém a fisiopatologia da relação entre o déficit cognitivo e a doença renal crônica ainda não está bem estabelecida (ELIAS et al, 2009).

O declínio da capacidade cognitiva (DCC) decorre dos processos fisiológicos do envelhecimento normal, porém doenças crônicas podem acelerar esse processo (CULLETON et al, 2006).

O comprometimento cognitivo é altamente prevalente em pacientes com doença renal e há várias razões potenciais para isso, incluindo uma alta prevalência de doença cerebrovascular, os efeitos secundários dos medicamentos, a chamada

“polifarmácia” típica do idoso, anemia e depressão, dentre outros fatores, que em associação geram um sinergismo entre esses fatores de risco (CONDE et al, 2010).

Foram selecionados artigos baseados em evidências e estudos longitudinais / transversais, publicados no período de 2000 – 2015.

DISCUSSÃO

Os pacientes portadores de doença renal crônica constituem uma população de alto risco para declínio cognitivo, segundo Riella (2003). O que demonstra a importância de estabelecer a relação e os mecanismos envolvidos nesse processo.

A relação entre a doença renal crônica e função cognitiva, o estudo de Elias et al (2009) afirma que surge no mundo um novo caso de demência a cada 2 segundos e que a doença renal crônica é um para perda cognitiva. Nesse mesmo estudo foi comprovado que a perda cognitiva esta associada à perda da qualidade de vida, sendo um fator para aumento da mortalidade.

Estudo de Kurella et al (2004) procurou mostrar a relação entre a perda da função cognitiva e a perda da função renal. Neste estudo, o número total de participantes foi de 10.963, sendo hipertensos e diabéticos com idade variando entre 47 e 70 anos. Foram selecionados 80 pacientes nos estágio 3 e 4 da doença renal e 80 pacientes no estágio 5 da doença renal e aplicaram os testes mini-exame estado mental (MEEM), trailmarking teste B, California Verbal Learningtrial (CVLT). Os resultados mostram que a perda da função renal estava associada à perda da função cognitiva e que a taxa de filtração glomerular em termos numéricos pode mostrar esta relação.

Em outros estudos, Kurella et al (2005) utiliza 1.105 pacientes do sexo feminino, com idade menor que 80 anos, não histerectomizada, com doença arterial coronária estabelecida, envolvida em estudo de reposição hormonal. Foi dividido em grupos com taxa de filtração glomerular leve (45-49), moderado (30-44) e severa (menor que 40). O grupo de referência estabelecida apresenta uma taxa de filtração maior ou igual a 60. Foi realizado ajuste para idade, raça, educação, AVE, diabetes. Os mesmos testes do estudo de Kurella et al (2004) foram aplicados no estudo de Kurella et al (2005). Foi observado que a diminuição da taxa de filtração glomerular esta relacionada com perda da função cognitiva, como linguagem, memória, função

executiva, demonstrando um curso longitudinal do declínio cognitivo e perda da função renal.

Em estudo prévio, Kurella et al (2008), avaliou 23.405 participantes, com idade superior 44 anos, com taxa de filtração glomerular menor que 60, sendo realizado ajuste para idade, sexo, raça, educação, localização e excluído pacientes com taxa de filtração glomerular menor que 10 ml/min. Foi realizada pesquisa de 6 itens por telefone, para fazer um screening da perda cognitiva. Sendo definido que a taxa de filtração menor que 60 esta relacionada com alto risco para perda cognitiva (OR 1, 23) e que a cada incremento de 1 ml na taxa de filtração glomerular ocorreu perda da função cognitiva.

Em todos seus estudos, Kurella et al (2004; 2005; 2008) mostra a relação entre a perda da função renal e perda da função cognitiva, mas não explica os mecanismos fisiopatológicos desta relação.

Elias et al, 2009, utilizou 923 participantes com idade maior que 40 anos e comparou grupos com taxa de filtração glomerular maior ou igual a 60 com os de taxa menor que 60. Desfecho foi baseado em 19 testes submetidos a análises fatoriais, memória verbal (VEM), memória organizacional (VSOM), scanning and tracking (ST), memória de trabalho (WM) e composição global de fatores. Foi realizado ajuste para idade, sexo, raça, diabetes, AVE, fumo, AVE e HDL e AVE associado. Após análise ocorreu uma perda da função cognitiva no grupo que apresentava uma taxa de filtração glomerular menor que 60 (OR 1, 25).

Hailperne et al (2007) realizou um estudo utilizando 4721 pacientes, jovem, hígido, com etnia diversificada, com média de idade de 20-59 anos, com doença renal estabelecida através da taxa de filtração glomerular menor que 60. Foi utilizado para desfecho testes de atenção visual e leitura, tempo de reação visual ao exame motor simples. Durante o teste foi estabelecido uma perda da concentração e capacidade de leitura com a perda da função renal.

Slinin et al (2008) realizou estudo com 3722 homens com idade maior ou igual a 65 anos com fratura por osteoporose, que avaliou a incidência de perda a cada 4, 5 anos da relação entre a função renal e cognitiva. A taxa de filtração glomerular foi dividida em categorias: normal (maior ou igual 60); leve (45-59); moderada: menor que 45. Foi realizada a análise cognitiva através dos testes 3MS and trail B, sendo a perda da função cognitiva definida com escore 3MS menor que 80 ou declínio maior ou igual que 5 ou incremento no trail B maior ou igual a 1.

Todos os dados foram ajustados de acordo com idade, educação, raça, diabetes, hipertensão, AVE. Foi concluído que a perda da função cognitiva está relacionado com a perda da função renal, principalmente quando o ajuste era feito para idade.

Uma mesma linha de estudo, Etgen et al (2009), demonstrou a incidência da perda cognitiva a cada dois anos de evolução da doença renal. Utilizou 3154 participantes, com idade maior que 54 anos, sendo realizado o ajuste para idade, sexo, depressão, alcoolismo, diabetes, atividade física, fumo, dislipidemia, fumo, hipertensão. Definiu a função renal através da taxa de filtração glomerular considerando normal maior que 60; moderada (45-59); moderada severa, menor que 45. Paciente foi submetido á escala de concentração e memória (6CIT), com escore maior que 7, definidor da perda da cognitiva. Ao término do estudo, uma taxa de filtração glomerular menor que 45 está associada à perda da função cognitiva em todos, o simples fato de existir doença renal crônica implicava uma perda da função cognitiva.

Sasaki et al (2011) realizou um estudo com 256 pacientes, com idade maior que 65 anos pertencentes ao projeto Osaki Tajiri Project, que foram submetidos ao escore demência. Todos os participantes apresentavam doença renal estabelecida pela taxa de filtração glomerular e albuminúria, sendo o ajuste realizado para idade, sexo, hipertensão, diabetes, dislipidemia, doença isquêmica coronariana, anemia.

Durante seu estudo foi comprovado a associação entre doença renal crônica e demência, após a análise dos questionários.

Seliger et al (2004) avaliou a incidência de demência por um período de 6 anos, utilizando 3349 participantes, com idade acima de 64 anos. Predito utilizado para definir a função renal foi a creatinina sérica considerada normal valor 1; alterada com valor maior que 1,5 para homens e maior ou igual 1,3 para mulheres. Todos os participantes foram ajustados para idade, sexo, raça, educação, doença coronariana, fumo, genótipo ApoE. Após análise dos resultados, ocorreu uma associação entre o aumento da creatinina sérica e demência.

Em todos os estudos citados (KURELLA et al, 2004, 2005, 2008; HAILPERNE et al, 2007; ELIAS et al, 2009; SLININ et al, 2008; ETGEN et al, 2009; SASSAKI et al, 2011; SELIGER et al, 2004) ocorre uma perda da função da

cognitiva proporcional a perda da função renal, porém sem definição fisiopatológica desta relação.

Makasi et al (2011) demonstra essa relação fisiopatológica através da comprovação que as artérias renais e as artérias perfurantes cerebrais compartilham da mesma fisiologia. Esta relação que Makasi et al (2011) chama de interação “cérebro-renal”, tem íntima relação com óxido nítrico, na qual é demonstrado que a diminuição desta substância está relacionada a dano tecidual, tanto renal quanto cerebral, comprovando a similaridade hemodinâmica. Assim quando ocorre dano tecidual, temos diminuição do óxido nítrico e lesão cerebral como microinfartos e ao nível renal temos como marcadores albuminúria, proteinúria.

Esta relação fisiopatológica também foi realizada por Makasi et al (2011), que avaliou 3298 pacientes livres de acidentes vasculares cerebrais e com doença renal crônica estabelecida por uma taxa de filtração glomerular entre 15 e 59ml/min, sendo que essa taxa representa um fator de risco para acidente vascular cerebral. Bos et al (2010) demonstrou que, que a redução da taxa de filtração glomerular é fator de risco para acidente vascular hemorrágico e não isquêmico.

Para explicar essa diferença duas hipóteses foram estabelecidas, a primeira que a redução da taxa de filtração glomerular indica doença de pequenos vasos renal e cerebral. Assim a taxa de filtração glomerular é um marcador de doença de pequenos vasos (BOS et al, 2010).

Ao se pensar na diferença desses resultados, já citados entre as diferentes modalidades de diálise renal, Elias et al (2009) comprovou que não existe diferença, quando se compara hemodiálise, diálise peritoneal e o impacto na perda da função cognitiva.

Ficou demonstrado que a relação que a perda da função renal está associada à perda da função cognitiva, mas são poucos os estudos que compararam esta perda em diferentes grupos na fase pré-diálise e pós-diálise e nas diversas modalidades de diálise (CONDE et al, 2010).

A compreensão da associação entre a função cognitiva e a função renal é bem mais complexa, uma vez que esta relação envolve uma população idosa, usuária de “polifarmácia”, que isso por si só, já representa fator de risco para perda cognitiva, conforme estabeleceu Andrade (2004).

Além disso, a função cognitiva sofre interferência de outros fatores que prejudicam ainda mais o estabelecimento da relação entre a perda cognitiva e a função renal. Tyrrell et al (2005) analisou 51 pacientes em diálise por meio de um teste de depressão (MADRS – Escala de Montgomery e Asberg) e dois testes cognitivos (MEEM E BEC – 96 bateria de avaliação cognitiva) e um questionário de qualidade de vida (NHP – Nottingham Health Profile) tendo evidenciado que 60% apresentavam depressão, 30% - 40% apresentavam prejuízo cognitivo, sendo assim, avaliações regulares seriam necessárias, para estabelecer os possíveis vieses. Existe assim uma relação entre fatores psicossociais e biológicos que apresentam relação entre a função renal e déficit cognitivo, com estabeleceu Elias et al (2009).

CONCLUSÃO

Doença renal crônica é fator de risco para déficit cognitivo, uma vez que existe interação clínica estabelecida ficou conhecida como conexão “cerebrorenal”. O estudo futuro desta relação pode contribuir para prevenção da perda da qualidade de vida e para uma diminuição na mortalidade devido à prevenção de doença de pequenos vasos, prevenção de doença de múltiplos órgãos e conseqüentemente perda cognitiva devido a doenças crônicas.

REFERÊNCIAS

ANDRADE, CP. Avaliação da qualidade de vida de idosos portadores de doença renal crônica em juiz de fora (Monografia) - Universidade Federal de Juiz de Fora. 2004, p12.

BASTOS, MG. et al. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. Rev. Assoc. Med. Bras., São Paulo, v. 56, n. 2, p. 248-253, 2010.

BOS, MJ et al. Decreased glomerular filtration rate is a risk factor for hemorrhagic but not for ischemic stroke: the Rotterdam Study. Stroke, v. 38, n. 12, p. 3127–3132, 2007.

BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Hipertensão. Sistema de Cadastro e Acompanhamento de Hipertensos e Diabéticos. Disponível em: www.hipertensao.datasus.gov.br. Acesso em: 16/03/15.

CONDE, AS et al. Declínio cognitivo, depressão e qualidade de vida em pacientes de diferentes estágios da doença renal crônica. J. Bras. Nefrol., São Paulo, v. 32, n. 3, p. 242-248, Sept. 2010.

CULLTEON, B. Introduction to the Canadian Clinical Practice Guidelines. J Am Soc Nephrol. v. 17, 1-3, 2006.

ELIAS MF, et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. Nephrol Dial Transplant. v. 24, p. 2446–2452, 2009.

ETGEN, T. et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. Nephrol Dial Transplant. v. 24, 3144–3150, 2009.

HAILPERNE, SM. et al. Moderate chronic kidney disease and cognitive function in adults 20 to 59 years of age: Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Am Soc Nephrol, v. 18, n. 7, p. 2205-2213, 2007.

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

KURELLA, M. et al. Kidney function cognitive impairment in US adults: the reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis*, v. 52, n. 2, p. 227-234, 2008.

KURELLA, Met al. Chronic kidney disease and cognitive impairment in menopausal women. *Am J Kidney Dis*, v. 45, n. 1, p. 66-76, 2005

MASAKI, M. et al. Access to Research Cardiology. *Research and Practice* v. 5, 2011.

RIELLA MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroelétrólítico. 4ed. Rio de Janeiro. Editora Guanabara Koogan, 2003.

SASAKI, Y. et al. Chronic kidney disease: a risk factor for dementia onset: a population-based study. The Osaki-Tajiri Project. *J Am Geriatr Soc*, v. 59, n. 7, p. 1175-1181, 2011.

SELIGER, SL et al. Moderate renal impairment and risk of dementia among older adults: the Cardiovascular Health Cognition Study. *J Am Soc Nephrol*, v. 15, n. 7, p. 1904-1911, 2004.

SESSO, R. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise, 2008. *J Bras Nefrol*, v. 30, n. 4, p. 233-8, 2008.

SLININ, Y. et al. Kidney function and cognitive performance and decline in older men. *J Am Geriatr Soc*, v. 56, n. 11, p. 2082-2088, 2008.

TYRRELL, J. et al. Older patients undergoing dialysis treatment: cognitive functioning, depressive mood and health-related quality of life. *Aging Ment Health*, v. 9, n. 4, p. 374-379, 2005.