

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

O PAPEL DE TOXINAS URÊMICAS NO DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES
ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE NEFROLOGIA DE UM HOSPITAL EM
CURITIBA

Aluna: Joceline Franco-Dall’Agnol

Orientadora: Profa. Dra. Andréa Novais Moreno-Amaral

Coorientadora: Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena

Curitiba, julho/2022

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ
ESCOLA DE MEDICINA E CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

*O PAPEL DE TOXINAS URÊMICAS NO DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES
ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE NEFROLOGIA DE UM HOSPITAL EM
CURITIBA*

Tese de Doutorado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde como requisito parcial para obtenção do título de Doutor em Ciências da Saúde.
Orientadora: Profa. Dra. Andréa Novais Moreno-Amaral
Coorientadora: Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena

Curitiba, julho/2022

Dados da Catalogação na Publicação
Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Sistema Integrado de Bibliotecas – SIBI/PUCPR
Biblioteca Central
Edilene de Oliveira dos Santos CRB-9 /1636

D144p
2022

Dall Agnol, Joceline Franco
O papel de toxinas urêmicas no desempenho cognitivo em pacientes atendidos no ambulatório de nefrologia de um hospital em Curitiba / Joceline Franco Dall Agnol ; orientadora: Andréa Novais Moreno-Amaral ; coorientadora: Cristina Pellegrino Baena. -- 2022
112 f. ; il. : 30 cm

Tese (doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Curitiba, 2022
Bibliografia: f.82-91

1. Insuficiência renal crônica. 2. Desenvolvimento cognitivo. 3. Transtorno depressivo. 4. Uremia. 5. Toxinas. 6. Inflamação – Mediadores.
I. Moreno, Andréa Novais. II. Baena, Cristina Pellegrino.
III. Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. IV. Título.

CDD. 20. ed. – 616.614

IDENTIFICAÇÃO DA BANCA



Pontifícia Universidade Católica do Paraná
Escola de Medicina e Ciências da Vida
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde
ATA DA SESSÃO PÚBLICA DE EXAME DE TESE DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE EM NÍVEL DE DOUTORADO DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ.

Aos 06 dias do mês de julho de 2022 às 14:00, realizou-se a sessão aberta de Defesa de Tese “O PAPEL DE TOXINAS URÊMICAS NO DESEMPENHO COGNITIVO EM PACIENTES ATENDIDOS NO AMBULATÓRIO DE NEFROLOGIA DE UM HOSPITAL EM CURITIBA” apresentado por **Joceline Franco Dall’Agnol** para obtenção do título de Doutor; Área de concentração: Medicina e áreas afins.

A banca examinadora foi composta pelos seguintes membros:

MEMBROS DA BANCA	ASSINATURA
Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral - Presidente	
Profa. Dra. Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria (PUCPR)	
Profa. Dra. Selene Elifio Esposito (PUCPR)	
Profa. Dra. Lia Sumie Nakao (UFPR)	
Prof. Dr. Rodrigo Hagemann (UFPR)	

De acordo com as normas regimentais a Banca Examinadora deliberou sobre os conceitos a serem distribuídos e que foram os seguintes:

Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral

Conceito: Aprovada

APROVADA

Profa. Dra. Ana Cristina Ravazzani de A. Faria

Conceito: Aprovada

Aprovado

Profa. Dra. Selene Elifio Esposito

Conceito: Aprovada

Aprovado

Profa. Dra. Lia Sumie Nakao

Conceito: Aprovada

Aprovada

Prof. Dr. Rodrigo Hagemann

Conceito: Aprovada

aprovada

Parecer Final: Aprovada

Observações da Banca Examinadora:

Profa. Dra. Andrea Novais Moreno Amaral
Presidente da Banca Examinadora

Profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena
Coordenadora do PPGCS-PUCPR

EPÍGRAFE

*“O tempo é sua dádiva mais importante, pois você só recebeu uma quantidade fixa dele.
(...) Quando você dedica seu tempo a alguém, você está dedicando uma porção de sua vida
que jamais irá recuperar. O seu tempo é a sua vida. É por isso que o maior presente que
você pode dar a alguém é o seu tempo.”*

Rick Warren – The purpose-driven life

AGRADECIMENTOS

Agradeço todos que doaram seu tempo e para contribuir com a elaboração desta tese, em especial a todos os pacientes que participaram desta pesquisa, bem como colaboradores, equipe médica e de enfermagem do Ambulatório de Nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Luz, em Curitiba, e todos mencionados na folha informativa e que contribuíram para a execução desta pesquisa e às minhas orientadoras, Andréa Novais Moreno-Amaral e Cristina Pellegrino Baena.

DEDICATÓRIA

*Dedico esta tese a todos que trabalham e se esforçam para melhorar a qualidade de vida
dos pacientes com Doença Renal Crônica.*

FOLHA INFORMATIVA

Esta tese está no formato de tese tradicional, com a citação bibliográfica no formato *Vancouver*. O questionário para aplicação foi desenvolvido em conjunto com as então doutorandas do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Sâmia Moreira Akel e Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria, sob supervisão da profa. Dra. Cristina Pellegrino Baena e apoio da Psicóloga Thabata Baechtold, que ficou responsável pelo treinamento sobre a aplicação da pesquisa. A coleta de dados aconteceu no Ambulatório de Nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Luz com apoio dos estudantes de PIBIC: Rodolfo de Assis Figueiredo, Brunna Bueno, Marianna Cavina Figueiredo, Giovana Zonkowski da Luz e André Kamei Drozino e colaboradores: Jullyana Cristina Fernandes Taborda Grunte, Thiago Tuzi Marculino. Os ensaios experimentais foram realizados em três locais diferentes, sendo eles: Laboratório Diagnósticos do Brasil (DASA) em São José dos Pinhais, Laboratório de Anemia e Imunologia (LabAIRe) do PPGCS/PUCPR pelas então doutorandas Marina de Castro Deus e Ana Carolina Gadotti e Laboratório REDOX UFPR, sob a supervisão da profa. Lia Sumie Nakao. Houve apoio do Curso de Farmácia PUCPR para bolsa de 90% do valor da mensalidade, custeada pelo Curso de Farmácia e apoio institucional por edital de fomento interno para compra dos kits para os ensaios de quantificação dos marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas. Os testes de PCR foram custeados pela autora.

A autora declara que não há conflito de interesse na elaboração da presente tese.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos de toda população pesquisada e relação de características demográficas e clínicas em amostras categorizadas pelo valor de ECG e pelo valor do teste de PHQ-9.....	55
Tabela 2: Resultados dos testes cognitivos, escore de PHQ-9 e do escore cognitivo global de toda amostra e de amostras categorizadas conforme ECG e PHQ-9.....	58
Tabela 3: Resultados dos testes laboratoriais disponíveis no prontuário dos pacientes.....	59
Tabela 4: Resultados dos testes laboratoriais de marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas.....	60
Tabela 5: Regressão logística binária univariada de fatores associados ao valor de ECG < 0 nos indivíduos avaliados na amostra.....	63
Tabela 6: Regressão logística binária para toxinas urêmicas, marcadores inflamatórios e taxa de filtração glomerular (CKD-EPI ajustada) em relação ao ECG < 0.....	64
Tabela 7: Modelo de regressão logística binária multivariada para variável de estudo ECG < 0 <i>versus</i> variáveis explicativas selecionadas.....	65
Tabela 8: Regressão logística binária univariada de fatores associados ao valor de PHQ-9 > 9 nos indivíduos avaliados na amostra.....	66
Tabela 9: Regressão logística binária para toxinas urêmicas, marcadores inflamatórios e taxa de filtração glomerular (CKD-EPI ajustada) em relação ao escore de PHQ9 > 9.....	67
Tabela 9: Correlação entre escore de PHQ-9 e marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas.....	68

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Prognóstico da DRC de acordo com as categorias de TFG e albuminúria.....	19
Figura 2 – Representação gráfica da produção e ação das toxinas urêmicas indoxil sulfato, <i>p</i> -cresil sulfato e ácido indol-3-acético.....	23
Figura 3: Causas supostas para doenças cerebrovasculares e neurológicas em pacientes com DRC.....	32
Figura 4: Vias de conversão do triptofano.....	36
Figura 5: Os efeitos da cascata inflamatória do sistema nervoso central na plasticidade neural.....	38
Figura 6: Descrição da amostra.....	54
Figura 7: Diagrama causal mostrando inter-relação entre as variáveis, a população estudada e os desfechos de transtorno depressivo e desempenho cognitivo.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

5-HT – SEROTONINA

AdipoR1 – RECEPTOR DE ADIPONECTINA 1

AdipoR2 - RECEPTOR DE ADIPONECTINA 2

AIA – ÁCIDO INDOL-3-ACÉTICO

AIQ – AMPLITUDE INTERQUARTÍLICA

BDNF – FATOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DO CÉREBRO, DO INGLÊS: BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR

CEP/PUCPR – COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA HUMANA DA PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO PARANÁ

CERAD – CONSÓRCIO PARA REGISTRO DE DOENÇA DE ALZHEIMER, DO INGLÊS: *THE CONSORTIUM TO ESTABLISH A REGISTRY FOR ALZHEIMER'S DISEASE*

CKD – DOENÇA RENAL CRÔNICA, DO INGLÊS: *CHRONIC KIDNEY DISEASE*

CKD-EPI – COLABORAÇÃO EM EPIDEMIOLOGIA DA DOENÇA RENAL CRÔNICA, DO INGLÊS: *CHRONIC KIDNEY DISEASE EPIDEMIOLOGY COLLABORATION*

COVID-19 – DOENÇA DO CORONAVÍRUS 19

CRP – PROTEÍNA C-REATIVA

DA - DOENÇA DE ALZHEIMER

DCV – DOENÇA CARDIOVASCULAR

DL – DISLIPIDEMIA

DM – DIABETES MELITUS

DNA – ÁCIDO DESOXI RIBONUCLEICO

DRC – DOENÇA RENAL CRÔNICA

DSM-V – MANUAL DIAGNÓSTICO E ESTATÍSTICO DOS TRANSTORNOS MENTAIS V, DO INGLÊS: *DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS*

ECG – ESCORE COGNITIVO GLOBAL

ELISA – ENZIMO IMUNO ENSAIO

ELSA – ESTUDO LONGITUDINAL DA SAÚDE DO ADULTO

ERN – ESPÉCIE REATIVA DE NITROGÊNIO

ERO – ESPÉCIE REATIVA DE OXIGÊNIO

GLU – GLUTAMATO

HAS – HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

HbA1C – HEMOGLOBINA GLICADA

HD – HEMODIÁLISE

HDL-COLESTEROL – COLESTEROL LIGADO A LIPOPROTEÍNAS DE ALTA DENSIDADE

HNSL – HOSPITAL NOSSA SENHORA DA LUZ

HPLC – CROMATOGRAFIA LÍQUIDA DE ALTA EFICIÊNCIA, DO INGLÊS: *HIGH PERFORMANCE LIQUID CHROMATOLOGY*

IDO - INDOLAMINA 2,3-DIOXIGENASE

IL-1 – INTERLEUCINA-1

IL-10 – INTERLEUCINA-10

IL-1 β – INTERLEUCINA-1 β

IL-2 – INTERLEUCINA-2

IL-3 – INTERLEUCINA-3

IL-4 – INTERLEUCINA-4

IL-6 – INTERLEUCINA-6

IL-8 – INTERLEUCINA-8

IMC – ÍNDICE DE MASSA CORPORAL

INF – INTERFERON

INF- γ - INTERFERON GAMA

IS – INDOXIL SULFATO

KDIGO – GUIA PARA MELHORIA DE RESULTADOS DA DOENÇA RENAL, DO INGLÊS: *KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES*

LDL-COLESTEROL - COLESTEROL LIGADO A LIPOPROTEÍNAS DE BAIXA DENSIDADE

MCCB – BATERIA COGNITIVA DO CONSENSO MATRICS

MEEM - MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MoCA – AVALIAÇÃO COGNITIVA MONTREAL

NLR – RECEPTORES NOD-LIKE

NLRP3 - NOD-LIKE RECEPTOR FAMILY PYRIN DOMAIN-CONTAINING 3

NMDA - N-METIL-D-ASPARTATO

NO – ÓXIDO NÍTRICO

O₂ – OXIGÊNIO

OAT – TRANSPORTADORES DE ÂNIOS ORGÂNICOS

PA – PRESSÃO ARTERIAL

PAD – PRESSÃO ARTERIAL SISTÓLICA

PAS – PRESSÃO ARTERIAL DIASTÓLICA

pCS – *p*-CRESIL SULFATO

PHQ-9 -QUESTIONÁRIO DE SAÚDE DO PACIENTE, DO INGLÊS: *PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE-9*

PREVEND - PREVENÇÃO DE ESTÁGIOS FINAIS DA DOENÇA RENAL E VASCULAR, DO INGLÊS: *PREVENTION OF RENAL AND VASCULAR END-STAGE DISEASE*

PROSPER – ESTUDO PROSPECTIVO DE PRAVASTATINA EM IDOSOS EM RISCO, DO INGLÊS: *PROSPECTIVE STUDY OF PRAVASTATIN IN THE ELDERLY AT RISK*

QUIN – ÁCIDO QUINOLÍNICO

RNA – ÁCIDO RIBONUCLEICO

rPer2 – RIBULOSE-FOSFATO 3-EPIMERASE - GENE CLOCK

SCr – CREATININA SÉRICA

SNC – SISTEMA NERVOSO CENTRAL

SUS – SISTEMA ÚNICO DE SAÚDE

TB – TRANSTORNO BIPOLAR

TCLE – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

TDM – TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR

TDO – TRIPTOFANO DIOXIGENASE

TFG – TAXA DE FILTRAÇÃO GLOMERULAR

TGF- β - FATOR TRANSFORMADOR DE CRESCIMENTO- β

TLR – RECEPTORES TOLL-LIKE

TMT-A – TESTE DE TRILHAS A, DO INGLÊS: *TRAIL MAKING TEST A*

TMT-B – TESTE DE TRILHAS B, DO INGLÊS: *TRAIL MAKING TEST B*

TNF – FATOR DE NECROSE TUMORAL

TNF- α – FATOR DE NECROSE TUMORAL ALFA

TNF- α R2 - RECEPTOR 2 de TNF- α

TRP – TRIPTOFANO

TU – TOXINA URÊMICA

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
2 JUSTIFICATIVA	17
3 REVISÃO DA LITERATURA	19
3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC).....	19
3.2 TOXICIDADE URÊMICA.....	20
3.3 O PROCESSO INFLATÓRIO NA DRC.....	26
3.4 ASPECTOS COGNITIVOS E PSICOLÓGICOS NA DRC E SUA RELAÇÃO COM O PROCESSO INFLAMATÓRIO E A UREMIA.....	30
3.5 TESTES DE TRIAGEM PARA FUNÇÕES COGNITIVAS E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR UTILIZADOS NESTES ESTUDO.....	39
3.5.1 Testes de Triagem para Funções Cognitivas	39
3.5.2 Testes de Triagem para Transtorno Depressivo Maior	42
4 QUESTÃO DA PESQUISA	43
5 OBJETIVOS	44
5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	44
6 METODOLOGIA	45
6.1 DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRAGEM.....	45
6.2 COLETA DE DADOS E EXAME FÍSICO.....	46
6.3 TESTES DE TRIAGEM COGNITIVA E TRANSTORNO DEPRESSIVO..	47
6.3.1 Mini-exame do estado mental (MEEM)	47
6.3.2 Teste de fluência verbal semântica	47
6.3.3 Trail making test (Teste de Trilhas A e B)	48
6.3.4 Teste de memória imediata, tardia e reconhecimento	48
6.3.5 Escala de depressão PHQ-9	49
6.4 FUNÇÃO RENAL E DOSAGEM DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E TOXINAS URÊMICAS.....	49
6.4.1 Função Renal – taxa de filtração glomerular ajustada	49
6.4.2 Dosagem de marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas	50
6.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	51
7 RESULTADOS	54
8 DISCUSSÃO	69
9 CONCLUSÃO	78
10 CONSIDERAÇÕES FINAIS, PERSPECTIVAS E CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL PARA A CIÊNCIA	80
REFERÊNCIAS	82
APÊNDICE	92
ANEXOS	98

RESUMO

Introdução: O comprometimento cognitivo é uma complicação em indivíduos com doença renal crônica (DRC) em todos os estágios da doença, muito embora seja associado a estágios mais avançados. Vários fatores podem potencializar o declínio cognitivo em pacientes com DRC, como o estado inflamatório e danos vasculares, disfunções endoteliais ou mesmo a toxicidade neuronal provocada pela presença de toxinas urêmicas e o processo inflamatório acentuado. **Objetivo:** Avaliar a associação entre toxinas urêmicas e mediadores inflamatórios e o desempenho cognitivo em uma população atendida no Ambulatório de Nefrologia de um hospital em Curitiba. **Método:** Trata-se de um estudo observacional transversal descritivo em pacientes com idade acima de 18 anos atendidos no Ambulatório de Nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Luz, em Curitiba. Os pacientes foram recrutados aleatoriamente por conveniência de acordo com critérios de inclusão e exclusão. Foi realizada coleta de dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais, bem como exame físico, teste de triagem para sintomas de depressão (*Patient Health Questionnaire-9* - PHQ-9) e testes cognitivos: mini-exame do estado mental (MEEM), teste de fluência verbal semântica, teste de trilhas A e B, e testes de memória de palavras. O escore de cada teste cognitivo foi convertido em escore z e sua média resultou em uma nova variável chamada Escore Cognitivo Global (ECG), que foi utilizada para definir os grupos de acordo com o desfecho de cognição ($ECG < zero$ e $ECG \geq zero$). Para definir os grupos de acordo com a presença de transtorno depressivo, considerou-se o resultado no teste PHQ-9 > 9 . As toxinas urêmicas: indoxil sulfato (IS), *p*-cresil sulfato (pCS) e ácido indol-3-acético (AIA) foram quantificadas por HPLC com detector de fluorescência, enquanto os marcadores inflamatórios foram quantificados por ELISA (fator de necrose tumoral-alfa - TNF- α , interferon- γ - INF- γ , interleucinas 6 e 10 - IL-6 e IL-10). A proteína C-reativa ultrasensível (CRP) foi quantificada por turbidimetria. Os resultados foram descritos por média, desvio padrão, mediana, amplitude interquartilica (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). As comparações e associações das variáveis foram realizadas utilizando o programa estatístico SPSS, versão 21. **Resultados:** Dos 160 participantes que iniciaram a pesquisa, foram considerados 112 após aplicados os critérios de exclusão. Destes, 53 foram categorizados com $ECG < zero$ e 39 categorizados com resultado do teste PHQ-9 > 9 . Houve impacto de pCS e TNF- α (*Odds ratio*: 0,971; IC 95%: 0,946–0,998; $p=0,032$ e *Odds ratio*: 0,958; IC 95%: 0,918–0,999; $p=0,046$, respectivamente) em modelo que também considerou a presença de desordem do sono, glicemia em jejum aumentada, pressão de pulso alargada e menor escolaridade. Já para o transtorno depressivo, não foi observada relação de níveis de mediadores inflamatórios e toxinas urêmicas em modelos univariados e com diferentes variáveis de ajuste. Na categorização de grupos de acordo com a TFG (< 60 ml/min/1,73 m² e ≥ 60 ml/min/1,73 m²), evidenciou-se a correlação positiva entre concentrações de pCS e AIA com o resultado do teste PHQ-9 em pacientes com TFG < 60 ml/min/1,73 m² e de TNF- α em indivíduos com TFG ≥ 60 ml/min/1,73 m². **Conclusão:** Fatores como hábitos de vida e outras comorbidades apresentaram associação com cognição e depressão em pacientes em diferentes estágios DRC, não necessariamente nos estágios mais avançados, não sendo evidenciada associação entre marcadores e as toxinas urêmicas com a cognição e depressão na população estudada.

Palavras-Chave: Desempenho cognitivo; Transtorno Depressivo; Doença Renal Crônica (DRC); Toxinas Urêmicas; Mediadores Inflamatórios.

ABSTRACT

Introduction: Cognitive impairment is a chronic kidney disease (CKD) complication in all disease courses, although it is more evident at the end stage of the disease. Several causes can potentiate cognitive impairment in patients with CKD, such as vascular damage, endothelial dysfunction or even neuronal toxicity caused by uremic toxins. **Objective:** To evaluate the association of uremic toxins and inflammatory mediators on cognitive performance in a population treated at a nephrology outpatient clinic in a Hospital in Curitiba (South of Brazil). **Methods:** This is a descriptive cross-sectional observational study in patients aged over 18 years treated at the Nephrology Outpatient Clinic of Hospital Nossa Senhora da Luz, in Curitiba. Patients were randomly recruited according to inclusion and exclusion criteria, while they were waiting for routine consultation. Sociodemographic, clinical and laboratory data were collected, as well as a physical examination, a screening test for symptoms of depression (Patient Health Questionnaire-9 - PHQ-9) and cognitive tests: mini mental state exam (MMSE), semantic verbal fluency test, trail making test A and B (TMT-A e TMT-B) and word memory tests. The score of each cognitive test was converted into a z-score and its mean resulted in a new variable called the Global Cognitive Score (ECG), and it was considered to define group according to cognitive outcome (ECG < zero). To define the groups according to the presence of depressive disorder, the result PHQ-9 > 9 was considered. Uremic toxins: indoxyl sulfate (IS), *p*-cresyl sulfate (pCS) and indole-3-acetic acid (AIA) were quantified by HPLC with fluorescence detector, inflammatory markers were quantified by ELISA (tumor necrosis factor alpha - TNF- α , interferon gamma - INF- γ , interleukin-6 - IL-6 and interleukin-10 - IL-10) and ultrasensitive C-reactive protein (CRP) was quantified by turbidimetry. Results were described by mean, standard deviation, median, interquartile range (quantitative variables) or by frequencies and percentages (categorical variables). Comparisons and associations of variables were performed using the SPSS statistical program, version 21. **Results:** In our sample (n=160), 112 patients were considered after applying the exclusion criteria. 53 patients (47,3%) were categorized as ECG < zero and 39 (34,9%) categorized as PHQ-9 test result > 9. There was an impact of pCS and TNF- α (*Odds ratio*: 0.971; 95% CI: 0.946–0.998; p=0.032 and *Odds ratio*: 0.958; 95% CI: 0.918–0.999; p=0.046, respectively) in a model that also considered sleep disorder, increased fasting glycemia, increased pulse pressure and lower schooling. Considering depressive disorder, no relationship was observed between levels of inflammatory mediators and uremic toxins in univariate models and with different adjustment variables. Using a categorization of groups according to GFR (< 60 ml/min/1.73 m² and \geq 60 ml/min/1.73 m²), it was observed that the positive correlation between pCS and AIA concentrations with the PHQ-9 results in patients with GFR < 60 ml/min/1.73 m² and TNF- α in patients with GFR \geq 60 ml/min/1.73 m². **Conclusion:** Factors such as lifestyle habits and other comorbidities seem to have a greater association on cognition and depression in patients at different stages of CKD, not at the end stage of the disease. There was no association between markers and uremic toxins with cognition and depression in the population studied.

Keywords: Cognitive Impairment; Depressive Disorder; Chronic Kidney Disease (CKD); Uremic Toxins; Inflammatory Mediators.

RESUMO POPULAR/FACT SHEET

A perda cognitiva é uma complicação em indivíduos com doença renal crônica em todos os estágios da doença, mas pessoas que estão em estágios mais avançados da doença geralmente são mais acometidas e isso pode afetar a execução das tarefas do dia a dia. Várias causas podem potencializar a perda cognitiva nestes pacientes, como problemas vasculares, disfunções endoteliais ou mesmo a toxicidade provocada nos neurônios por alguns compostos que geralmente ficam retidos em pacientes com doença renal crônica, que são chamados de toxinas urêmicas. Sabendo disso, este estudo teve como objetivo avaliar se o desempenho cognitivo dos pacientes atendidos no Ambulatório de Nefrologia de um hospital em Curitiba tem relação com as toxinas urêmicas e algumas substâncias inflamatórias. Nesta pesquisa, foram coletados dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais e realizados exame físico, teste de triagem para sintomas de depressão e testes cognitivos. Também foi realizada a quantificação de toxinas urêmicas e substâncias inflamatórias. Dos 160 participantes da pesquisa, foram considerados 112 após aplicados os critérios de exclusão. Destes, 53 apresentaram perda cognitiva em comparação com os demais e 39 resultados indicativos de presença de depressão. Alguns fatores associados com a cognição foram: idade ≥ 65 anos, escolaridade, hipotireoidismo, desordem do sono e diferença entre pressão arterial sistólica (o valor maior quando a pressão arterial é aferida) e diastólica (o menor valor quando a pressão é aferida) e glicemia em jejum. Além disso, evidenciou-se a associação no resultado do teste para verificar a perda cognitiva de uma toxina, chamada de p-cresil sulfato juntamente com uma substância inflamatória, chamada fator de necrose tumoral alfa e outros fatores. Já para o transtorno depressivo, fatores associados foram: idade, taxa de filtração glomerular (TFG), renda familiar, sexo feminino, hipertensão arterial sistêmica, circunferência abdominal e de pescoço. Fatores como hábitos de vida e outras comorbidades parecem ter maior influência na cognição e depressão em pacientes nos diferentes estágios da DRC, não necessariamente nos estágios mais avançados. Os marcadores e as toxinas urêmicas apresentaram menor impacto na cognição e depressão na população estudada.

1 INTRODUÇÃO

O envelhecimento populacional é cada vez mais evidente (1,2). A Organização Mundial da Saúde divulgou que a proporção de pessoas com idade acima de 60 anos em 2019 era de 1 bilhão de pessoas e que até 2050 este valor pode dobrar, chegando a 2,1 bilhões de idosos (2). Com o aumento da expectativa de vida, ocorre também o aumento da incidência de doenças crônicas (1,3). Além desta condição, outros fatores podem estar relacionados ao surgimento destas doenças (1), como exposição a agentes químicos, físicos e biológicos, hábitos de vida, herança genética, estresse, entre outras (4).

Dentre estas doenças, a doença renal crônica (DRC) tem alta incidência e prevalência mundial, afeta mais de 750 milhões de pessoas em todo o mundo e tem sido considerada um problema de saúde pública global. É originada da soma de vários fatores que alteram irreversivelmente a função e a estrutura do rim em um período longo de tempo (5–7).

Uma das funções importantes para a qualidade de vida e funcionalidade durante o envelhecimento é a cognição, que abrange vários domínios referentes à função cerebral, como atenção, linguagem, memória, aprendizagem, raciocínio, tomada de decisão e resolução de problemas (8). O comprometimento cognitivo e, muitas vezes, a demência, são complicações presentes em indivíduos com DRC em todos os estágios da doença, muito embora seja associado a estágios avançados (9–11). Várias causas podem potencializar o declínio cognitivo em pacientes com DRC, como danos vasculares, disfunções endoteliais, acúmulo de solutos chamados de toxinas urêmicas, a toxicidade neuronal provocada por estas toxinas, inflamação crônica e estresse oxidativo. Além destas condições, outras relacionadas às comorbidades também podem contribuir para o dano cerebral, como idade, diabetes mellitus, hipertensão e hipercolesterolemia (10–14). Sabendo da presença desses fatores em pacientes com DRC, a inclusão de testes de função cognitiva pode fazer parte de

uma rotina de cuidado clínico, reduzindo problemas como a não aderência ao tratamento e melhorando a qualidade de vida destes pacientes (15).

Por outro lado, o transtorno depressivo é definido como um conjunto de episódios, em que, pelo menos cinco de nove sintomas estão presentes em um período de duas semanas, como perda de prazer em realizar atividades habituais, sentimentos de inutilidade e até pensamentos suicidas (16,17). O transtorno depressivo maior (TDM) é uma desordem psiquiátrica presente em pacientes em estágios avançados da DRC e existe uma forte correlação entre a depressão e a morbidade e mortalidade de pacientes dialíticos (18).

A inflamação está associada a várias doenças vasculares e tem sido considerada como uma mediadora de declínio cognitivo com associação bidirecional, ou seja, como causa e consequência (19–22). Além da inflamação, a presença de compostos orgânicos denominados toxinas urêmicas (TU) é uma das características da DRC e é conhecida como síndrome urêmica (SU). Os compostos *p*-cresil sulfato (pCS), indoxil sulfato (IS) e ácido indol-3-acético (AIA) são toxinas urêmicas ligadas à proteínas produzidas a partir do metabolismo de aminoácidos no intestino e estão associadas a lesões no endotélio, a efeitos deletérios no sistema cardiovascular e em vários órgãos e tecidos do corpo (23–25). Alguns estudos especulam a relação entre TU e o declínio cognitivo, muito embora pouco se conheça sobre o papel destas toxinas, sendo as toxinas IS e pCS as que mais se acredita afetar a disfunção da interação cérebro-renal (26).

2 JUSTIFICATIVA

Estudos evidenciam a relação entre o declínio cognitivo e a incidência de TDM em pacientes com DRC. Pacientes em estágios de maior comprometimento da DRC são mais acometidos e muitos estudos relacionam o perfil de mediadores da inflamação e toxinas urêmicas destes pacientes à piora no quadro cognitivo e depressivo. A literatura indica o

acometimento das funções cognitivas e neurológicas em pacientes dialíticos (hemodiálise e peritoneal) e estes efeitos são, muitas vezes, correlacionados com a concentração de toxinas urêmicas circulante.

Com base nestas informações, estudos que analisam o impacto da uremia e inflamação presente em diferentes estágios da DRC com função cognitiva e TDM podem trazer informações importantes para a promoção de práticas que visem melhorar a qualidade de vida dos pacientes acometidos por esta doença.

Este estudo foi iniciado em 2017 e faz parte do projeto intitulado: Cognição em Paciente Com Doenças Crônicas Não-Transmissíveis de um Hospital Universitário de uma Capital do Sul do País. Dentro deste estudo, a pesquisa em questão procurou analisar a associação entre declínio cognitivo, bem como a presença de sintomas do transtorno depressivo com condições associadas aos mediadores inflamatórios, toxinas urêmicas e outros fatores em pacientes atendidos no ambulatório de nefrologia, em diferentes estágios da DRC.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC)

A doença renal crônica (DRC) é definida pelo KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*) (2012) como “anormalidades da estrutura e/ou função dos rins presentes por mais de três meses, com implicação para a saúde”, sendo classificada com base na causa, categoria de taxa de filtração glomerular (TFG) - entre G1 a G5 - e categoria de albuminúria - entre A1 e A3 (Figura 1) (7,27).

Figura 1: Prognóstico da DRC de acordo com as categorias de TFG e albuminúria

				Níveis de Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
Categorias da DRC pela TFG (ml/min/1.73 m ²)	G1	Normal ou alto	≥90			
	G2	Diminuição ligeira	60-89			
	G3a	Diminuição moderada	45-59			
	G3b	Diminuição pouco severa	30-44			
	G4	Diminuição grave	15-29			
	G5	Falência renal	<15			

Fonte: Adaptado de KDIGO, 2012 (7)

Além dos critérios de taxa de filtração glomerular, que indica a quantidade total de fluido filtrada por unidade de tempo, e níveis de albuminúria, outros critérios podem determinar problemas na estrutura e função renal, como problemas na sedimentação urinária, alterações histológicas ou de eletrólitos provocados por desordens tubulares, detecções de anormalidades estruturais em exames de imagem e histórico de transplante renal (28).

O diagnóstico da DRC se baseia no estabelecimento da redução crônica da função renal e da presença de danos nos rins, inclusive podendo levar à insuficiência renal (28,29).

Valores de TFG menores que 60mL/min por 1,73m² ou a presença de marcadores de dano renal, ou mesmo a presença de ambos, por pelo menos 3 meses de duração já são considerados para o diagnóstico de DRC (30,31). Por ter uma natureza insidiosa, esta doença é raramente diagnosticada nos estágios iniciais (32).

Segundo a publicação do ministério da Saúde Brasileiro de 2020, estima-se que 850 milhões de pessoas com doença renal em todo mundo e com uma taxa de mortalidade crescente, sendo que cerca de 2,4 milhões de pessoas morrem em decorrência da DRC, e no Brasil a estimativa é de que mais de dez milhões de pessoas tenham DRC (33), sendo as mulheres acometidas pela doença com idades inferiores aos homens (34).

Pacientes com hipertensão, doenças cardiovasculares (DCV) (35–37) e diabetes mellitus (DM) são grupos com alto risco para DRC (38–41). Além destas doenças, outros fatores também merecem destaques com risco para DRC, como idade, histórico familiar de doença renal, fatores de risco para doença cardiovascular, exposição a drogas tóxicas ou nefrotoxinas, alguns tipos de infecções crônicas, alguns tipos de câncer, idade superior a 60 anos, etnia, baixa renda e nível de escolaridade (28,29,42,43).

Uma vez diagnosticado, o paciente acometido pela DRC necessita de vários cuidados (44), como alimentação e tratamentos medicamentosos (28). Estes cuidados se fazem necessários para melhorar a qualidade de vida destes indivíduos e mitigar a evolução da doença, que pode culminar em eventos cardiovasculares, diminuição ou perda de habilidades e evolução para estágios avançados da doença que requeiram processos dialíticos e até mesmo a necessidade de transplante (29).

3.2 TOXICIDADE URÊMICA

A perda da função renal na DRC é acompanhada também do acúmulo de alguns metabólitos, que em condições normais seriam eliminados pelos rins. A síndrome urêmica

ou uremia é atribuída ao aumento progressivo de uma grande quantidade de compostos, conhecidos por toxinas urêmicas (TU) ou solutos urêmicos e que podem interagir negativamente com algumas funções biológicas (45,46). O conceito de uremia demorou muitos anos para se desenvolver, sendo disseminado após a descoberta da ureia, muito embora já havia indícios nas observações clínico-anatômicas, e em 1847, sendo descrito como uma síndrome clínica multifacetada, consistindo em anormalidades clínicas digestivas e neurológicas secundárias à falência renal e resultando em intoxicação endógena (15,47).

As toxinas urêmicas se acumulam na circulação periférica e podem atingir outros tecidos (46) e, nestas condições são observadas manifestações do sistema gastrointestinal (gastroenterite urêmica), hematológicas (anemia), dermatológicas (dermatite), de fluidos e eletrólitos (edema e acidose metabólica), de nervos periféricos (neuropatia periférica) e do coração (pericardite fibrinosa urêmica) e geralmente é evidenciado em estágios mais avançados da doença renal crônica (48–50). Aliada à dificuldade de excreção das TU pelos rins, na DRC há o desbalanceamento do ecossistema intestinal e diminuição da diversidade da microbiota intestinal, com aumento de bactérias aeróbias, e estes fatores aumentam a produção de TU ligadas a proteínas pela proteólise de proteínas não digeridas e retidas no intestino (25).

As toxinas urêmicas (TU) são substâncias quimicamente identificadas e analisadas de forma precisas, suas altas concentrações estão correlacionadas às disfunções e sintomas específicos, que desaparecem a medida que as concentrações são reduzidas (23,25) e o seu aumento configura como uma das maiores contribuições para a progressão da DRC (51). Podem ser diferenciadas estruturalmente em 3 classes: compostos pequenos e solúveis em água; moléculas médias; e compostos ligados à proteína, sendo estes últimos protótipos de fenóis e indóis, que exercem uma variedade de efeitos tóxicos e são difíceis de remover por diálise (23,25,46,49,50,52).

Rosner et al. (2021) (53) propuseram uma nova classificação, com base no tamanho da molécula e seu peso molecular. Estas classes são: (I) pequenas moléculas com menos de 500 Da e com afinidade a proteínas maior ou igual a 80%; (II) pequenas moléculas com menos de 500 Da e com afinidade a proteínas menor de 80%; (III) moléculas menores com peso molecular entre 0,5–15 kDa; (IV) moléculas médias com peso molecular entre 15–25 kDa; (V) moléculas maiores com peso molecular entre 25–58 kDa; e, por fim, (VI) moléculas grandes, com mais de 58 kDa. Apesar desta nova classificação, as publicações ainda mantêm a classificação antiga mencionada.

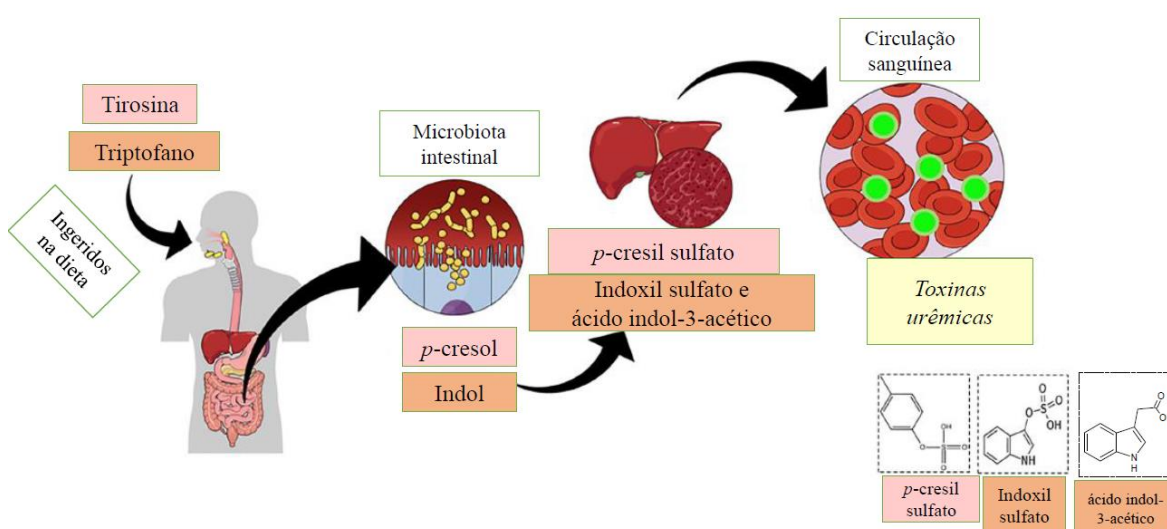
As toxinas indoxil sulfato (IS) e ácido indol-acético (AIA) são compostos com núcleo indólico ligados a proteínas, sendo a primeira uma das toxinas mais estudadas (49,50,52). Estas toxinas apresentam um papel importante na DRC, induzindo várias complicações cardiovasculares, justamente por estarem fortemente ligadas a proteínas, não serem facilmente eliminadas por processos dialíticos, como as moléculas menores e solúveis em água (51). O AIA tem demonstrado uma relação com doenças cardiovasculares pela indução de mecanismos pró-inflamatórios e efeitos pró-oxidantes (49,52,54). O composto *p*-cresil sulfato (pCS) apresenta o núcleo fenólico e já foi considerada a toxina mais abundante na uremia. Possui um escore de toxicidade mais aumentado em comparação com outras toxinas, e é capaz de liberar micropartículas endoteliais, mesmo na ausência de lesão e possui efeito pró-inflamatório, que aumenta a liberação de radicais livres e contribui para lesão vascular (48,49). Na nova classificação, estas toxinas são classificadas como pequenas moléculas com menos de 500 Da e com afinidade a proteínas maior ou igual a 80%, e apresentam toxicidade conhecida (53).

A concentração das toxinas urêmicas tem um aumento considerável na uremia. Vanholder et al. (2003), em uma meta-análise mostrou que concentrações normais de IS é

de $0,6 \pm 5,4$ mg/L e AIA é de $17,5 \pm 17,5$ μ g/L e sua concentração média na uremia é de $53 \pm 91,5$ mg/L e 875 ± 560 μ g/L, respectivamente (45).

IS, AIA e pCS são produzidas no organismo a partir de aminoácidos que são obtidos na dieta e metabolizados pela microbiota intestinal, sendo modificadas no fígado em metabólitos ativos que atingem a circulação sanguínea e podem impactar em alguns órgãos-alvo (Figura 2).

Figura 2: Representação gráfica da produção e ação das toxinas urêmicas indoxil sulfato, *p*-cresil sulfato e ácido indol-3-acético



Fonte: Adaptado de Falconi et al. (2021) (46)

IS e AIA são derivadas da metabolização do aminoácido triptofano por ação de bactérias intestinais (50). No intestino, a enzima triptofanase, presente na bactéria *Escherichia coli*, converte triptofano em indol, que é rapidamente absorvido pelas células do epitélio intestinal e liberado na corrente sanguínea. Após hidroxilado a indoxil, é convertido no fígado a IS pela enzima sulfotransferase e, em condições normais é eliminado pela urina pela via transportadores de ânions orgânicos (OAT) (25).

No sangue de pacientes com DRC, IS está ligado à albumina sérica, e sua excreção urinária ocorre principalmente por secreção tubular, sendo esta toxina relacionada à progressão da DRC pela sua tubulotoxicidade (25). Esta toxina urêmica desempenha um

papel importante na lesão endotelial e é responsável pela produção de moléculas pró-inflamatórias, inibição da regeneração e reparo do endotélio e produção de radicais livres (23). O nível de TU indólicas está correlacionada ao estágio da falência renal, independente da realização ou não de diálise.

Níveis de AIA tem forte poder preditivo de mortalidade de eventos cardiovasculares em DRC e também tem correlação positiva com a evolução de inflamação e estresse oxidativo em pacientes não transplantados (25). Já em relação à IS, estudos sugerem que esta toxina cause fibrose renal nefrotóxica pelo acúmulo em células tubulares renais, produção de radicais livres, inflamação, disfunção e senescência de células endoteliais e tubulares proximais, aterosclerose e alteração da regulação do gene *clock* (rPer2). Além destes efeitos, descobriu-se que o IS se acumula no cérebro de pacientes urêmicos e sua neurotoxicidade direta é sugerida, por meio da disfunção dos sistemas de efluxo ativo cerebral, visto que alguns transportadores do endotélio capilar do cérebro são os mesmos encontrados na membrana basolateral das células tubulares proximais, como o transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3) (55).

O composto pCS é um composto obtido a partir da sulfatação da toxina *p*-cresol (4-metilfenol) na passagem pela mucosa do cólon e pelo fígado e apresenta efeitos deletérios. É originado do metabolismo da tirosina e fenilalanina por fermentação da microbiota bacteriana no intestino grosso e afeta a resposta inflamatória que interfere na ativação de leucócitos polimorfonucleares e na resposta endotelial a citocinas (23). Estas toxinas são produzidas no intestino por bactérias anaeróbias (25).

Os efeitos das toxinas urêmicas em pacientes com DRC podem impactar no endotélio, incluindo efeitos na estrutura celular, na expressão de receptores e transportadores de toxinas urêmicas, ativação de vias de sinalização, regulação de micro RNA, inflamação e processos trombolíticos e formação de micropartículas endoteliais. Cunha e colaboradores

em sua revisão evidenciaram que o acúmulo de TU no sangue de pacientes com DRC leva a disfunções endoteliais. Nesta situação, o endotélio vascular exposto apresenta fenótipos pro-inflamatórios e pro-trombóticos e a estrutura da camada é danificada, aumentando a permeabilidade, o que pode contribuir para a patogênese de doenças cardiovasculares (24).

A uremia induz a ruptura das regiões de junções epitélio intestinal e altera a composição e atividade metabólica da microbiota intestinal, resultando em produção de toxinas nocivas, que na circulação sanguínea causa inflamação sistêmica (25). Pacientes com DRC geralmente desenvolvem DCV e inflamação, especialmente em estágios mais avançados da doença, como uma propriedade regulatória do endotélio vascular que se altera para permitir a diapedese e a atividade imune e, em resposta a este dano causado no endotélio, a concentração plasmática de citocinas pro-inflamatórias, quimiocinas, e outros mediadores é alterada, como fator de necrose tumoral α (TNF- α), Interleucinas 1 β e 6 (IL-1 β , IL-6) e proteína C-reativa (CRP), por exemplo. As TU também induzem o estresse oxidativo e conseqüentemente o processo inflamatório, por meio da inibição ou redução de produção de óxido nítrico (NO) e promoção da produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), e redução da produção de compostos antioxidantes, como superóxido dismutase, catalase, glutathione peroxidase e glutathione reductase (24,49). Outra correlação com a cardiotoxicidade e inflamação vascular pode ser atribuída a toxinas derivadas do metabolismo do triptofano, que se ligam ao fator de transcrição do receptor aril-hidrocarboneto e que são responsáveis por estas ações, mediando efeitos pro-oxidantes, pro-inflamatórios, pró-coagulantes e pró-apoptóticos nas células do sistema cardiovascular (56).

As toxinas urêmicas podem induzir a uma gama de condições patológicas cardíacas e vasculares, e este processo pode provocar, além de conseqüências cardiovasculares, o declínio cognitivo (57). Estudos sugerem a correlação entre a uremia e o declínio cognitivo,

que pode afetar a qualidade de vida, a forma de lidar com a doença e a aderência ao tratamento (15).

Falconi et al. (2021) apontam que todos os compostos urêmicos tem um papel negativo nas funções biológicas, causando muitas consequências em paciente com DRC, mas os compostos ligados à proteínas, por não serem removidos facilmente, são responsáveis por provocar efeitos deletérios em vários tecidos e órgãos, como o sistema cardiovascular, por exemplo (46). Apesar de todos os estudos apontando para a neurotoxicidade provocada pela uremia presente nos pacientes com DRC, uma revisão recente conduzida por Vanholder et al. (2022) (58) questiona se as vias metabólicas na uremia somente produz compostos tóxicos, apontando que a exemplo do triptofano, as vias de produção das toxinas urêmicas produzem também compostos com efeito benéfico. Neste grupo de substâncias consideradas benéficas estão: triptofano, indol, ácido indol-3-propiónico, indol-3-carboxialdeído, melatonina, ácido nicotínico e nicotinamida, sendo estas moléculas indicadas como neuroprotetoras, atuando contra o estresse oxidativo, o que pode estar correlacionado com o efeito anti-inflamatório e protetor vascular e com potencial para combater a DA. Ainda nesta revisão, a toxina AIA demonstrou ter efeito ambivalente e que, apesar de estar associado ao declínio cognitivo, pode ter efeito anti-inflamatório e antioxidante, além de ativar o fator de células tronco e estimular o reparo tecidual.

3.3 O PROCESSO INFLAMATÓRIO NA DRC

A inflamação é uma ação protetora do organismo frente a vários estímulos lesivos. Inicialmente, a função da inflamação, ainda na fase aguda, consiste em eliminar a agressão patogênica, os componentes do tecido lesado e a restauração e substituição do tecido lesado. A persistência das células inflamatórias, formação de tecido cicatricial e disfunção do órgão, decorrem na inflamação crônica (59).

Trata-se, então, de uma resposta não específica realizada pelo sistema imunológico contra determinado dano e tem como objetivo o reestabelecimento da homeostase, sendo um processo que envolve o recrutamento de componentes sanguíneos, incluindo proteínas plasmáticas e leucócitos para o tecido lesado (60). Alterações vasculares locais (vasodilatação, aumento da permeabilidade do vaso e do fluxo sanguíneo) favorecem a migração de células inflamatórias até o local sinalizado. O processo inflamatório é comandado por moléculas imunes solúveis, denominadas citocinas e pode ser desencadeado por infecção, dano ou trauma, exposição a fatores exógenos (partículas, poluentes) e algumas doenças crônicas, como a renal (61).

Em condições normais, células endoteliais, epiteliais e imunes em torno das estruturas do parênquima e dos vasos interagem harmonicamente com o rim. Com a ação de bactérias ou produtos destas, toxicidade de drogas e outros estímulos, as células epiteliais e endoteliais evoluem para necrose ou apoptose, gerando compostos que podem ativar receptores *Toll-like* (TLR), *NOD-like* (NLR) e inflamassoma NLRP3 nas células renais e imunes. Esta ativação pode gerar a produção de quimiocinas e citocinas pró-inflamatórias, que recrutam monócitos e neutrófilos para o órgão, ao mesmo tempo que as células imunes residentes ativam a proliferação de células T, que podem também produzir toxinas, exacerbando o processo inflamatório (62,63).

A inflamação é um processo intimamente ligado à doença renal sendo uma complexa rede de interação entre células do parênquima renal e células imunes (63). Sinais de inflamação estão presentes na DRC e estão relacionados a outras comorbidades e à mortalidade dos pacientes e a evidência de marcadores inflamatórios pode predizer a perda da função renal e o estágio da doença renal (19,64–66).

Os mecanismos que conduzem à inflamação e conseqüentemente à fibrose renal ainda não estão completamente elucidados e podem envolver, entre outros, estresse

mecânico nas paredes glomerulares provocados pela hipertensão intracapilar, agressão química direta aos podócitos e outros elementos de barreira glomerulares, exposição de células tubulares às altas concentrações proteicas e às numerosas citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento (63).

A inflamação persistente de baixo grau é um componente importante na fisiopatologia da DRC, sendo responsável, em parte, pelo comprometimento cardiovascular e pela mortalidade, processo que pode ser causado pela doença primária ou modificantes epigenéticos, incluindo dieta, estilo de vida e meio ambiente. A fisiopatologia envolvida na inflamação crônica na DRC tem sido descrita como sendo uma consequência de uma etiologia multifatorial com interações entre vários fatores que emergem de um meio urêmico (67). Os baixos níveis de *clearance* renal contribuem para níveis mais altos de toxinas urêmicas, que podem culminar no aumento de produção e circulação de citocinas, causar o estresse oxidativo, os quais são pró-inflamatórios (65). Mudanças na composição e/ou produção de metabólitos pela microbiota intestinal também podem influenciar na inflamação, estresse oxidativo e na fibrose (63).

Quando o rim é lesionado, inicia a síndrome da resposta inflamatória sistêmica caracterizada pela ativação da cascata inflamatória, inicialmente com a liberação de mediadores pró-inflamatórios para a circulação sistêmica, incluindo TNF- α , IL-1, IL-6 e IL-8, dentre outros, seguida por uma síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória, caracterizada pela liberação sistêmica de mediadores anti-inflamatórios, como a IL-10 e o fator transformador de crescimento- β (TGF- β) (68). Alguns marcadores inflamatórios também estão associados ao *clearance* renal e apresentam toxicidade conhecida, como TNF, IL-6 e IL-10, que são consideradas moléculas médias com afinidade menor que 80% a proteínas (53).

Marcadores de inflamação sistêmicos podem ser evidenciados em pacientes com doença renal, como CRP, TNF- α e outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 (32,66,69). Shankar et al. (2011) evidenciaram a associação de marcadores elevados de inflamação, como receptor 2 de TNF- α (TNF- α R2), IL-6 e o risco da DRC, sugerindo que estes marcadores desempenham um papel na evolução da doença (70). Níveis elevados de citocinas, como TNF- α , IL-6 e IL-8, estão associados com a disfunção renal e maior risco de morte (68).

Estes marcadores estão associados com complicações geradas pela DRC, como por exemplo, a CRP está relacionada a riscos coronarianos e dano de vasos sanguíneos. Estes fatores de risco para a doença renal progressiva e para a doença cardiovascular são semelhantes, uma vez que são considerados marcadores de estados inflamatórios, que na DRC podem provocar, dentre outras eventos, uma situação de resistência à ação medular da eritropoetina, tendo como as principais consequências a anemia, desnutrição, agravamento da aterosclerose e aumento da mortalidade (19,64–66).

Gupta et al. (2012) em um estudo de associação entre albuminúria, função renal e perfil de marcadores inflamatórios notou que os níveis de IL-1 β , IL-6 e TNF- α estavam aumentados em pacientes com a função renal reduzida. Este aumento pode ser atribuído pela retenção dos mediadores inflamatórios, bem como pelo aumento da produção destas biomoléculas (71). Em uma revisão de Vahholder e colaboradores (2003), uma gama de compostos são considerados como solutos urêmicos, dentre eles, algumas citocinas, como IL-1 β e IL-6 (45). Estas interleucinas causam inflamação cerebral, dano ao DNA, estresse oxidativo, regulação positiva do glutamato e alterações relacionadas ao envelhecimento cerebral e sistêmico (55).

Ainda como fator de progressão da DRC, o estado de inflamação crônica e o estresse oxidativo promovem a liberação de espécies reativas de oxigênio por vários mecanismos,

sendo responsáveis por algumas complicações nestes pacientes, como anemia, disfunções endoteliais, riscos cardiovasculares e declínio cognitivo e demência (21).

3.4 ASPECTOS COGNITIVOS E PSICOLÓGICOS NA DRC E SUA RELAÇÃO COM O PROCESSO INFLAMATÓRIO E A UREMIA

Pacientes com doença renal frequentemente apresentam disfunção de múltiplos órgãos que é causada, em parte, pela conectividade acentuada entre o rim e outros órgãos e tecidos, entre eles, o cérebro. Por isso, é comum encontrar distúrbios neurológicos, como doença cerebrovascular, prejuízo cognitivo e neuropatia durante a história natural da doença renal crônica. A fisiopatologia subjacente de tais distúrbios neurológicos comórbidos na doença renal é governada por sistemas anatômicos e vaso regulatórios compartilhados e vias bidirecionais humorais e não humorais que afetam os rins e o cérebro (72).

Cognição é um termo abrangente e trata da função cerebral referente a domínios como: atenção, linguagem, memória, aprendizagem, raciocínio, tomada de decisão e resolução de problemas (10). Já, o declínio cognitivo trata-se de um déficit combinado nos processos cerebrais que afeta a aprendizagem, memória e processos sensoriais, podendo variar na severidade, de comprometimento cognitivo leve até a demência, que é caracterizada pela perda de independência na realização de atividades do dia a dia (73).

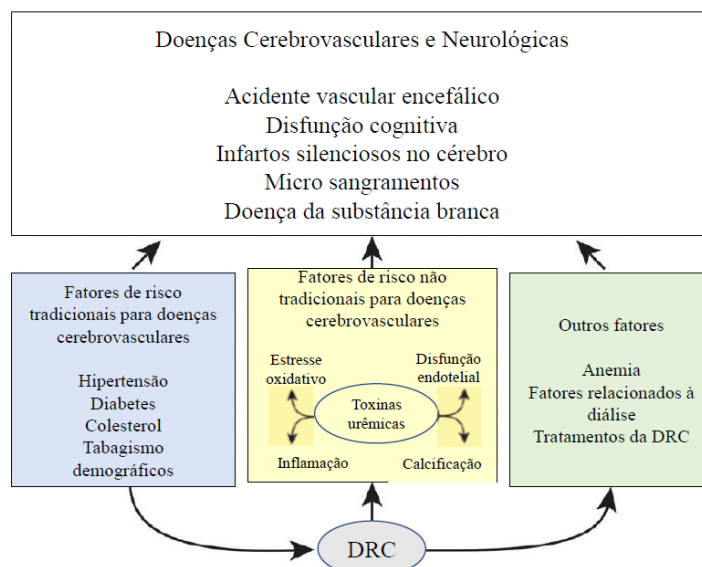
O declínio cognitivo tem sido reconhecido como uma das principais causas crônicas de perdas de habilidades e é comumente encontrada em pacientes com DRC (73), sendo o declínio cognitivo e a demência presentes em diversos estágios da doença, mas com prevalência maior em pacientes em estágios mais avançados da doença, sendo evidenciado em pacientes dialíticos (10,12). Assim, a DRC configura um fator de risco para o declínio cognitivo e a demência e quanto maior a gravidade da doença, maior o prejuízo das funções cognitivas (10).

Prejuízos das funções cognitivas ocorrem com frequência na DRC e condições associadas a estes prejuízos são depressão, *delirium*, comprometimento cognitivo leve e demência. Os mecanismos ainda não estão estabelecidos, mas há alguma relação com alguns fatores, como dano neuronal induzido pelas TU, lesões cerebrovasculares isquêmicas, estresse oxidativo, inflamação crônica, anemia, hiper-homocisteinemia e disfunção endotelial (10,74). Exames de imagem do cérebro de pacientes com DRC têm revelado dano na substância branca do córtex pré-frontal em modelos animais e no sistema subcortical monoaminérgico e colinérgico, acompanhado de dano vascular e microvascular (73). Durante a lesão renal aguda, o cérebro e os rins podem interagir por meio da amplificação do dano induzido por citocinas, extravasamento de leucócitos, estresse oxidativo e desregulação dos canais de sódio, potássio e água (72).

O mecanismo de ação das toxinas urêmicas na indução do declínio cognitivo em paciente com DRC ainda não está completamente elucidado, mas parece haver uma associação entre o estágio da doença e o domínio afetado, com a função executiva sendo afetada precocemente no processo, comparada com episódios de memória e habilidades globais (74). Conhecer os mecanismos relacionados ao declínio cognitivo na DRC podem direcionar a descoberta de alvos de tratamento para reduzir a carga da demência em pacientes acometidos com esta doença (73).

A Figura 3 aponta a relação entre doenças cerebrovasculares e neurológicas relacionadas com a doença renal crônica, bem como os fatores de risco tradicionais e não tradicionais para doenças cerebrovasculares e outros fatores.

Figura 3: Causas supostas para doenças cerebrovasculares e neurológicas em pacientes com DRC



Fonte: Adaptado de Chillon, Massy e Stengel (2016) (75)

Viggiano et al. (2020) (73) sugerem que a disfunção cerebral em pacientes com DRC parece resultar da interação de neurotoxinas urêmicas com células progenitoras neurais, o sistema vascular cerebral e o glinfático e neurônios monoaminérgicos. Uma vez que as toxinas urêmicas agem no endotélio e possuem efeitos pró-inflamatórios e aliadas ao comprometimento hemodinâmico presente na DRC, podem agir diretamente no endotélio cerebral resultando em estresse oxidativo, inflamação crônica, propensão à formação de coágulos, sendo este um dos mecanismos propostos para ação das toxinas urêmicas no declínio cognitivo (55).

O comprometimento cognitivo leve e a demência se associam ao declínio das funções mentais e em indivíduos com falência renal. A diálise pode melhorar este comprometimento, apesar de domínios como atenção, flexibilidade cognitiva, memória e aprendizagem permanecerem alterados após o tratamento, sendo o transplante renal um tratamento que pode melhorar e até reverter alguns déficits cognitivos, mas alguns déficits podem permanecer, como: memória verbal e funções executivas (10).

Estudos recentes mostram a associação direta entre o pCS e IS com doenças cardiovasculares e o aumento do risco de demência na população geral. A função executiva

tem sido proposta como sendo uma característica chave no comprometimento vascular cognitivo e na demência vascular (26). Em revisão realizada por Franco e colaboradores (2019), as funções executivas, de memória e de atenção são os domínios cognitivos mais afetados pelas TU, enfatizando o papel e a importância destes compostos na gênese do declínio cognitivo em pacientes com DRC. Com a remoção de algumas TUs pela hemodiálise, há a melhora da memória e atenção, indicando que estas toxinas eliminadas podem afetar áreas do cérebro (55).

Yeh et al. (2016) sugerem associação entre IS e redução da função executiva em estágios iniciais de DRC, possibilitando a especulação sobre o seu mecanismo. Embora o nível de IS aumente e a função cognitiva piore com a evolução da DRC, os resultados desta pesquisa não sugerem que a associação aumente nas fases mais avançadas da DRC. O estudo conclui que este fato pode ser explicado pela característica multifatorial de causas que podem provocar o declínio cognitivo na DRC, que incluem doenças cerebrovasculares, anemia renal, hiperparatieroidismo secundário, inflamação crônica, o desequilíbrio provocado pela diálise e pelas toxinas urêmicas. Ainda finaliza comentando que o efeito tóxico do IS no declínio cognitivo em estágios avançados de DRC pode ser mascarado por outros fatores e que a implicação clínica desta associação pode sugerir que a remoção precoce de IS pode prevenir a deterioração executiva e preservar a independências nos pacientes (26).

Uma revisão que verificou o impacto da DRC na cognição, o curso da doença e as mudanças relativas à idade, evidenciou que a cognição tende a apresentar um declínio significativo com a evolução da doença, independentemente da idade, para diferentes habilidades cognitivas. Velocidade de processamento, de resposta, atenção e memória de curto prazo são os primeiros domínios afetados nas fases iniciais e orientação e memória operacional surgem nos estágios moderados e fluência verbal, habilidades visuoespaciais e

um comprometimento de memória mais significativo foram evidenciados no estágio final da doença (20).

Os processos inflamatórios podem desempenhar importante papel no declínio cognitivo, e alguns potenciais mecanismos são propostos para explicar esta associação (76–78), podendo estar envolvida na patogênese do declínio cognitivo (79,80), e dentre os fatores que podem ser responsáveis pelo declínio cognitivo está a presença de citocinas pró-inflamatórias presentes em pacientes com doenças inflamatórias crônicas, como a DRC.

As citocinas desempenham um papel crítico na comunicação entre o sistema imunológico e o sistema nervoso central (SNC), sendo que as citocinas pró-inflamatórias tem um impacto prejudicial nesta relação, danificando a estrutura e função neuronal e levando a déficits de neuroplasticidade, ou seja, a capacidade do sistema nervoso em perceber, responder e se adaptar a estímulos externos ou internos (81). Outro mecanismo proposto para inflamação é a associação da demência com mecanismos vasculares. Algumas evidências indicam que as citocinas desempenham um papel importante em processos cognitivos no nível molecular, como na neuromodulação, também podem penetrar a barreira hematoencefálica para estimulação do nervo vago (82). As citocinas pró-inflamatórias mais comuns associadas à neurogênese são IL-1 β , IL-6, TNF- α e INF- γ (81).

Rizzi et al. (2014) (79) verificaram que pacientes com níveis circulantes de CRP maior que 5 mg/L tem uma chance 2,9 vezes maior de apresentar declínio cognitivo, indicando que os níveis séricos de CRP estão associados ao aumento de declínio cognitivo em idosos.

Além do declínio cognitivo, outras comorbidades de comportamento podem estar presentes em pacientes com DRC, dentre elas, o transtorno depressivo (83–86), havendo uma estreita correlação com o processo inflamatório, uma vez que atua no mecanismo de síntese da serotonina (87,88). Esta relação entre estresse e depressão com as vias

inflamatórias é amplamente pesquisada, e a inflamação parece ter um importante papel na fisiopatologia da depressão, indicando que os marcadores inflamatórios podem ser usados no diagnóstico e tratamento de depressão (89). Além destes fatores, o declínio cognitivo também contribui para o quadro depressivo, tanto na sua manutenção quanto nos resultados relacionados (17,90,91).

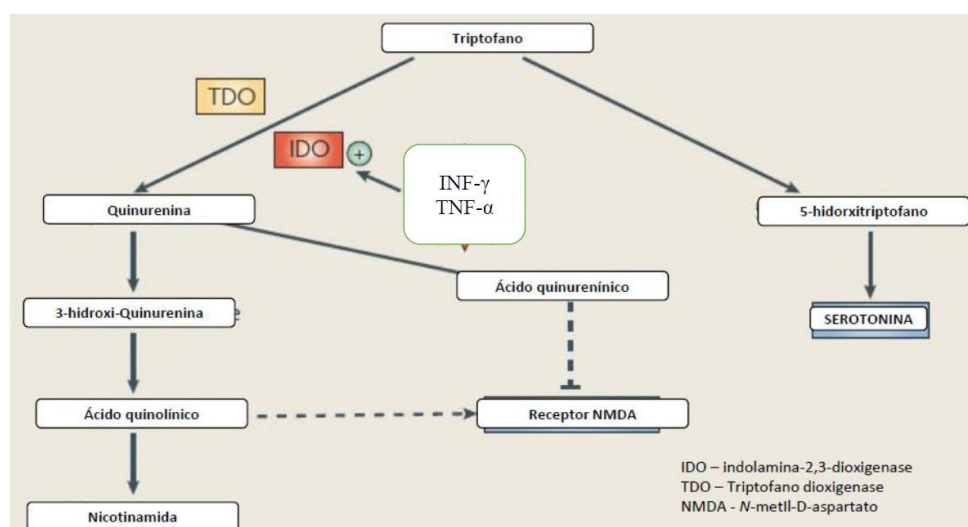
O transtorno depressivo é uma doença heterogênea e é a desordem psiquiátrica mais comum em paciente com DRC, sendo de 3 a 4 vezes maior em pacientes com DRC quando comparado com a população em geral e 2 a 3 vezes maior em pacientes com outras doenças crônicas, sendo esta natureza debilitante da doença associada aos sintomas que provocam o estresse fisiológico, social e psicológico e afetam, conseqüentemente, o bem-estar do paciente (92,93). Shirazian et al. (2017) complementam que a depressão pode ser um fator que aumenta a mortalidade em pacientes adultos com DRC, incluindo aqueles em estágio final da doença. Entretanto, há diferença entre os pacientes dialíticos e os não dialíticos, indicando que podem existir características relacionadas à depressão entre estes pacientes (93).

Existe uma evidência convergente de que o sistema imune está desregulado em alguns indivíduos com sintomas depressivos e muitos fatores de risco podem estar associados à depressão e a inflamação. As teorias mais recentes explicam a interação de estresse e inflamação na etiologia do transtorno depressivo maior, sendo este estresse provocado ou exacerbado por diversos fatores, como: dieta, distúrbios do sono, exercício físico, tabagismo e algumas doenças (94). As citocinas apresentam um papel crucial no desenvolvimento do cérebro, atuando na manutenção do funcionamento natural do cérebro na neurogênese, integridade neuronal, bem como remodelação sináptica (89).

A relação entre depressão e inflamação pode ser assim resumida: o aminoácido triptofano pode ser metabolizado para produzir serotonina ou pode ser transformado em

quinurenina pela ação da enzima indolamina 2,3-dioxigenase (IDO), que é ativada por $\text{INF-}\gamma$ e $\text{TNF-}\alpha$. A partir desta descrição, nota-se o papel das citocinas atuando na ativação da enzima indolamina 2,3-dioxigenase, aumentando a conversão do triptofano em quinurenina e diminuindo a conversão em serotonina, afetando assim, o estado de humor do indivíduo (Figura 4) (95).

Figura 4: Vias de conversão do triptofano



Fonte: Adaptado de Dantzer et al. (2008) (95)

Legenda: IDO (indolamina 2,3 dioxigenase; triptofano dioxigenase (TDO), N-metil-D-aspartato (NMDA)

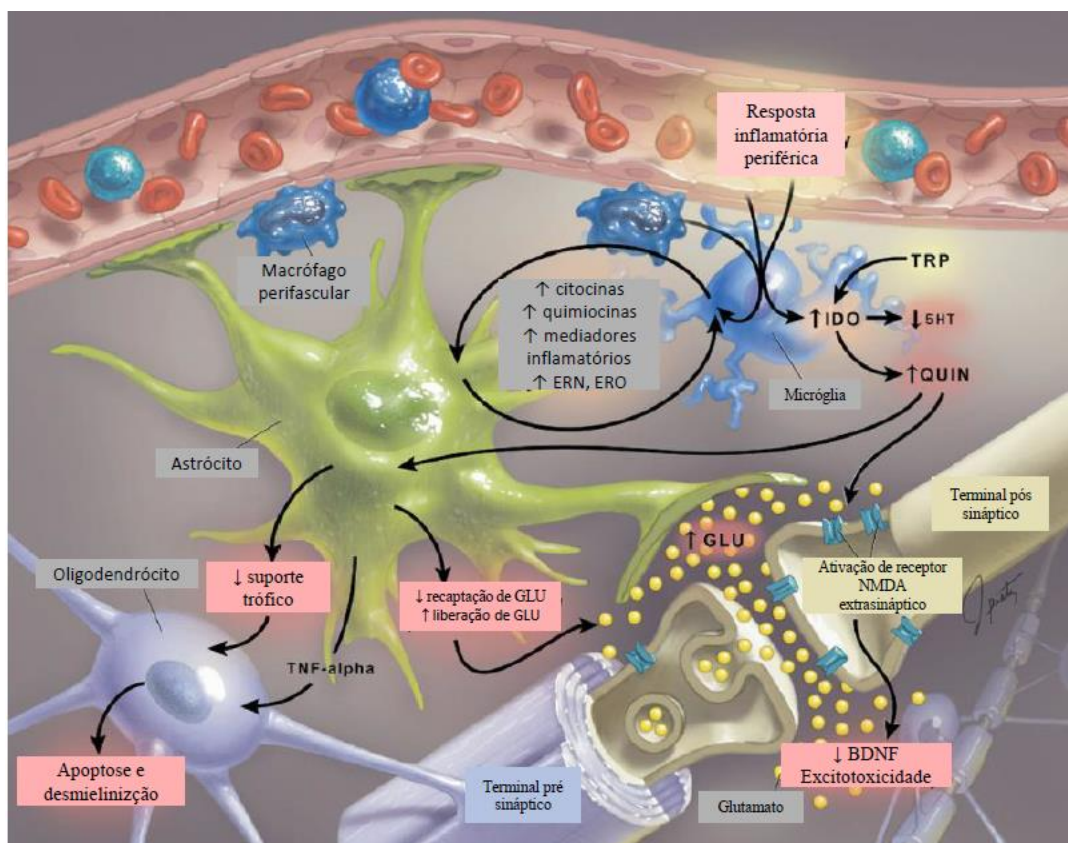
Na presença de $\text{INF-}\gamma$ e $\text{TNF-}\alpha$, a enzima IDO é ativada, direcionando a conversão do triptofano em quinurenina em vez de serotonina.

Pacientes com TDM exibem todos os recursos cardinais de uma resposta inflamatória, como aumento de expressão de citocinas pro-inflamatórias ($\text{IL-1}\beta$, IL-6 , IL-8 e INF tipo I e TNF) e seus receptores, bem como o aumento de quimiocinas e moléculas de adesão no sangue periférico e no fluido cerebrospinal (96). IL-6 e CRP aparecem regularmente e consistentemente aumentadas em casos depressivos, mas outros marcadores também estão relacionados com quadros depressivos, como $\text{IL-1}\beta$, IL-8 , proteína-1 quimio atratora de monócitos, IL-10 , $\text{INF-}\gamma$, IL-4 , IL-2 , IL-6 e $\text{TNF-}\alpha$ (89).

Miller, Maletic e Raison (2009), em um estudo que trata do papel das citocinas na fisiopatologia do TDM, descrevem que a micróglia é a destinatária principal de sinais

inflamatórios periféricos que chegam ao cérebro. Quando ativada, inicia uma cascata inflamatória pela qual a liberação de citocinas relevantes, quimiocinas, mediadores do processo inflamatório e espécies reativas de nitrogênio e oxigênio (ERN e ERO, respectivamente) induzem ativação da astróglia, amplificando assim os sinais inflamatórios dentro do SNC. Citocinas, incluindo IL-1, IL-6 e TNF-alfa, bem como INF- α e INF- γ , induzem a enzima indolamino-2,3-dioxigenase (IDO), que decompõe o TRP, o precursor primário de serotonina (5-HT), em ácido quinolínico (QUIN), um potente agonista N-metil-D-aspartato (NMDA) e estimulador da liberação de glutamato (GLU). Esta cascata, então, leva à regulação negativa dos transportadores de glutamato, prejuízo na sua recaptção, provocando o aumento da sua liberação, bem como diminuição da produção de fatores neurotróficos. Algumas citocinas, como TNF- α , que tem um efeito tóxico direto nas células oligodendroglia, contribui potencialmente para a apoptose e desmielinização. A confluência de liberação excessiva de glutamato astrocítico, sua recaptção inadequada pelos astrócitos e oligodendroglia, ativação de receptores NMDA por QUIN, aumento da ligação ao glutamato e ativação de receptores extra-sinápticos NMDA (acessíveis ao glutamato liberado da glia e associados à inibição da expressão do BDNF), declínio no suporte neurotrófico e o estresse oxidativo interrompem a plasticidade neural por meio de excitotoxicidade e apoptose (Figura 5) (97).

Figura 5: Os feitos da cascata inflamatória do sistema nervoso central na plasticidade neural



Fonte: Adaptado de Miller, Maletic e Raison (2009) (97)

Legenda: 5-HT, serotonina; BDNF, fator neurotrófico derivado do cérebro; SNC, sistema nervoso central; GLU, glutamato; IDO, indolamina 2,3 dioxigenase; INF, interferon; IL, interleucina; NMDA, N-metil-D-aspartato; QUIN, ácido quinolínico; ERN, espécies reativas de nitrogênio; ERO, reativo espécies de oxigênio; TNF, fator de necrose tumoral; TRP, triptofano.

Malik et al. (2021) sugerem que os marcadores pró-inflamatórios estão elevados na depressão e a inflamação diminui com o tratamento antidepressivo. Apontam também que a inflamação aumentada pode ser responsável pela falta de resposta ao tratamento antidepressivo e que tratamentos anti-inflamatórios reduzem a severidade da depressão (89).

Solmi et al. (2021), em uma meta-análise, comparou as diferenças e variabilidade de níveis periféricos de CRP, TNF- α , IL-6 e IL-1 β ao longo do espectro do humor no transtorno bipolar (TB), confirmando elevações de marcadores pró-inflamatórios periféricos neste transtorno. Neste mesmo estudo, CRP e TNF- α podem representar marcadores de estado, uma vez que estão elevados durante episódios de humor, enquanto a IL-6 parecia ser um traço marcador para o TB (98).

Jin et al. (2020) encontrou níveis de IL-1 β negativamente correlacionados com a função cognitiva geral e IL-1 β , IL-6 e hipocretina-1 foram relatados como fatores potenciais envolvidos na patologia de TDM (99). Osimo et al. (2019) concluíram que um em cada quatro pacientes com quadros depressivos apresentam uma inflamação de baixo grau (considerando valor periférico de CRP \geq 3 mg/L) (100).

3.5 TESTES DE TRIAGEM PARA FUNÇÕES COGNITIVAS E TRANSTORNO DEPRESSIVO MAIOR UTILIZADOS NESTES ESTUDO

3.5.1 Testes de Triagem para Funções Cognitivas

A categorização da cognição em domínios cognitivos é uma prática que permite que pesquisadores e clínicos decomponham a cognição em unidades de processamento de informações menos complexas, identificando assim padrões de comprometimento que possam estar associados a uma determinada doença, processo ou toxina e definir áreas-alvo para atuação (55). Os domínios cognitivos são categorizados em: memória, funções executivas, atenção, linguagem, função visual e espacial (55,73).

As funções cognitivas podem ser monitoradas por testes de triagem e os seus resultados podem indicar algumas doenças em estágios iniciais, como a demência, por exemplo. Estes testes devem ser curtos e de fácil aplicação, padronizados e validados para a população pesquisada, ser pouco influenciado pelo examinador e despertar o interesse do indivíduo a ser avaliado (101,102). O *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), criado em 1986 pelo *National Institute on Ageing*, desenvolve, padroniza e valida protocolos de avaliação para centros de pesquisa de Doença de Alzheimer (8). Nesta bateria, cinco testes são aplicados: fluência semântica, nomeação, memória verbal com os subtestes de recordação imediata, tardia e de reconhecimento, memória e práxis construtiva (103).

Entre os testes de triagem cognitiva mais amplamente utilizado em todo mundo está o Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), a escala mais amplamente utilizada e seus critérios são sensíveis à deterioração cognitiva moderada e grave, sendo que a sensibilidade decresce significativamente para os graus mais leves e iniciais do declínio cognitivo. Faz parte da bateria de exames para diagnóstico de Doença de Alzheimer (DA) proposta pelo CERAD e é composto por questões agrupadas em categorias específicas, com escore que varia de 0 a 30 pontos, de modo a avaliar as diversas funções cognitivas: orientação, atenção e cálculo, habilidade visuo-constructiva, linguagem e evocação (101,102). No Brasil, foi traduzido por Bertolucci et al. 1994 (102) verificando que a escolaridade dos participantes influenciou no escore total do MEEM, propuseram pontos de corte diferenciados para diagnóstico de demência, considerando a escolaridade, sendo: 13 para analfabetos, 18 para baixa e média (1 a 8 anos de estudo) e 26 para alta escolaridade (8 anos ou mais) e em 2001, Bertolucci et al. analisaram a aplicabilidade da bateria de ensaios CERAD para a população idosa brasileira e concluíram que o MEEM pode ser útil para o diagnóstico de demência leve (104). Em um estudo de Brucki et al. (2003) foi sugerida uma nova versão de pontos de corte, levando em consideração a escolaridade e com aplicabilidade considerada boa para ambientes hospitalar, ambulatorial e para estudos populacionais, sendo eles: para analfabetos, 20; 1 a 4 anos de estudo, 25; 5 a 8 anos de estudo, 26,5; 9 a 11 anos de estudo, 28; e para indivíduos com escolaridade superior a 11 anos, 29 (105). Outros autores também consideraram os anos de estudo dos indivíduos submetidos ao exame, sendo assim, esperase mais que 22 pontos para indivíduos com 1-4 anos de estudo, 25 ou mais pontos para aqueles com 5-8 anos e 26 ou mais pontos para os com 9 anos ou mais de estudo (106,107)

Outro teste usado na avaliação neuropsicológica e que também faz parte do CERAD é o Teste de Trilhas, que acessa a capacidade de manutenção do engajamento mental, o rastreamento visual, a destreza motora e a memória operacional. É composto por 2 testes: o

Trail Making Test (Teste de Trilhas) A e B (TMT-A e TMT-B). O primeiro (TMT-A) trata-se de um teste em que o participante é convidado a ligar números em ordem crescente e o segundo (TMT-B) consiste em letras e números, em que o participante deve fazer a ligação entre eles na sequência em que aparecem no alfabeto, intercalando com os números em ordem crescente (por exemplo, 1-A-2-B e assim por diante). O escore destes testes é medido em segundos e tempo máximo para realização do teste é de 300 segundos para cada (101). Por sua sensibilidade, o TMT-B é capaz de detectar diminuição da perda cognitiva em estágios iniciais de DRC, sendo que o tempo gasto para sua realização aumenta significativamente com o avanço da doença (15).

Além do MEEM e dos testes de trilhas, o teste de memória também é aplicado. A bateria de testes do CERAD, em que uma lista de 10 palavras é apresentada ao participante e são solicitadas as recordações imediatamente à apresentação das palavras (memória imediata) e 5 minutos após (memória tardia). Estes testes apresentam uma baixa sensibilidade e especificidade quando se trata do diagnóstico da DA, mas na prática podem ser utilizados na avaliação rápida da presença de comprometimento de memória (108).

Outro teste aplicado também e útil para avaliar alterações da função cognitiva no que se refere ao domínio de linguagem é o teste de fluência verbal semântica. Neste teste, o participante é instruído pelo examinador a falar o maior número de palavras de categorias pré-determinadas em um minuto, como por exemplo animais, frutas etc. A pontuação consiste na soma das palavras mencionadas, desconsiderando as repetições (73,109,110). Pode ser aplicado em idosos e em analfabetos, mas não deve ser considerado como único teste para análise das funções cognitivas, principalmente na DA (110).

3.5.2 Testes de Triagem para Transtorno Depressivo Maior

Alguns testes para rastrear a presença de episódios depressivos são aplicados em estudos de associação entre estes episódios e outros fatores. Dentre eles, a Escala de depressão geriátrica (31,111) Escala de Depressão *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (16,112,113). A primeira consiste em uma escala de perguntas com respostas sim e não para quinze itens e a segunda é composta de nove perguntas que avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior nas últimas duas semanas, descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-V) e para cada resposta é atribuído um valor na escala de Likert, sendo a pontuação variando entre 0 e 3, em que 0 aponta para a ausência do sintoma questionado nas duas últimas semanas, e 3 presença dos sintomas no mesmo período.

O teste PHQ-9 analisa os nove sintomas descritos no DSM-V (16), sendo eles: humor deprimido, anedonia, problemas com o sono, cansaço ou falta de energia, alteração no apetite ou peso, sentimento de culpa ou inutilidade, problemas de concentração, sentimento relacionados à lentidão para fazer as atividades ou inquietude e, por fim, pensamentos suicidas. O questionário conta com nove perguntas em que o sujeito responde em uma escala de Likert a frequência em que manifestou os sintomas nas últimas duas semanas e mais uma pergunta que avalia a interferência desses sintomas no desempenho de atividades diárias, como trabalhar e estudar, e o resultado refere-se à somatória de todas as respostas, sendo que o resultado superior a nove ($PHQ-9 > 9$) é considerado como ponto de corte para presença de sintomas do transtorno depressivo (112,113).

4 QUESTÃO DA PESQUISA

Estudos demonstram que a perda da função renal progressivamente parece afetar aspectos cognitivos e psicológicos em pacientes com DRC, principalmente os pacientes em estágios mais avançados e que estão em tratamentos dialíticos.

A questão levantada nesta tese é a de que maiores concentrações de toxinas urêmicas e mediadores inflamatórios influenciam no desempenho cognitivo e na presença de sintomas do transtorno depressivo, em pacientes atendidos no ambulatório de Nefrologia de um hospital em Curitiba, em diferentes estágios da DRC, independente da função renal.

5 OBJETIVOS

Avaliar a associação entre toxinas urêmicas e mediadores da inflamação e o desempenho cognitivo em uma população atendida no Ambulatório de Nefrologia de um hospital em Curitiba

5.1 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Descrever aspectos sociodemográficos, comorbidades, desempenho cognitivo e transtorno depressivo na população estudada;
- Analisar a associação entre desempenho cognitivo e transtorno depressivo obtidos nos testes de triagem com toxinas urêmicas e marcadores inflamatórios;
- Avaliar fatores de risco clínicos e laboratoriais associados ao desempenho cognitivo e sinais de transtorno depressivo;
- Comparar o resultado do desempenho nos testes de triagem cognitiva e transtorno depressivo com dados demográficos, clínicos e laboratoriais.

6 METODOLOGIA

6.1 DESENHO DO ESTUDO E AMOSTRAGEM

Este é estudo observacional transversal descritivo. Esta pesquisa teve aprovação do Comitê de ética em Pesquisa Humana da Pontifícia Universidade Católica do Paraná (CEP)/PUCPR sob Certificado de Apresentação de Apreciação Ética (CAAE) número 693897172.0000.0020 e parecer número 2.224.283/2017.

Como critérios de inclusão nesta pesquisa considerou-se pacientes com mais de 18 anos, de ambos os sexos, atendidos no ambulatório de Nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Luz (HNSL) de Curitiba durante o período de agosto de 2017 a março de 2020 e que aceitaram participar da pesquisa. O atendimento neste ambulatório, que pertence ao Sistema Único de Saúde (SUS), acontecia às quintas-feiras e sextas-feiras, no período da tarde, sendo as coletas de dados feitas nos períodos de fevereiro a junho e de agosto a dezembro destes anos. Os participantes foram recrutados por conveniência, de forma aleatória, enquanto aguardavam o atendimento de consultas de rotina, por um ou dois pesquisadores, mediante disponibilidade de local reservado para aplicação dos testes, que tinha duração de cerca de 40 (quarenta) minutos. Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) após esclarecidas as dúvidas antes de iniciar qualquer procedimento relacionado a esta pesquisa. A coleta de dados iniciava somente após aceite do paciente e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE).

Como critérios de exclusão nesta pesquisa considerou-se o histórico de uso de medicamentos que alterem a cognição (anticonvulsivantes, antiparkinsonianos, neurolépticos), dificuldade em realizar os testes cognitivos por incapacidade cognitiva, analfabetismo, deficiência visual ou auditiva; diagnóstico de demência referida no prontuário ou informada pelo paciente/familiares/acompanhantes.

6.2 COLETA DE DADOS E EXAME FÍSICO

Os dados foram coletados por meio de questionários e entrevistas (ANEXO 1), incluindo características demográficas, comorbidades e hábitos de vida. Também foi realizada a coleta de dados clínicos e laboratoriais em prontuários médicos eletrônicos dos pacientes, acessados por meio de *login* e senha. Após a entrevista, foi realizado o exame físico para pesquisa de dados vitais e antropométricos.

Foram coletados os seguintes dados:

Dados demográficos: idade (em anos), sexo (feminino/masculino), escolaridade (em número de anos), estado civil (casado/união estável/solteiro/separado/divorciado/viúvo), raça (branca/negra/parda/indígena/amarela), renda familiar (Reais).

Dados clínicos e hábitos de vida: hipertensão arterial sistêmica (HAS); tempo de diagnóstico de hipertensão (em anos); diabetes mellitus (DM), tempo de diagnóstico do diabetes (em anos), dislipidemia (DLP); doença cardiovascular (DCV); doença cerebrovascular; doença vascular periférica; , hipotireoidismo/hipertireoidismo; tabagismo (atual ou prévio/nunca), etilismo (atual ou prévio/nunca), atividade física (horas/semana), uso de antiinflamatório nos últimos 3 meses (sim/não)

Dados de exame físico: peso (Kg), altura (metros), índice de massa corporal (IMC) (Kg/m^2), circunferência abdominal (cm) e de pescoço (cm), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg), saturação periférica de oxigênio (%).

Dados laboratoriais: creatinina (mg/dL), albumina sérica (g/dL), hemoglobina glicada A1c (HBA1c) (%), glicemia de jejum (mg/dL), colesterol total (mg/dL), LDL-colesterol (mg/dL), HDL-colesterol (mg/dL), triglicerídeos (mg/dL), ureia (mg/dL), microalbuminúria (mg/g), vitamina D (ng/dL).

6.3 TESTES DE TRIAGEM COGNITIVA E TRANSTORNO DEPRESSIVO

Os testes de triagem cognitiva e presença de transtorno depressivo utilizados foram validados para a língua portuguesa e a sua aplicação foi feita após treinamento dos pesquisadores pela psicóloga que acompanhou a pesquisa. Foram aplicados os seguintes testes: Mini-exame do Estado Mental (MEEM), teste de fluência verbal semântica, teste de trilhas A e B, teste de memória imediata, tardia e de reconhecimento pela lista de palavras do CERAD e questionário da escala de depressão PHQ-9.

6.3.1 Mini-exame do estado mental (MEEM)

O Mini-exame do Estado Mental (MEEM) (ANEXO 2) é conduzido por meio de um questionário realizado em forma de entrevista que permite a avaliação da função cognitiva, rastreamento e acompanhamento de quadros demenciais e de resposta ao tratamento. Nesse teste, são feitas perguntas e atividades buscando rastrear alterações nas áreas de orientação, memória, atenção e compreensão. O escore varia de 0-30 pontos, e apresenta sensibilidade ao comprometimento cognitivo moderada e grave (106,107,114–116).

6.3.2 Teste de fluência verbal semântica

O teste de fluência verbal semântica (ANEXO 4) envolve a geração do maior número de palavras possíveis em período de tempo fixado. Neste teste, é fixada uma categoria (animal, planta, cores) e é solicitado ao sujeito que fale o maior número de exemplos da categoria num período de tempo de 1 minuto. A eficiência neste teste está relacionada ao processo de memória verbal (lobo temporal), flexibilidade mental e cognitiva (lobo frontal) e função executiva, além da velocidade psicomotora (106,117).

6.3.3 Trail making test (Teste de Trilhas A e B)

O *Trail Making Test* (TMT) é composto de 2 partes, A e B (ANEXO 5). Ambas as partes do TMT contêm 25 círculos distribuídos em uma folha de papel. Na parte A os círculos são numerados de 1 a 25, e o paciente deve desenhar linhas conectando de maneira ascendente os números. Na parte B, os círculos incluem números (de 1 a 12) e letras (de A - L), e assim como na parte A, o paciente deve desenhar linhas entre os números e letras de maneira ascendente, porém de forma alternada (1-A-2-B-3-C etc.). O participante realiza a tarefa no menor tempo possível, sem tirar o lápis/caneta do papel, e o tempo em que o paciente realizou as trilhas é registrado pelo pesquisador. O tempo máximo para execução de cada um dos testes é de 5 minutos ou três erros. Esse teste avalia a capacidade de engajamento mental, rastreamento visual, destreza motora e memória operacional, além de componentes cognitivos de planejamento, organização, atenção, perseverança e memória (101,106,118).

6.3.4 Teste de memória imediata, tardia e de reconhecimento

Para o teste de memória imediata, é apresentado ao sujeito uma lista com 10 palavras as quais são lidas para ele em uma velocidade constante por 3 vezes, sendo a cada uma das vezes, solicitado ao sujeito lembre as palavras. A cada palavra lembrada equivale a 1 ponto. O objetivo é que o participante lembre de toda a informação, somando deste modo 10 pontos. Após 5 minutos, solicita-se novamente ao participante que se recorde das 10 palavras, e a cada palavra lembrada, ele recebe 1 ponto. Após este teste, é apresentada uma sequência escrita de 20 palavras para reconhecimento das 10 que foram lidas na primeira etapa do teste. Cada acerto equivale a 1 ponto e cada erro equivale a -1 ponto (um ponto negativo) (ANEXO 6) (8,104,106,107,116,119,120).

6.3.5 Escala de depressão PHQ-9

A adaptação da Escala de Depressão *Patient Health Questionnaire-9* (PHQ-9) (ANEXO 7) é realizada na forma de questionário, usado para rastrear episódios de transtorno depressivo maior nos pacientes da pesquisa. Este teste é composto de nove perguntas que avaliam a presença de cada um dos sintomas para o episódio de depressão maior nas últimas duas semanas e uma pergunta adicional que questiona o quanto estes sintomas impedem de realizar as atividades do dia a dia, descritos no Manual Diagnóstico e Estatístico dos Transtornos Mentais (DSM-V) e para cada resposta é atribuído um valor na escala de Likert. Nessas análises, a pontuação total do PHQ-9 é calculada usando o teste de forma contínua. Os valores correspondentes à cada resposta na escala de Likert são somados (16,112,113).

6.4 FUNÇÃO RENAL E DOSAGEM DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS E TOXINAS URÊMICAS

6.4.1 Função Renal – taxa de filtração glomerular ajustada

A função renal foi estimada pela taxa de filtração glomerular (TFG), considerando a dosagem da creatinina sérica (SCr) disponível no prontuário do paciente (mg/dL), estimada por uma equação desenvolvida pela Colaboração de Epidemiologia de Doença Renal Crônica (CKD-EPI). A equação CKD-EPI é expressa da seguinte forma: $TFG = 141 \times \min(Scr/\kappa, 1)^\alpha \times \max(Scr/\kappa, 1)^{-1.209} \times 0.993^{Idade} \times 1.018$ [se feminino], em que Scr é o valor de creatinina sérica (mg/dL), κ é 0.7 para indivíduos do sexo feminino e 0.9 masculino, α é -0.329 para feminino e -0.411 masculino, min indica o mínimo de Scr/ κ ou 1, e max indica o máximo de Scr/ κ ou 1 (7).

6.4.2 Dosagem de marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas

Para dosagem de marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas foi realizada a coleta de sangue periférico, em que 10 mL de sangue foram coletados de acesso venoso periférico braquial, posteriormente centrifugado para separação de soro e plasma e armazenados separadamente em freezer a -80°C até o momento da execução dos ensaios.

A quantificação da proteína C-reativa ultrasensível (CRP) foi realizada através de método ultrasensível por ensaio de imunotubidimétrico automatizado (ADVIA 1200 Chemistry System, Deerfield III, USA) no Laboratório Diagnósticos do Brasil (DASA), em São José dos Pinhais (Paraná). Os marcadores inflamatórios INF- γ , IL-6, IL-10 e o TNF- α foram analisados pela técnica de enzimo imuno ensaio (ELISA), com a utilização kit comercial (ImmunoTools, Friesoythe, Germany) de acordo com as instruções do fabricante, no Laboratório de Anemia e Imunologia (LabAIRE), em Curitiba.

A dosagem de toxinas urêmicas (*p*-cresil sulfato, indoxil sulfato e indol-3-acético) foi realizada por método validado de *High Pressure Liquid Chromatography* (HPLC) em aparelho Shimadzu Prominence com detecção por fluorescência em aparelho Shimadzu RF-20A, no Laboratório Redox da UFPR (Curitiba-Paraná), conforme descrito por Stockler-Pinto (2018) (121). Os analitos foram separados usando coluna C8 Luna de 150×4.6 mm, $5 \mu\text{m}$ (Phenomenex, Torrance, CA, USA). O gradiente da fase móvel consistiu em 50 mM de formato de amônio pH 3.0 e metanol, com um gradiente linear de concentração, aumentando de 25 a 75% (v/v) durante a corrida, em um fluxo de 0,7 ml/min. O comprimento de onda fluorescente para IS e IAA foram: λ excitação 280 nm/ λ emissão 383 nm e para pCS λ excitação 265 nm/ λ emissão 290 nm

6.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As pontuações brutas nos testes cognitivos foram transformadas em z-scores subtraindo a pontuação do teste de cada participante da média a pontuação da amostra e dividindo pelo desvio padrão (DP) da amostra. Portanto, um escore z de +1 indica que o desempenho cognitivo do indivíduo é 1 DP acima da pontuação média da amostra. Foram invertidos o sinal dos z-scores dos testes TMT-A e B para fazê-los refletir um desempenho acima da média quando positivo e desempenho abaixo da média quando negativo. Um z-score cognitivo composto global foi calculado pela média os escores z dos testes cognitivos e foi criada uma variável chamada Escore Cognitivo Global (ECG) (122). A partir desta variável, foram propostos dois grupos de acordo com os valores de ECG, sendo um grupo com $ECG \geq 0$ (positivo) e outro grupo com $ECG < 0$ (negativo).

Para definir os grupos de acordo com a presença de transtorno depressivo, considerou-se o resultado do teste PHQ-9 > 9 para presença de sintomas de transtorno depressivo e valores de PHQ-9 ≤ 9 para ausência de sintomas de transtorno depressivo (113).

Os resultados obtidos no estudo foram descritos por média, desvio padrão, mediana e amplitude interquartílica (variáveis quantitativas) ou por frequências e percentuais (variáveis categóricas). A condição de normalidade das variáveis quantitativas contínuas foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnov. Para a comparação entre dois grupos definidos pelos resultados de ECG e PHQ-9, em relação a variáveis quantitativas, foram usados o teste não-paramétrico de Mann-Whitney (dois grupos) e o teste t de Student para amostras independentes. A associação entre duas variáveis categóricas foi analisada usando-se o teste o teste de exato de Fisher.

Foi realizada regressão binária univariada entre os grupos definidos pelos resultados nos testes de $ECG < 0$ e $PHQ-9 > 9$ como variável dependente e marcadores inflamatórios e

as toxinas urêmicas, bem como outros dados vitais, antropométricos e de exames laboratoriais, hábitos de vida e comorbidades como variáveis de ajuste.

Para construção do modelo de associação entre o desempenho cognitivo, foi realizada regressão binária univariada para seleção das variáveis explicativas, considerando os critérios clínicos e biológicos já descritos em literatura e procedida a análise de associação entre o ECG < 0 e cada variável explicativa individualmente. As seguintes variáveis categóricas foram escolhidas e criadas para esta finalidade: idade ≥ 65 anos; taxa de filtração glomerular ≥ 60 ml/ min/ $1,73$ m²; escolaridade < 4 anos, 4 a 8 anos e > 8 anos; sexo; atividade física; desordem do sono; tabagismo; etilismo; diabetes; hipertensão arterial sistêmica; doença cardiovascular; hipotireoidismo, escore no questionário PHQ-9 > 9, IMC ≥ 30 Kg/m²; e as variáveis quantitativas: pressão de pulso em mmHg e os valores de glicemia sérica em jejum expressos em mg/mL. As variáveis foram selecionadas para a construção do modelo de regressão binária multivariada foram as com valor de $p < 0,10$. Para as toxinas urêmicas, bem como marcadores inflamatórios e a taxa de filtração glomerular, foi feita a regressão logística binária univariada e na sequência, modelos ajustados utilizando as variáveis explicativas que obtiveram associação com valor de $p < 0,10$. Por fim, para avaliar a associação da variável ECG < 0 (negativo) com as variáveis explicativas, toxinas urêmicas e marcadores inflamatórios, foi realizada uma análise de regressão logística binária multivariada pelo método *Backward* condicional.

Para o modelo de associação com a presença de sintomas de transtorno depressivo, foi realizada uma seleção das variáveis explicativas considerando os critérios clínicos e biológicos já descritos em literatura e procedida a análise de associação entre PHQ-9 > 9 e cada variável explicativa individualmente por regressão logística binária univariada. As seguintes variáveis categóricas foram escolhidas e criadas para esta finalidade: idade ≥ 65 anos; taxa de filtração glomerular > 60 ml/min/ $1,73$ m²; sexo; atividade física; desordem do

sono; tabagismo; etilismo; diabetes; hipertensão arterial sistêmica; dislipidemia; doença cardiovascular; hipotireoidismo e as variáveis quantitativas: escolaridade (anos), renda familiar (reais), circunferência abdominal e de pescoço (cm), pressão de pulso em mmHg e os valores séricos de ureia e HDL-colesterol (mg/mL). As variáveis foram selecionadas na obtenção de um valor de $p < 0,10$ para posterior construção de modelos de regressão logística binária univariada. Para as toxinas urêmicas, bem como marcadores inflamatórios e a taxa de filtração glomerular, foi feita a regressão logística binária univariada e na sequência com as variáveis explicativas que obtiveram associação com valor de $p < 0,10$.

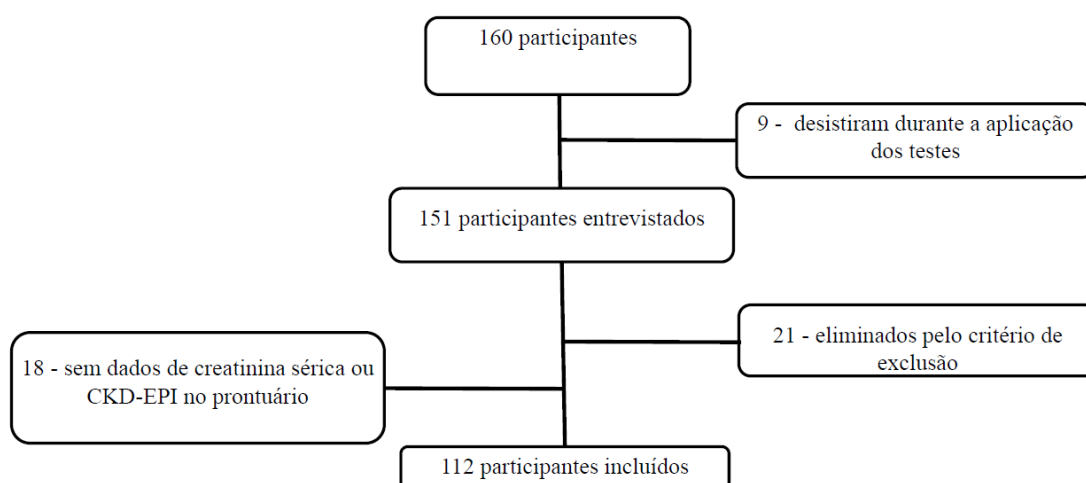
Adicionalmente, foi feita associação entre variáveis quantitativas entre as toxinas urêmicas e marcadores inflamatórios e o resultado do teste PHQ-9, estimando-se o coeficiente de correlação de Spearman em grupos estratificados de acordo com valores de taxa de filtração glomerular (Grupo 1 > 60 ml/min/1,73 m² e Grupo 2 ≤ 60 ml/min/1,73 m²).

Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional SPSS, versão 21 (IBM Corporation, Armonk, NY).

7 RESULTADOS

Dos pacientes frequentadores do ambulatório de Nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Luz de Curitiba, 160 foram abordados e concordaram em participar da pesquisa. A escolha dos participantes aconteceu de forma aleatória e por conveniência durante o tempo em que aguardavam o atendimento. Destes, nove indivíduos desistiram durante a aplicação ou não concordaram em assinar o TCLE, restando 151 participantes que concluíram a coleta de dados por meio de entrevista, exame físico e realização dos testes de triagem cognitiva e da escala de depressão PHQ-9. Após esta etapa, 21 indivíduos foram excluídos pelos critérios de exclusão e 18 também foram excluídos pois não apresentavam dados de creatinina em seu prontuário, restando 112 participantes (Figura 6).

Figura 6: Descrição da amostra.



Fonte: Elaborada pela Autora, 2022

As características demográficas e clínicas de todos os indivíduos entrevistados e incluídos nesta pesquisa, bem como os resultados categorizados de acordo com os valores dos resultados dos testes cognitivos, considerados a partir do resultado do ECG e os valores para o teste de escala de depressão PHQ-9 encontram-se na Tabela 1. Os resultados detalhados e dispostos separadamente em tabelas encontram-se no Apêndice deste trabalho.

Tabela 1: Dados demográficos e clínicos de toda população pesquisada e relação de características demográficas e clínicas em amostras categorizadas pelo valor de ECG e pelo valor do teste de PHQ-9

Variáveis	ECG**				PHQ-9***			
	n	Amostra total	ECG < 0 (n = 53)	ECG ≥ 0 (n = 59)	p	PHQ-9 ≤ 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	p
Idade (anos)	112	58 (19,8)	61,98 (11,21)	51,66 (14,88)	<0,001*	63 (18)	53 (14)	0,005*
CKD-EPI ajustada (ml/min/1,73 m ²)	112	42,2 (51,8)	37,3 (43,5)	43,61 (61,63)	0,190	41,37 (38,15)	62,95 (63,53)	0,019*
Estadio DRC ¹ (%)	112							
G1		21 (18,8)	13,2	23,7	0,613	12,3	30,8	0,037*
G2		17 (15,2)	17	13,6		12,3	20,5	
G3		42 (37,5)	41,5	33,9		43,8	25,6	
G4		23 (20,5)	18,9	22		20,5	20,5	
G5		9 (8)	9,4	6,8		11	2,6	
CKD-EPI ajustada < 60 ml/min/1,73 m ² (%)	112	74 (66,1)	69,8	62,7	0,549	75,3	48,7	0,005*
Idade ≥ 65 anos (%)	112	39 (34,8)	45,3	25,4	0,031*	45,2	15,4	0,002*
Sexo feminino (%)	112	56 (50)	42,7	52,8	0,705	38,4	71,8	0,001*
Raça branca (%)	112	80 (71,4)	80,8	65,5	0,126	75,3	64,1	0,342
Estado civil casado / união Estável (%)	112	71 (63,4)	66	61	0,650	65,8	59	0,674
Escolaridade (anos)	112	7,5 (7)	4 (4,5)	10 (5)	<0,001*	7 (7)	8 (6)	0,295
Renda familiar (reais)	108	2500,00 (1650,00)	2000,00 (1500,00)	2500,00 (1700,00)	0,236	2600,00 (2400,00)	2200,00 (1555,50)	0,036*
Ativo fisicamente (%)	112	43 (38,4)	37,7	39	1,000	41,1	33,3	0,541
Desordem do sono (%)	112	87 (77,7)	69,8	84,7	0,085	72,6	87,2	0,127
Tabagista/ex-tabagista (%)	112	60 (53,6)	50,9	55,9	0,705	53,4	53,8	1,000
Cigarros /dia (unidades)	55	20 (35)	12,5 (35)	20 (25)	0,857	17,5 (34,3)	20 (30,5)	0,965
Etilista/ex-etilista (%)	112	43 (38,4)	43,4	33,9	0,335	38,4	38,5	1,000
Diabetes mellitus (DM) (%)	112	29 (25,9)	24,5	27,1	0,831	27,4	23,1	0,658
Tratamento para DM (%)	112	28 (25)	22,6	27,1	1,000	26	23,1	1,000
Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (%)	112	88 (78,6)	83	74,6	0,358	84,9	66,7	0,031*
Tratamento para HAS (%)	112	83 (74,1)	79,2	69,5	0,714	79,5	54,1	0,698
Dislipidemia (%)	112	49 (43,8)	50,9	37,3	0,225	45,2	41	0,674
Hipotireoidismo (%)	112	27 (24,1)	34	15,3	0,042*	27,4	17,9	0,241
Doença cardiovascular (%)	112	18 (16,1)	15,1	16,9	0,797	16,4	15,4	1,000
Uso de anti-inflamatório nos últimos 3 meses (%)	112	35 (31,3)	26,4	35,6	0,315	28,8	35,9	0,522

Tabela 1 - continuação

Variáveis	ECG**				PHQ-9***			
	n	Amostra total	ECG < 0 (n = 53)	ECG ≥ 0 (n = 59)	p	PHQ-9 ≤ 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	p
Pressão arterial diastólica (PAD) (mmHg)	110	80 (13)	80 (18)	80 (10,5)	0,543	80 (15,5)	80,5 (21)	0,338
Pressão arterial sistólica (PAS) (mmHg)	110	130 (35,5)	140 (39)	130 (30)	0,176	130 (30)	135 (39,5)	0,559
Pressão de pulso (mmHg)	110	50 (24)	60 (26,5)	50 (19)	0,021*	50 (23)	50 (25,5)	0,997
Saturação O ₂ (%)	111	96 (2)	95 (3)	96 (3)	0,039*	96 (2)	96 (2,3)	0,450
IMC (Kg/m ²)	108	28,87 (8,34)	29,6 (22,6)	28,8 (7,9)	0,495	29,2 (5,65)	29,0 (6,8)	0,875
Circunferência abdominal (cm)	110	99,5 (15,3)	100,35 (11,7)	97,4 (13,0)	0,216	100,2 (17)	94,9 (11,4)	0,016*
Circunferência do pescoço (cm)	110	38 (8)	38,5 (4,97)	33,71 (5,24)	0,727	39,1 (5,2)	35,7 (4,1)	0,001*

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

¹Estádio DRC de acordo com valores de CKD-EPI ajustada.

Significado das siglas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), índice de massa corpórea (IMC).

Resultados descritos para variáveis quantitativas da amostra total- mediana (AIQ). Para variáveis categóricas são apresentados frequência (percentual).

Comparação das frequências pelo Teste de Qui-quadrado - estadio DRC, raça e estado civil

Comparação das frequências pelo Teste Exato de Fisher (Significância exata 2 lados) - CKD-EPI ajustada < 60 ml/min/1,73 m², Idade ≥ 65 anos, sexo masculino, ativo fisicamente, desordem do sono, tabagista/ex-tabagista, diabetes mellitus, tratamento para DM, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hipotireoidismo, doença cardiovascular, uso de anti-inflamatório nos últimos 3 meses.

Teste t de Student para amostras independentes – variáveis descritas em média (DP) – para as variáveis idade, IMC, circunferência abdominal, circunferência do pescoço (comparação entre os grupos de acordo com ECG) e para as variáveis IMC, circunferência abdominal, circunferência do pescoço (comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney - variáveis descritas em mediana (AIQ) – CKD-EPI ajustada, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, pressão de pulso, saturação O₂, renda familiar, escolaridade (comparação entre os grupos de acordo com ECG) e idade, escolaridade, renda familiar, CKD-EPI ajustada, tempo diagnóstico DM, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, pressão de pulso, saturação O₂ (comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de ECG ≥ 0 ou ECG < 0 (122).

*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (112,113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

Trata-se de uma população com valores de mediana (AIQ) de idade 58 (19,8) anos, taxa de filtração glomerular estimada de 42,2 (51,8) ml/min/1,73m², 37,5% com taxa de filtração média entre 30 e 59 ml/min/1,73m² (estádio G3 da DRC, categorizado conforme a taxa de filtração glomerular, que leva em consideração a dosagem de creatinina sérica, idade e sexo), com distribuição equivalente de homens e mulheres (50%), 71,4% se autodeclararam de raça branca, 63,4% responderam ser casados ou em união estável e a escolaridade média 7,71 (±4,07) anos de estudo.

Quando comparadas as amostras categorizadas de acordo com valores de ECG positivo e negativo, evidenciou-se a diferença significativa de resultados nos valores de idade dos participantes, em que a média de idade dos indivíduos com ECG negativo foi 61,98 ($\pm 11,21$) anos e para aqueles com ECG positivo foi de 51,66 ($\pm 14,21$) anos ($p < 0,001$). Também foi identificado que pacientes com ECG negativo apresentavam escolaridade significativa menor, em que a mediana (AIQ) desta variável foi 4 (4,5) anos de estudo para ECG negativo e 10 (5) anos de estudo para ECG positivo ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa nas variáveis relacionadas a sexo, hábitos de vida, mas em relação às comorbidades, houve maior frequência de hipotireoidismo nos participantes com ECG negativo em relação àqueles com ECG positivo (34% e 15,3%, respectivamente, $p = 0,042$) e quanto aos dados vitais, a mediana (AIQ) pressão de pulso para os indivíduos com ECG negativo foi de 60 (26,5) e para o grupo ECG positivo foi de 50 (19) ($p = 0,021$) e saturação periférica de O_2 em ar ambiente foi de 96 (2) e 95 (3), respectivamente ($p = 0,039$).

Na comparação dos grupos categorizados de acordo com resultados do teste PHQ-9, houve diferença significativa da idade dos grupos, em que indivíduos com $PHQ-9 \leq 9$ resultaram em mediana (AIQ) de 63 (18) anos enquanto o grupo de $PHQ-9 > 9$ foi de 53 (14) anos ($p = 0,005$). Além deste dado, a proporção de indivíduos do sexo feminino com resultado de $PHQ-9 > 9$ foi maior, 71,8 % ($p = 0,001$), a renda familiar foi menor em comparação ao grupo com $PHQ-9 \leq 9$ (R\$ 2.200,00 e R\$ 2600,00, respectivamente, $p = 0,036$). Em relação aos demais dados, foram evidenciados valores superiores de taxa de filtração glomerular (CKD-EPI) para indivíduos do grupo $PHQ-9 > 9$ em comparação ao outro grupo, em que a mediana (AIQ) da TFG para este grupo foi de 62,05 (63,53) mL/min/1,73 m² contra 41,37 (38,15) mL/min/1,73 m² para o outro grupo ($p = 0,019$).

A média e desvio padrão, bem como a mediana e o intervalo interquartil obtidos para os ensaios cognitivos para toda amostra e categorizado conforme desfechos relacionados à

cognição (categorização conforme ECG) e à presença de sintomas de transtorno depressivo (PHQ-9) encontram-se na Tabela 2. É importante frisar que o ECG foi calculado pela média dos valores de escore Z dos testes cognitivos, sendo considerado o valor inverso para os testes de trilhas A e B (TMT-A e B), o que justifica as diferenças significativas observadas. Nos testes cognitivos, observou-se que a mediana (AIQ) para toda amostra do resultado do MEEM foi de 26 (5,8) (valores possíveis para este teste: 0 a 30) e a mediana (AIQ) de tempo para a finalização do teste TMT-B foi superior ao teste TMT-A, 120 (134) segundos e 51 (40,5) segundos, respectivamente ($p < 0,001$), bem como a quantidade de indivíduos que finalizaram o teste dentro do tempo previsto foi inferior ao teste de trilhas A (89 e 110, respectivamente). Não houve diferença significativa entre os resultados dos testes cognitivos aplicados entre os grupos de participantes categorizados conforme resultados no teste PHQ-9.

Tabela 2: Resultados dos testes cognitivos, escore de PHQ-9 e do escore cognitivo global de toda amostra e de amostras categorizadas conforme ECG e PHQ-9.

Variáveis	N	Amostra tota****	ECG**		p	PHQ-9***		p
			ECG < 0 (n = 53)	ECG ≥ 0 (n = 59)		PHQ-9 ≤ 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	
MEEM	112	26 (5,8)	24 (5)	28 (3)	<0,001*	26 (4,5)	27 (7)	0,949
Fluência verbal	112	15 (7)	12 (5)	19 (7)	<0,001*	15 (7)	15 (7)	0,762
TMT-A (segundos)	110	51 (40,5)	66 (38,5)	37,5 (26,5)	<0,001*	50,5 (39,3)	53 (51,3)	0,912
TMT-B (segundos)	89	120 (134)	216 (154,5)	89,5 (68)	<0,001*	117 (113,3)	124 (149,5)	0,912
Memória Imediata	112	6 (2)	5 (2)	7 (2)	<0,001*	6 (3)	6 (3)	0,132
Memória tardia	112	4 (3)	3 (2)	5 (3)	<0,001*	4 (3)	4 (3)	0,836
Memória reconhecimento	112	7 (6)	4 (4,5)	9 (2)	<0,001*	7 (6)	7 (5)	0,955
ECG (Z)	112	0,05 (0,99)	- 0,52 (0,69)	0,50 (0,47)	<0,001*	-0,003 (0,71)	0,003 (0,71)	0,677
Escore PHQ-9	112	6 (9)	6 (8,5)	6(10)	0,530	4 (5)	14 (5)	<0,001*

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: mini-exame do estado mental (MEEM), teste de trilhas A (TMT-A) e B (TMT-B), escore cognitivo global (ECG)

Resultados descritos - mediana (AIQ) exceto para ECG, em que está descrita como média (desvio padrão). Teste não-paramétrico de Mann-Whitney exceto para ECG dos grupos divididos de acordo com valores de PHQ-9 (que foi comparado pelo Teste t de Student para amostras independentes).

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de $ECG \geq 0$ ou $ECG < 0$ (122).

*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

**** Resultados da amostra total – mediana (AIQ)

A Tabela 3 contém os resultados dos testes laboratoriais disponíveis no prontuário dos pacientes, com valores distribuídos nos grupos estudados e categorizados de acordo com os valores de ECG e PHQ-9.

Tabela 3: Resultados dos testes laboratoriais disponíveis no Prontuário dos Pacientes

Variáveis	ECG**				PHQ-9***			
	n	Amostra total****	ECG < 0 (n = 53)	ECG ≥ 0 (n = 59)	p	PHQ-9 ≤ 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	p
Albumina sérica (g/dL)	16	4,2 (0,5)	4 (1,0)	4,2 (0,5)	0,174	8,1 (2,6)	7,6 (2,4)	0,660
Creatinina (mg/dL)	112	1,6 (1,58)	1,7 (1,39)	1,5 (1,7)	0,278	1,7 (1,4)	1,2 (1,1)	0,009*
Glicemia em jejum (mg/dL)	62	97,5 (26,7)	107 (42)	92 (16)	0,002*	99 (35,3)	92 (17,8)	0,068
HbA1C (%)	24	8,02 (4,04)	7,7 (2,3)	8,15 (2,7)	0,667	8,1 (2,6)	7,6 (2,4)	0,660
Ureia (mg/dL)	74	61 (47,3)	57 (56,5)	63 (43)	0,574	67 (45,3)	43 (27,3)	0,009*
Micro-albuninúria (mg/g)	19	353 (137,8)	445,5 (1611)	265 (1249)	0,521	97 (680)	859 (1304)	0,022*
Triglicerídeo (mg/dL)	22	142,5 (140,5)	184 (101)	110 (168,5)	0,393	174,5 (163,5)	110,7 (103)	0,494
HDL-colesterol (mg/dL)	21	49 (16)	45 (8,1)	50,8 (11,3)	0,208	45,4 (16)	54,1 (9,1)	0,067
LDL-colesterol (mg/dL)	22	97 (61,5)	95 (86,5)	109 (61,5)	0,647	87 (61)	133 (41,9)	0,298
Colesterol total (mg/dL)	23	176 (55)	176 (49)	175 (69)	0,688	166 (52)	210 (54,6)	0,065
Vitamina D (ng/dL)	29	22,6 (17,25)	29,42 (17,03)	35,94 (10,25)	0,227	35,3 (15,3)	25,4 (6,9)	0,997

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol)

Resultados descritos para variáveis quantitativas - média (DP), mediana (AIQ).

Teste t de Student para amostras independentes – descritos como média (DP) – para as variáveis Hb1AC, HDL-colesterol e vitamina D (comparação entre os grupos de acordo com ECG e comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney – descrito como mediana (AIQ) – albumina sérica, creatinina, CKD-EPI ajustada, glicemia em jejum, ureia, triglicerídeo, microalbuminúria e LDL-colesterol e, colesterol total (comparação entre os grupos de acordo com ECG e comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de ECG ≥ 0 ou ECG < 0 (122).

*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

**** Resultados da amostra total – mediana (amplitude interquartílica)

A mediana (AIQ) da dosagem de glicemia em jejum para participantes com ECG negativo foi de 107 (42) mg/dL, maior em comparação com o grupo de ECG positivo, que teve resultado de 92 (16) mg/dL (p=0,002). Quando comparados os grupos categorizados de acordo com o resultado do escore do teste PHQ-9, observou-se diferença significativa nas medianas dos testes laboratoriais: menor dosagem de creatinina sérica (p=0,009), menor

dosagem de ureia ($p = 0,009$) e maior dosagem de micro-albuninúria ($p=0,022$) para o grupo com PHQ > 9. Não foram observadas diferenças significativas nos resultados dos demais exames.

Os resultados das análises dos marcadores inflamatórios (CRP, TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-10) e de toxinas urêmicas (IS, pCS e AIA) estão apresentados na Tabela 4. Não foi observada diferença significativa nas comparações dos grupos categorizados de acordo com o ECG e também de acordo com o PHQ-9 na população estudada, tanto para marcadores pró-inflamatórios, anti-inflamatórios e toxinas urêmicas.

Tabela 4: Resultados dos testes laboratoriais de marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas

Variáveis	n	Amostra total****	ECG**		p	PHQ-9***		p
			ECG < 0 (n = 53)	ECG \geq 0 (n = 59)		PHQ-9 \leq 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	
CRP (mg/dL)	82	2,4 (4,79)	2,18 (6,16)	2,54 (3,41)	0,956	2,18 (2,88)	3,15 (7,53)	0,277
TNF- α (pg/mL)	78	97,89 (39,86)	95,84 (31,06)	107,4 (41,14)	0,154	97,48 (46,5)	101,6 (38,67)	0,519
INF- γ (pg/mL)	78	147,78 (80,85)	148,39 (75,10)	147,78 (112,78)	0,666	147,17 (73,53)	150,2 (117,5)	0,917
IL-6 (pg/mL)	78	354,68 (222,81)	338,11 (191,64)	361,8 (268,21)	0,337	329,46 (207,53)	398,34 (226,53)	0,219
IL-10 (pg/mL)	79	168,69 (30,81)	168,68 (29,87)	168,69 (39,35)	0,944	147,19 (73,53)	150,2 (117,5)	0,162
IS (μ M)	79	6,63 (13,59)	6,23 (9,83)	7,53 (16,86)	0,761	7,63 (13,74)	6,36 (13,63)	0,404
pCS (μ M)	79	34,43 (57,37)	46 (55,36)	28,54 (64,29)	0,569	39,94 (51,84)	22,37 (65,84)	0,465
AIA (μ M)	79	4,68 (4,43)	4,69 (4,23)	4,45 (5,99)	0,724	4,69 (3,67)	3,99 (7,31)	0,675

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: proteína C-reativa (CRP), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), indoxil sulfato (IS), *p*-cresil-sulfato (pCS), ácido indol-3-acético (AIA)

Resultados descritos para variáveis quantitativas - mediana (amplitude interquartílica).

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney para comparação de grupos independentes

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de ECG \geq 0 ou ECG < 0 (122).

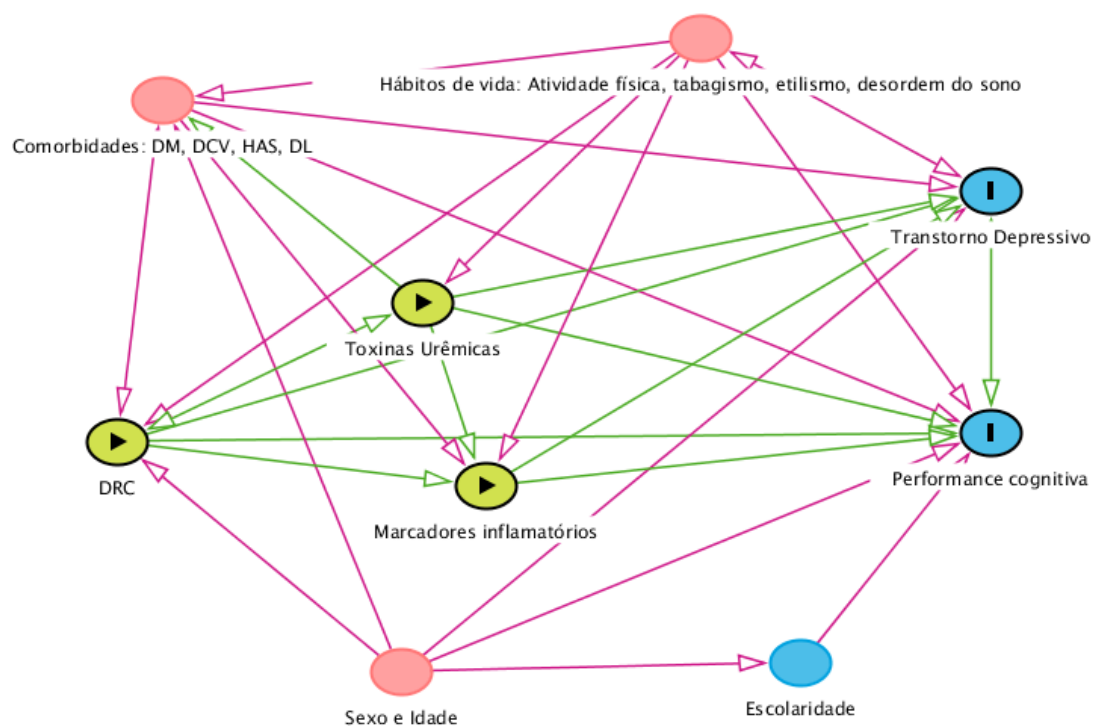
*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

**** Resultados da amostra total – mediana (amplitude interquartílica)

Para analisar a associação entre ECG e PHQ-9, que avaliaram o desempenho cognitivo e a presença de sintomas de transtorno depressivo e sua relação com a DRC, foi construído o diagrama causal (Figura 7) contendo variáveis conhecidas hipotéticas

associadas ao desempenho cognitivo, função renal, transtorno depressivo para seleção de potenciais variáveis de confusão. Este diagrama teve como base as relações observadas durante a revisão de literatura.

Figura 7: Diagrama causal mostrando inter-relação entre as variáveis, a população estudada e os desfechos de transtorno depressivo e desempenho cognitivo



Fonte: Elaborado pela autora, 2022 utilizando o site dagitty.net/mVpq3

Significado das siglas: DRC (doença renal crônica), DM (Diabetes mellitus), DCV (doença cardiovascular), HAS (hipertensão arterial sistêmica), DL (dislipidemia).

As setas indicam a direção da influência causal. Setas com duplo sentido entre as duas variáveis indicam que não há uma influência causal entre elas.

A partir deste diagrama causal, houve a sugestão de conjuntos de ajustes mínimos suficientes contendo idade, sexo, hábitos de vida e comorbidades para estimar o efeito direto de inflamação, toxinas urêmicas e DRC sobre desempenho cognitivo e transtorno depressivo. Assim sendo, visando a construção de modelos de ajuste para análise de regressão binária entre toxinas urêmicas e marcadores inflamatórios, foi analisada a regressão binária univariada de comorbidades, dados antropométricos, hábitos de vida e resultados de alguns exames associados ao ECG negativo e os resultados destes modelos

estão disponíveis na Tabela 5. Nesta análise, houve associação das variáveis idade ≥ 65 anos (OR: 2,428; IC 95%: 1,094–5,389, $p=0,029$); faixa de escolaridade < 4 anos de estudo, 4 a 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo (OR: 0,184 ; IC 95%: 0,088–0,383, $p<0,001$); hipotireoidismo (OR: 2,733; IC 95%: 1,080–6,917), $p=0,034$), pressão de pulso (OR: 1,030; IC 95%: 1,006–1,054, $p=0,014$) e dosagem de glicemia em jejum (OR: 1,028; IC 95%: 1,003–1,053, $p=0,026$). A variável desordem do sono demonstrou tendência a influenciar no resultado de ECG negativo (OR: 0,398; IC 95%: 0,145–1,097, $p=0,075$).

Tabela 5: Regressão logística binária univariada de fatores associados ao valor de ECG < 0 nos indivíduos avaliados na amostra

Variável	Categoria	N	ECG < 0** N (%)	p*	Odds Ratio (IC 95%)
Idade (anos)	≥ 65	39	24 (61,5)	0,029*	2,428 (1,094-5,389)
	< 65	73	29 (39,7)		
TFG > 60 ml/min/1,73 m ²	Sim	38	16 (42,1)	0,429	0,727 (0,330-1,601)
	Não	74	37 (50)		
Escolaridade (anos)	< 4	11	11 (100)	<0,001*	0,184 (0,088-0,383)
	4 a 8	50	29 (58)		
	> 8	51	13 (25,5)		
Sexo	Masculino	56	28 (50)	0,570	1,240 (0,590-2,607)
	Feminino	56	25 (44,6)		
Atividade Física	Sim	43	20 (46,5)	0,892	0,949 (0,442-2,035)
	Não	69	33 (47,8)		
Desordem do sono	Sim	87	37 (42,5)	0,075*	0,398 (0,145-1,097)
	Não	20	13 (65)		
Tabagismo	Sim	60	27 (45)	0,597	0,818 (0,389-1,722)
	Não	52	26 (50)		
Etilismo	Sim	43	23 (53,5)	0,303	1,495 (0,695-3,214)
	Não	69	30 (43,5)		
Diabetes	Sim	29	13 (44,8)	0,755	0,873 (0,374-2,042)
	Não	83	40 (48,2)		
HAS	Sim	88	44 (50)	0,280	1,667 (0,660-4,207)
	Não	24	9 (37,5)		
Dislipidemia	Sim	49	27 (55,1)	0,158	1,780 (0,799-3,964)
	Não	49	20 (40,8)		
Doença Cardiovascular	Sim	18	8 (44,4)	0,755	0,847 (0,299-2,300)
	Não	70	34 (48,6)		
Hipotireoidismo	Sim	27	18 (66,7)	0,034*	2,733 (1,080-6,917)
	Não	71	30 (42,3)		
Escore PHQ-9 > 9	Sim	39	16 (41)	0,330	0,677 (0,308-1,485)
	Não	73	37 (50,7)		
IMC ≥ 30 Kg/m ²	Sim	47	26 (42,6)	0,192	1,667 (0,774-3,589)
	Não	61	26 (55,3)		
Pressão de pulso (mmHg)	Media (DP)	54,91 (19,39)	59,85 (22,84)	0,014*	1,030 (1,006-1,054)
Glicemia (mg/dL)	Media (DP)	108,7 (38,5)	123,64 (49,3)	0,026*	1,028 (1,003-1,053)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: escore cognitivo global (ECG), taxa de filtração glomerular (TFG), patient health questionnaire-9 (PHQ-9), índice de massa corpórea (IMC), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), intervalo de confiança (IC), desvio padrão (DP).

*p < 0,10 foi considerado para seleção das variáveis uso no modelo de regressão logística binária multivariada

**Categorização conforme valores de ECG < 0 (122).

Com o objetivo de pesquisar possíveis associações entre os marcadores inflamatórios, as toxinas urêmicas e a taxa de filtração glomerular com os domínios

cognitivos foi realizada a regressão binária univariada e modelos de regressão binária multivariada considerando a categorização de acordo com ECG negativo estão dispostos na Tabela 6. Para a escolha das variáveis de ajuste dos modelos utilizados, considerou-se os resultados com $p < 0,100$ dispostos na Tabela 5. No modelo de regressão logística binária univariada não houve associação significativa entre o ECG negativo os resultados dos valores séricos de toxinas urêmicas (IS, pCS e AIA) e marcadores inflamatórios (CRP, TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-10), bem como modelo ajustado para idade, sexo e escolaridade. Para o modelo considerando idade, escolaridade, glicemia séria, pressão de pulso e presença de desordem do sono evidenciou-se o efeito significativo da toxina IS e uma tendência da influência da toxina pCS no ECG negativo (OR: 0,884; IC 95%: 0,789–1,002, $p=0,036$) (Tabela 6).

Tabela 6: Regressão logística binária para toxinas urêmicas, marcadores inflamatórios e taxa de filtração glomerular (CKD-EPI ajustada) em relação ao ECG < 0

Variável	Odds Ratio (IC 95%) ¹	p	Odds Ratio (IC 95%) ²	p	Odds Ratio (IC 95%) ²	p
CKD-EPI ajustada (ml/min/1,73 m ²)	0,992 (0,980-1,003)	0,151	0,996 (0,980-1,012)	0,583	1,004 (0,979-1,030)	0,757
IS (μ M)	1,009 (0,979-1,04)	0,561	0,988 (0,951-1,027)	0,548	0,884 (0,789-1,002)	0,036*
pCS (μ M)	1,000 (0,992-1,009)	0,997	0,994 (0,983-1,005)	0,252	0,978 (0,954-1,002)	0,077
AIA (μ M)	1,016 (0,936-1,102)	0,707	0,998 (0,906-1,100)	0,970	1,020 (0,848-1,227)	0,834
CRP (mg/dL)	1,011 (0,980-1,042)	0,491	0,996 (0,963-1,030)	0,996	0,977 (0,919-1,039)	0,457
TNF- α (pg/mL)	0,997 (0,985-1,009)	0,648	0,997 (0,982-1,011)	0,653	0,972 (0,934-1,012)	0,165
INF- γ (pg/mL)	1,000 (0,996-1,003)	0,871	1,001 (0,997-1,005)	0,779	0,988 (0,970-1,005)	0,174
IL-6 (pg/mL)	1,000 (0,999-1,000)	0,393	1,000 (0,999-1,001)	0,961	1,000 (0,999-1,001)	0,532
IL-10 (pg/mL)	0,997 (0,989-1,006)	0,528	0,996 (0,987-1,005)	0,346	0,998 (0,985-1,010)	0,741

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: Proteína C-reativa (CRP), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), indoxil sulfato (IS), *p*-cresil-sulfato (pCS), ácido indol-3-acético (AIA), intervalo de confiança (IC)

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

**Categorização conforme valores de ECG < 0 (122).

¹ Regressão logística binária univariada

² Regressão logística binária multivariada – variáveis de ajuste – idade, sexo e escolaridade.

³ Regressão logística binária multivariada – variáveis de ajuste – idade, escolaridade, glicemia, pressão de pulso e desordem do sono.

No modelo de regressão logística binária multivariada pelo método de *backward stepwise* (condicional), considerando todas as toxinas urêmicas e as citocinas pró-inflamatórias (TNF- α , INF- γ e IL-6) como variáveis independentes, associadas aos fatores

com associação com $p < 0,100$ na Tabela 5 (desordem do sono, hipotieroidismo, glicemia sérica em jejum, pressão de pulso, idade ≥ 65 anos, escolaridade < 4 anos de estudo, 4 a 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo), obteve-se o modelo disposto na Tabela 7. Neste modelo, fatores como desordem do sono, valores de glicemia sérica sanguínea em jejum, pressão de pulso e categorias de escolaridade (< 4 anos de estudo, 4 a 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo) influenciaram a associação entre as toxinas *p*-cresil sulfato e TNF- α no ECG negativo (OR: 0,971; IC 95%: 0,946–0,998, $p=0,032$ e OR: 0,958; IC 95%: 0,918–0,999, $p=0,046$, respectivamente). O mesmo modelo foi aplicado substituindo as citocinas pró-inflamatórias por CRP e IL-10 (citocina anti-inflamatória) e estas não resultaram em associações significativas.

Tabela 7: Modelo de Regressão Logística Binária Multivariada para variável de estudo ECG < 0 versus variáveis explicativas selecionadas***

Variável	Odds Ratio (IC 95%) ¹	p
pCS (μM)	0,971 (0,946-0,998)	0,032*
TNF- α (pg/mL)	0,958 (0,918-0,999)	0,046*
Desordem do sono	0,097 (0,005-1,765)	0,115
Glicemia em jejum (mg/dL)	1,069 (1,009-1,133)	0,023*
Pressão de pulso (mmHg)	1,128 (1,042-1,221)	0,003*
Categorias de escolaridade	0,068 (0,005-0,884)	0,036*

Significado das siglas: *p*-cresil-sulfato (pCS) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α)

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

**Categorização conforme valores de ECG < 0 (122).

***pCS, IS, AIA, TNF- α , INF- γ e IL-6, desordem do sono, hipotieroidismo, glicemia sérica em jejum, pressão de pulso, idade ≥ 65 anos, escolaridade < 4 anos de estudo, 4 a 8 anos de estudo e > 8 anos de estudo.

Método: *Backward stepwise* (condicional)

Da mesma maneira que foi construído o modelo para associação com o ECG negativo, foi realizada a regressão binária univariada de comorbidades, dados antropométricos, hábitos de vida e resultados de alguns exames tanto para associadas ao resultado do teste de PHQ-9, e os resultados destas regressões estão disponíveis nas Tabela 8. Nesta análise foi possível verificar associação entre o resultado de PHQ-9 > 9 e as seguintes variáveis: a idade ≥ 65 (OR: 0,220; IC 95%: 0,082–0,590; $p=0,003$); taxa de filtração glomerular > 60 mL/min/m² (OR: 3,216; IC 95%: 1,412–7,326; $p=0,005$); renda

familiar (OR: 1,000; IC 95%: 0,999–1,000; p=0,038); sexo feminino (OR: 4,091; IC 95%: 1,763–9,495; p = 0,001); HAS (OR: 0,355; IC 95%: 0,141-0894; p=0,028); circunferência abdominal (OR: 0,960; IC 95%: 0,928–0,003; p=0,019) e de pescoço (OR: 0,862; IC 95%: 0,786–0,943; p=0,001).

Tabela 8: Regressão logística binária univariada de fatores associados ao valor de PHQ-9 > 9 nos indivíduos avaliados na amostra

Variável	Categoria	N	PHQ-9 > 9 (%)	p*	Odds Ratio (IC 95%)
Idade (anos)	≥ 65	39	6	0,003*	0,220 (0,082-0,590)
	< 65	73	33		
TFG > 60 ml/min/1,73 m ²	Sim	38	20	0,005*	3,216 (1,412-7,326)
	Não	74	19		
Escolaridade (anos)	Média (DP)	7,7	8,2	0,351	1,046 (0,951-1,151)
Renda familiar (Reais)	Média (DP)	2649,00	2252,00	0,038*	1,000 (0,999-1,000)
Sexo	Feminino	56	28	0,001*	4,091 (1,763-9,495)
	Masculino	56	11		
Atividade física	Sim	43	13	0,422	0,717 (0,318-1,616)
	Não	69	26		
Desordem do sono	Sim	87	34	0,117	2,566 (0,791-8,328)
	Não	20	4		
Tabagismo	Sim	60	21	0,966	1,017 (0,466-2,218)
	Não	52	18		
Etilismo	Sim	43	15	0,991	1,004 (0,452-2,234)
	Não	69	24		
Diabetes	Sim	29	9	0,619	0,795 (0,332-1,966)
	Não	83	30		
HAS	Sim	88	26	0,028*	0,355 (0,141-0,894)
	Não	24	13		
Dislipidemia	Sim	49	16	0,527	0,766 (0,334-1,753)
	Não	49	19		
Doença cardiovascular	Sim	18	6	0,765	0,846 (0,284-2,525)
	Não	70	26		
Hipotireoidismo	Sim	27	7	0,175	0,507 (0,190-1,354)
	Não	71	29		
Circunferência abdominal (cm)	Média (DP)	98,79	94,96	0,019*	0,960 (0,928-0,993)
Circunferência de pescoço (cm)	Média (DP)	37,9	35,7	0,001*	0,862 (0,786-0,943)
Pressão de pulso (mmHg)	Média (DP)	54,9	56,1	0,638	1,005 (0,985-1,025)
Ureia (mg/dL)	Média (DP)	71,58	59,73	0,076*	0,987 (0,972-1,001)
HDL-colesterol (mg/dL)	Média (DP)	48,3	54,07	0,083*	1,109 (0,986-1,246)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: taxa de filtração glomerular (TFG), patient health questionnaire-9 (PHQ-9), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), intervalo de confiança (IC), desvio padrão (DP).

*p < 0,10 foi considerado para seleção das variáveis uso no modelo de regressão logística binária multivariada

Com o objetivo de pesquisar possíveis associações entre os marcadores inflamatórios, as toxinas urêmicas e a taxa de filtração glomerular com a presença de sintomas do transtorno depressivo foi realizada a regressão logística binária univariada e modelos de regressão binária multivariada considerando a categorização de acordo com o resultado do teste PHQ-9 superior a 9 (Tabela 9). Para a escolha das variáveis de ajuste dos modelos utilizados, considerou-se os resultados com $p < 0,100$ na Tabela 8. No modelo de regressão logística binária univariada não houve associação significativa entre o resultado de PHQ-9 superior a 9 e os resultados dos valores séricos de toxinas urêmicas (IS, pCS e AIA) e marcadores inflamatórios (CRP, TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-10). Houve associação negativa significativa entre a taxa de filtração glomerular (CKD-EPI) e a presença de transtorno depressivo (OR: 1,016; IC 95%: 1,004-1,028, $p=0,011$). Não houve associação entre as toxinas urêmicas e marcadores inflamatórios com a presença de transtorno depressivo pelo teste de PHQ-9 ajustados para outras covariáveis.

Tabela 9: Regressão logística binária para toxinas urêmicas, marcadores inflamatórios e taxa de filtração glomerular (CKD-EPI ajustada) em relação ao escore de PHQ9 > 9

Variável	Odds Ratio (IC 95%) ¹	p
CKD-EPI ajustada (ml/min/1,73 m ²)	1,016 (1,004-1,028)	0,011*
IS (μ M)	0,984 (0,951-1,017)	0,984
pCS (μ M)	0,997 (0,989-1,006)	0,997
AIA (μ M)	1,017 (0,937-1,103)	0,692
CRP (mg/dL)	1,005 (0,978-1,034)	0,709
TNF- α (pg/mL)	1,005 (0,993-1,018)	0,400
INF- γ (pg/mL)	1,000 (0,997-1,003)	0,938
IL-6 (pg/mL)	1,000 (0,999-1,000)	0,672
IL-10 (pg/mL)	0,995 (0,985-1,004)	0,277

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: proteína C-reativa (CRP), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), indoxil sulfato (IS), *p*-cresil-sulfato (pCS), ácido indol-3-acético (AIA), intervalo de confiança (IC)

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

¹ Regressão logística binária univariada

A partir do resultado obtido na regressão logística binária univariada para TFG > 60 mL/min/m² (OR: 3,216; IC 95%: 1,412–7,326; $p=0,005$), disposto na Tabela 8, foi proposta

uma análise da correlação linear não paramétrica entre o resultado do teste de PHQ-9 e 2 grupos categorizados conforme taxa de filtração glomerular (Grupo 1: CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m² e Grupo 2: CKD-EPI ≥ 60 ml/min/1,73 m²) e os resultados estão dispostos na Tabela 10. Nesta divisão de grupos, verifica-se a correlação entre toxinas urêmicas pCS e IS ($R^2=0,293$, $p=0,039$ e $R^2=0,335$, $p=0,017$, respectivamente) e no Grupo 2 correlação com a citocina pró-inflamatória TNF- α ($R^2=0,392$, $p=0,039$).

Tabela 10: Correlação entre escore de PHQ-9 e marcadores inflamatórios e toxinas urêmicas

Variáveis	Grupo 1 n = 74 CKD-EPI < 60 ml/min/1,73 m ²			Grupo 2 n = 38 CKD-EPI ≥ 60 ml/min/1,73 m ²		
	n	Coefficiente de correlação de Spearman	p	n	Coefficiente de correlação de Spearman	p
CRP (mg/dL)	51	0,067	0,639	31	0,284	0,122
TNF- α (pg/mL)	50	0,056	0,700	29	0,392	0,039*
INF- γ (pg/mL)	50	0,064	0,659	29	-0,029	0,882
IL-6 (pg/mL)	50	0,221	0,123	29	-0,154	0,435
IL-10 (pg/mL)	50	-0,52	0,722	29	-0,073	0,707
IS (μ M)	50	0,123	0,394	29	-0,096	0,621
pCS (μ M)	50	0,293	0,039*	29	-0,029	0,883
AIA (μ M)	50	0,335	0,017*	29	-0,037	0,848

Fonte: Elaborada pela Autora, 2022

Significado das siglas: proteína C-reativa (CRP), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), indoxil sulfato (IS), *p*-cresil-sulfato (pCS), ácido indol-3-acético (AIA).

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

8 DISCUSSÃO

O declínio cognitivo é uma complicação neurológica que pode estar associada à síndrome urêmica, condição presente em pacientes com DRC em diferentes estágios, sendo mais evidente em estágios finais da doença. Os mecanismos desta complicação são complexos e múltiplos, envolvendo o acúmulo de TU que resulta em neurotoxicidade, neuroinflamação e desequilíbrio de neurotransmissores cerebrais, entre outros (123). Apesar desta relação, neste estudo não foi evidenciada a associação direta entre os níveis séricos de TU e mediadores inflamatórios com o desempenho cognitivo dos pacientes. Quando ajustados e combinados com outros fatores presentes na população estudada, como presença de desordem do sono, glicemia em jejum aumentada, nível de escolaridade baixa e pressão de pulso alargada, a toxina pCS e o mediador inflamatório TNF- α influenciaram negativamente na chance de o indivíduo resultar em um pior desempenho cognitivo. Já em relação à presença de sintomas de transtorno depressivo, foi possível identificar que pacientes com maior TFG apresentaram maior resultado no teste de PHQ-9, sugerindo maior presença de sintomas deste transtorno em pacientes com menor dano renal. Em participantes com menor TFG, as toxinas pCS e AIA apresentaram correlação fracamente positiva com o resultado do teste PHQ-9 e naqueles com maior TFG houve correlação positiva significativa para a citocina TNF- α e o teste PHQ-9, sugerindo que outros fatores que provocam inflamação possam estar influenciando neste desfecho.

Em relação ao resultado da amostra total para os testes cognitivos, a mediana obtida para o MEEM foi 26 (5,8), resultado que pode atingir a pontuação máxima de 30 e que indica um desempenho não compatível com desordem cognitiva. Quando se trata da sensibilidade dos testes para caracterização da demência, uma alternativa ao uso do MEEM como teste de triagem cognitiva que pode ser aplicada seria o teste MoCA (Avaliação Cognitiva Montreal), que se mostrou uma ferramenta mais sensível na detecção de desordens cognitivas, uma vez

que acessa funções executivas e habilidade viso espaciais (124). Neste estudo optou-se por utilizar o MEEM tendo em vista o conjunto dos demais testes que avaliaram diferentes domínios que também foram aplicados, sendo o conjunto de resultados de todos os testes considerado para a avaliação cognitiva, resultando na variável ECG (122). Lee et al. (2018) também sinalizaram o MEEM como um instrumento relativamente insensível às condições associadas a disfunção cognitiva frontal-executiva e às formas mais leves de comprometimento cognitivo. Além disso, em seu estudo, não houve diferença significativa no escore obtido neste teste comparando uma população em hemodiálise e outra saudável em meia idade (125).

Em relação à idade dos participantes, a mediana de idade da amostra total foi de 58 (19,8) anos, e este fator pode contribuir para sensibilidade dos testes aplicados. Quando comparados os grupos estratificados de acordo com o resultado de ECG, foi possível observar que o grupo com pior desempenho cognitivo ($ECG < 0$) teve uma média de idade cerca de 10 (dez) anos maior. Quanto ao declínio cognitivo, é mais comum encontrá-lo em pacientes com idades mais avançadas e os testes para avaliação do desempenho cognitivo geralmente são validados em população mais idosa, como foi o caso da bateria de testes de avaliação neuropsicológica do CERAD traduzido para a língua portuguesa proposta por Bertolucci et al. (2001) (104). Estudos apontam que a idade mais avançada tem sido associada a alto risco de progressão do comprometimento cognitivo (126–129), sendo a função executiva afetada mais precocemente que a memória episódica e a capacidade global (74). Muito embora a idade possa ser considerada um viés para a avaliação do desempenho cognitivo, estudos com diferentes faixas etárias podem promover a identificação de quadros iniciais do comprometimento cognitivo. Alguns estudos sugerem pontos de corte em avaliações de desempenho cognitivo de 65 anos, mas algumas pesquisas utilizaram

população de meia idade ou até idades não padronizadas, como observado na revisão sobre a associação entre a DRC e DA proposta por Zhang (2020) (130).

Outro dado que corrobora com a literatura é a resultado de escolaridade menor para o grupo que apresentou desempenho cognitivo menor, medida pelo resultado de ECG negativo. Mas, além da educação, outro fator pode estar relacionado ao resultado dos testes cognitivos, que é a reserva cognitiva, construída pela combinação de experiências ao longo da vida e que pode atuar como um “amortecedor” contra o declínio cognitivo, melhorando os processos cerebrais, como a conectividade neural e, portanto, capacidade cognitiva (131).

Os resultados de nosso estudo indicam que não houve diferença entre os resultados de TMT-A e os grupos com ECG positivo e negativo, e este fato pode estar associado à média de idade da amostra pesquisada e nível de escolaridade, ou mesmo à ausência de alteração dos domínios avaliados neste teste. Quanto ao TMT-B, que exige uma capacidade executiva mais apurada, pois mescla números e letras, o grupo com ECG negativo teve uma mediana de tempo maior para execução do teste em comparação com o grupo com ECG positivo. Segundo Tombaugh (2004), o desempenho no TMT diminuiu com o aumento da idade e níveis mais baixos de educação, sendo a idade mais avançada com influência maior sobre o desempenho no teste (responsável por 34% e 38% da variância para as trilhas A e B) quando comparada com a educação (responsável por 3% e 6% da variância para as trilhas A e B) (132). Mota et al. (2008) compararam os testes de triagem cognitiva TMT e MEEM em uma população de idosos brasileira e demonstraram que o primeiro teste é mais adequado para detectar o comprometimento cognitivo em idosos que o segundo (101).

Na comparação dos grupos de acordo com ECG positivo e negativo, não houve diferença na mediana dos resultados de TFG, demonstrando não haver relação entre os resultados dos testes que mediram o desempenho cognitivo e a função renal. A amostra foi constituída por pacientes nos diferentes estágios da DRC e 37% destes indivíduos se

enquadravam no estadió G3, classificação que leva em consideração a TFG (7). Este valor refere-se a perda da função renal em fase inicial, e neste sentido, um estudo conduzido por Småbrekke et al. (2019) não encontrou evidências de associação entre comprometimentos de baixo grau nos rins com o cérebro na população geral de meia-idade (133).

Outro dado que poderia contribuir com o resultado seria relativo ao valor de microalbuminúria, que teve uma mediana de concentração aumentada para toda amostra de 353 (137,8) mg/g. Este valor aumentado pode estar relacionado a lesões endoteliais e problemas cardiovasculares (134), que podem ser primários ou secundários à função renal, corroborando no fato de que múltiplos fatores podem estar relacionados ao desempenho cognitivo na amostra.

A maioria dos estudos definiu DRC apenas com base na taxa filtração glomerular, mas também há análise da associação entre albuminúria e cognição, como no estudo de Barzilay et al. (2008), que identificou que o valor da albuminúria basal está associado com probabilidade de declínio cognitivo (135) e Kurella Tamura et al. (2011) concluíram que a este marcador está associado ao declínio cognitivo apenas nos indivíduos com TFG acima de 60 ml/min/1,73m² (136).

Ainda tratando dos grupos categorizados de acordo com o ECG (positivo e negativo), não houve diferença significativa entre os resultados de dosagem de toxinas urêmicas (IS, pCS e AIA) e marcadores inflamatório (CRP, TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-10). No modelo de regressão logística binária univariada, bem como no modelo ajustado para idade, sexo e escolaridade também não foi possível evidenciar a influência dos resultados da dosagem destes compostos de maneira isolada no desempenho cognitivo do grupo com ECG negativo. Quando ajustado para idade aumentada, menor nível de escolaridade, níveis glicêmicos mais elevados, pressão de pulso alargada e presença de desordem do sono, observou-se influência negativa da toxina IS na piora do desempenho cognitivo, o que leva a uma interpretação de

que múltiplos fatores podem ser responsáveis pela ação no aspecto cognitivo da população estudada. Em modelo de regressão logística binária, associando-se toxinas urêmicas e marcadores inflamatórios, dividindo-os em marcadores pró-inflamatórios (IL-10, TNF- α e INF- γ), marcador anti-inflamatório (IL-10) e CRP, pode-se observar a existência de interferência da toxina urêmica pCS e o marcador pró-inflamatório TNF- α , juntamente com as variáveis de ajuste glicemia em jejum, pressão de pulso, e categorias de escolaridade (até 4 anos, 4-8 anos e maior que 8 anos). Neste modelo, a ação da toxina urêmica e o marcador inflamatório demonstram uma influência negativa no declínio cognitivo, favorecendo a hipótese de que, na população estudada, um conjunto de fatores que pode estar associado ao pior desempenho cognitivo. Contribuindo para esta justificativa, por se tratar de uma amostra de indivíduos não enquadrados em estágio final da DRC, o estado inflamatório e os níveis séricos de TU ainda não estariam provocando os efeitos fisiopatológicos que contribuem para o declínio cognitivo.

Algumas explicações fisiopatológicas já foram propostas, dentre elas, a de que toxinas urêmicas podem se acumular nos tecidos e na circulação, podendo provocar alterações vasculares, que podem evoluir para doença cardiovascular e demência em pacientes com DRC (46,137). Yeh et al. (2016) verificaram que um nível sérico mais alto de IS foi associado a uma função executiva ruim na fase inicial da DRC e o nível sérico de pCS não foi associado à função cognitiva, sugerindo, em sua discussão, que pCS pode não ultrapassar a barreira hematoencefálica, diferentemente de IS (26).

Existe uma correlação entre toxinas urêmicas e o sistema imunológico, sendo um grande número de toxinas urêmicas com efeitos prejudiciais sobre as células imunes foram identificadas (138). Kurella Tamura et al. (2017) verificaram que, níveis mais elevados de CRP, fibrinogênio e IL-1 β foram associados a um maior risco de comprometimento da atenção e níveis mais altos de TNF- α foram associados a um menor risco de função executiva

(19). Mediadores inflamatórios do líquido cefalorraquidiano e do sangue, principalmente citocinas e quimiocinas, podem ser utilizados como biomarcadores para o diagnóstico precoce da DA. Entre as citocinas que podem fazer a mediação entre a resposta imune no cérebro de pacientes com esta doença, estão as interleucinas (IL-1, IL-4, IL-6, IL-10), o INF- γ e, principalmente, TNF- α (139).

Ao se estratificar os domínios cognitivos em função executiva e de memória, diferentemente foi encontrado nesta pesquisa, Mooijaart et al. (2013) verificaram que a maior concentração de IL-6 foi associada com pior função cognitiva executiva, independente do estado da doença cardiovascular e fatores de risco e nenhuma associação foi encontrada entre a concentração de IL-6 e a função de memória (80). Outro marcador também estudado foi o CRP para analisar a sua relação com o comprometimento cognitivo e a presença de lesões cerebrais, sendo que níveis séricos de CRP foram associados com risco aumentado de comprometimento cognitivo em idosos e não foi mediado pela presença de leucoaraiose (79).

Nos resultados de regressão logística binária univariada notou-se a ação de algumas variáveis no desempenho cognitivo dos indivíduos, dentre elas o hipotireoidismo, a pressão de pulso e a glicemia em jejum. Tratando de cada um destes fatores separadamente, o hipotireoidismo subclínico pode estar associado a um risco aumentado de insuficiência cardíaca, eventos de doença arterial coronariana e mortalidade por doença coronariana e pacientes de meia-idade com esta condição podem apresentar comprometimento cognitivo e sintomas inespecíficos, sugerindo a associação entre fatores somáticos, neurológicos, psiquiátricos, sociais e ambientais, indicando que pode existir uma relação complexa entre hipotireoidismo e cognição (140,141).

Quando se trata da relação entre a cognição e glicemia, existem alguns mecanismos já estudados que envolvem a liberação de substâncias que interferem no funcionamento cerebral. A variabilidade glicêmica impulsiona significativamente o aumento estresse,

levando a neuroinflamação e disfunção cognitiva (142), e controles glicêmicos podem melhorar alguns domínios da função cognitiva, como atenção e funções executivas, em indivíduos com demência relacionada à diabetes (143).

Quanto à pressão arterial, não houve diferença significativa entre os valores de mediana da pressão arterial sistólica e diastólica quando comparados os grupos com ECG positivo e ECG negativo. Já, quando foi comparada a pressão de pulso, indivíduos com ECG negativo apresentaram maior amplitude (maior alargamento), sugerindo que efeitos cardiovasculares possam ter relação com o desempenho cognitivo. A pressão de pulso é a diferença entre a pressão arterial sistólica e diastólica, indicando o enrijecimento das grandes artérias e está associada a vários fatores de risco cardiovasculares (144). Valores elevados deste pressão pode provocar danos vasculares e também causar disfunção da barreira hematoencefálica e conseqüentemente alterações neurológicas, que contribuem para o declínio cognitivo e o desenvolvimento de demência com a idade, provocado pelo estresse oxidativo, neuroinflamação, deposição de proteína β -amiloide e disfunção neural (145).

Este estudo encontrou associação entre presença de sintomas de transtorno depressivo e maiores taxas de filtração glomerular, ou seja, em situações de menor comprometimento renal. Diferentemente deste estudo, Levis et al. (2019) apontam que há maior prevalência de depressão e ansiedade em pacientes renais crônicos. Os níveis de quadro depressivo foram maiores em pacientes em diálise peritoneal, enquanto os hemodialíticos apresentaram maior grau de ansiedade (146).

Ainda tratando da presença de sintomas do transtorno depressivo, diferentemente dos grupos avaliados pelo desempenho cognitivo, nos grupos categorizados conforme resultado no teste de PHQ-9, aqueles indivíduos que obtiveram resultados superiores a nove, ou seja, já com a presença de sintomas de transtorno depressivo (113), apresentavam menor idade em comparação ao grupo com resultado inferior a nove. Outros estudos já apontaram que a

idade mais jovem pode ser um fator relacionado à depressão na população geral, como um estudo que examinou o impacto da pandemia de COVID-19 no sofrimento psicológico identificou fatores que podem exacerbar o declínio da saúde mental e, dentre eles, a idade mais jovem (147). Estes autores concluíram que diferenças baseadas na idade revelaram que os grupos etários mais jovens eram mais vulneráveis ao estresse, depressão e sintomas de ansiedade, sugerindo a implantação de intervenções específicas para os fatores modificáveis que mediam o sofrimento psicológico para esta população. Outros estudos apontaram a relação da idade mais jovem com o transtorno depressivo em outras comorbidades, como o câncer (148) e doenças cardiovasculares (149), por exemplo.

Além da idade, indivíduos do sexo feminino foram mais frequentes no grupo de pacientes com resultado de PHQ-9 > 9. O efeito do sexo nas taxas de incidência de depressão em pacientes com doença renal não está totalmente claro. Na população em geral, acredita-se que as mulheres tenham maior taxas de depressão (150). Além da idade mais jovem e sexo feminino, estudos apontam que outros fatores de risco demográficos e clínicos também podem ter relação com o transtorno depressivo, como raça preta, etnia hispânica, menor nível educacional, desemprego, menor renda familiar, dieta, adiposidade, estresse, desregulação de sono, tabagismo, hipertensão e diabetes (94,96,151).

Considerando os resultados acima mencionados de que indivíduos do sexo feminino eram mais frequentes no grupo de participantes com maior presença de transtorno depressivo e de que a mediana de idade dos participantes foi 53 (14) anos, pode-se direcionar para uma discussão relacionada aos efeitos do climatério na manifestação destes sintomas, muito embora ainda não exista um consenso sobre a depressão e o sistema endócrino e neuroendócrino (152). Outro dado importante que merece ser destacado foram os níveis aumentados de microalbuminúria na amostra total, bem como nos indivíduos com resultado de PHQ > 9, variável relacionada ao risco de doenças cardiovasculares (134), indicando que

a maior frequência de participantes com depressão possa estar relacionada ao fator cardiovascular que propriamente ao fator renal.

Há evidências convergentes de que o sistema imunológico está desregulado em alguns indivíduos deprimidos, no entanto, a inflamação como um papel causal na etiologia da depressão ou os biomarcadores inflamatórios elevados relacionados a comportamentos depressivos são questões que não são completamente compreendidas (94), sendo um dos mecanismos propostos é o da redução da produção de serotonina (95). De fato, esta pesquisa evidenciou a correlação positiva entre TNF- α e resultado de PHQ-9 nos pacientes com maior TFG, muito embora outros fatores possam estar contribuindo para o estado inflamatório que não a condição da DRC.

Nossa pesquisa não encontrou relação entre os resultados nos testes de triagem cognitiva com a presença ou ausência de sintomas de transtorno depressivo. Diferentemente deste resultado, um estudo caso-controle verificou que, pacientes com TDM apresentaram comprometimento cognitivo em alguns subdomínio, mas não nos domínios de memória operacional comparado ao grupo controle, composto de indivíduos sem TDM, assim como, os níveis de IL-6, IL-1 β e hipocretina-1 em pacientes com TDM foram superiores (99).

9 CONCLUSÃO

Este estudo não evidenciou diferença nos níveis de marcadores inflamatórios e TU no desempenho cognitivo dos pacientes, sugerindo que estas substâncias não sejam as principais responsáveis pelo declínio cognitivo em pacientes em estágios menos avançados da DRC.

Diferentemente de muitos estudos que avaliaram a relação entre DRC e o desempenho cognitivo, não houve associação direta entre a taxa de filtração glomerular e níveis de toxinas urêmicas (IS, pCS e AIA) e marcadores inflamatórios (CRP, TNF- α , INF- γ , IL-6 e IL-10).

Houve influência de pCS e TNF- α no desempenho cognitivo quando ajustada para as variáveis: desordem do sono, glicemia em jejum, pressão de pulso e escolaridade.

Quanto à presença de sinais de transtorno depressivo, indivíduos com indicativo de presença de transtorno depressivo apresentaram maior taxa de filtração glomerular, com associação entre o resultado de PHQ-9 e TNF- α . Nos indivíduos com menor TGF houve associação do resultado de PHQ-9 e as toxinas urêmicas pCS e AIA. O resultado do teste de PHQ-9 sofre influência de outros fatores que não somente o comprometimento renal, como idade mais jovem, sexo feminino e renda familiar.

Neste estudo não houve relação direta entre desempenho cognitivo e presença de sintomas de transtorno depressivo maior. Outros fatores parecem ter mais influência na cognição e depressão em pacientes com doença renal crônica, como hábitos de vida e outras comorbidades, que apresentam impacto maior que mediadores inflamatórios e toxinas urêmicas.

Estudos cognitivos abordam, muitas vezes, indivíduos com idade avançada e em estágios avançados de doenças crônicas. Várias pesquisas relacionam toxinas urêmicas e marcadores inflamatórios em diversas doenças crônicas, dentre elas a DRC, analisando a

função destes resultados a vários desfechos já relatados na doença, como o transtorno depressivo e o declínio cognitivo. Estes estudos, muitas vezes, levam em consideração estágios mais avançados da doença e/ou com amostras com idade mais avançada, em que estes desfechos são mais evidentes.

E, por fim, há a necessidade de pesquisas com grupos mais jovens e em diferentes estágios de doenças crônicas, como a DRC, para identificar características que possam ser revertidas antes de culminar em um declínio cognitivo moderado, ou mesmo, em demência e também aspectos que podem levar ao transtorno depressivo maior visando a proposta de ações de prevenção destes desfechos.

10 CONSIDERAÇÕES FINAIS, PERSPECTIVAS E CONTRIBUIÇÃO ORIGINAL PARA A CIÊNCIA

Este estudo, iniciado no final de 2017, contou com algumas alterações do planejamento previsto. A principal alteração se deu em função da pandemia de COVID-19, em que os atendimentos no ambulatório foram suspensos por um período e no retorno, visando a segurança dos avaliadores e dos pacientes, optou-se por sua finalização, dado o tempo necessário para a defesa da tese. Também houve a escolha pela interrupção da pesquisa visto que o isolamento imposto neste período poderia interferir no resultado das pesquisas realizadas, principalmente no teste PHQ-9. Outro aspecto relacionado à pandemia foi a realização das dosagens de toxinas urêmicas, que aconteceu em laboratório parceiro e que retornou às atividades em meados de 2021.

Além das alterações citadas, algumas limitações neste estudo foram identificadas:

1. Não foi realizado cálculo amostral, tendo em vista que a programação para sua realização coincidiu com o início da pandemia de COVID-19. Neste sentido, comparando com outros estudos, o tamanho da amostra, que é relativamente pequeno, pode reduzir o poder estatístico para aumentar o erro tipo II, o de não rejeitar uma hipótese no caso de uma desta ser falsa, portanto, estudos com amostra maior podem apontar fatores que podem influenciar na cognição e depressão da população estudada e auxiliar na busca de meios de prevenção destes desfechos.

2. Os pacientes atendidos na amostra são pacientes atendidos pelo Sistema Único de Saúde (SUS), que remetem a algumas características de condições e hábitos de vida comuns. Estudos com pacientes de diferentes centros podem indicar características mais amplas, que podem contribuir nos achados de fatores relacionados à cognição e depressão não identificados neste estudo.

3. Foram utilizados testes de triagem para a os desfechos de desempenho cognitivo e presença de sintomas de transtorno depressivo. Estes desfechos poderiam ser confirmados com por outros exames, como pesquisa de marcadores específicos para demência e também exames de imagens cerebrais. Para o desfecho relacionado ao transtorno depressivo, o diagnóstico de um especialista poderia contribuir para confirmação da presença de transtorno depressivo maior.

4. Uma associação causal não pôde ser confirmada neste estudo transversal, e mais estudos longitudinais devem ser realizado para esclarecer a questão.

5. Utilização do mini-exame do estado mental como teste que analisa a cognição, que é menos sensível que o teste MoCA na detecção do distúrbio cognitivo leve.

REFERÊNCIAS

1. Chatterji S, Byles J, Cutler D, Seeman T, Verdes E. Health, functioning and disability in older adults – current status and future implications. *Lancet*. 2015;385(9967):563–75.
2. World Health Organization [Internet]. Ageing. [citado 15 de abril de 2021]. Available at: https://www.who.int/health-topics/ageing#tab=tab_1
3. United Nations Department Of Economic and Social Affairs. World Population Ageing 2020 Highlights. Vol. 40, *Choice Reviews Online*. 2020. 40-1307-40–1307 p.
4. Enes CC, Nucci LB. Gender and schooling inequalities in risk and protective factors for chronic diseases among Brazilian adults. *J Public Health (Oxf)*. 2018;40(3):e211–8.
5. Kirsztajn GM, Salgado Filho N, Draibe SA, Pádua Netto MV De, Thomé FS, Souza E, et al. Fast Reading of the KDIGO 2012: Guidelines for evaluation and management of chronic kidney disease in clinical practice. *J Bras Nefrol*. 2014;36(1):63–73.
6. Crews DC, Bello AK, Saadi G. 2019 World Kidney Day Editorial - burden, access, and disparities in kidney disease. *J Bras Nefrol Órgão Of Soc Bras e Latino-Americana Nefrol*. 2019;41(1):1–9.
7. Levin A, Stevens PE, Bilous RW, Coresh J, De Francisco ALM, De Jong PE, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) CKD work group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Vol. 3, *Kidney International Supplements*. 2013. p. 1–150.
8. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, Mohs RC, Mirra SS, Davis PC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer’s Disease (CERAD): The first twenty years. *Alzheimer’s Dement*. março de 2008;4(2):96–109.
9. Tamura MK, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: Diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int*. 2011;79(1):14–22.
10. da Matta SM, Janaina Matos M, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Silva AC. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *J Bras Nefrol*. 2014;36(2):241–5.
11. Schneider SM, Malecki AK, Müller K, Schönfeld R, Girndt M, Mohr P, et al. Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: A prospective clinical study. *Nephrol Dial Transplant*. 2015;30(9):1551–9.
12. Bugnicourt J-M, Godefroy O, Chillon J-M, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive Disorders and Dementia in CKD: The Neglected Kidney-Brain Axis. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(3):353–63.
13. Elias M, Dore G, Davey A. Kidney Disease and Cognitive Function. *Contrib Nephrol*. 2013;179:42–57.
14. Murray A, Barzilay J, Lovato J, Williamson J, Miller M, Marcovina S, et al. Biomarkers of renal function and cognitive impairment in patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(8):1827–32.

15. Schneider SM, Kielstein JT, Braverman J, Novak M. Cognitive Function in Patients With Chronic Kidney Disease: Challenges in Neuropsychological Assessments. *Semin Nephrol.* 2015;35(4):304–10.
16. American Psychiatric Association. *DSM-V: Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais.* Artmed, organizador. Porto Alegre: Artmed; 2014.
17. Lee RSC, Hermens DF, Porter MA, Redoblado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode Major Depressive Disorder. *J Affect Disord.* 2012;140(2):113–24.
18. Taraz M, Taraz S, Dashti-Khavidaki S. Association between depression and inflammatory/anti-inflammatory cytokines in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: A review of literature. *Hemodial Int.* 2015;19(1):11–22.
19. Kurella Tamura M, Tam K, Vittinghoff E, Raj D, Sozio SM, Rosas SE, et al. Inflammatory Markers and Risk for Cognitive Decline in Chronic Kidney Disease: The CRIC Study. *Kidney Int Reports.* 2017;2(2):192–200.
20. Brodski J, Rossell SL, Castle DJ, Tan EJ. A systematic review of cognitive impairments associated with kidney failure in adults before natural age-related changes. *J Int Neuropsychol Soc.* 2019;25(1):101–14.
21. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 2018;13:757–72.
22. Wang H, Liu T, Cai YY, Jiang H, Liu HX, Lin C. Kidney Function and Cognitive Impairment in People Aged 80 Years and over with Untreated Hypertension: A Cross-Sectional Survey. *Kidney Blood Press Res.* 2016;41(1).
23. Barreto F, Stinghen A, de Oliveira R, Franco A, Moreno A, Barreto D, et al. The quest for a better understanding of chronic kidney disease complications: an update on uremic toxins. *J Bras Nefrol.* 2014;36(2):221–35.
24. Da Cunha RS, Santos AF, Barreto FC, Stinghen AEM. How do uremic toxins affect the endothelium? *Toxins (Basel).* 2020;12(6):1–24.
25. Cheng TH, Ma MC, Liao MT, Zheng CM, Lu KC, Liao CH, et al. Indoxyl Sulfate, a Tubular Toxin, Contributes to the Development of Chronic Kidney Disease. *Toxins (Basel).* 2020;12(11):1–15.
26. Yeh YC, Huang MF, Liang SS, Hwang SJ, Tsai JC, Liu TL, et al. Indoxyl sulfate, not p-cresyl sulfate, is associated with cognitive impairment in early-stage chronic kidney disease. *Neurotoxicology.* 2016;53:148–52.
27. Jadoul M, Martin P. KDIGO 2018 Prevention, evaluation and treatment of Hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2018;8(3):97.
28. McManus MS, Wynter-Minott S. Guidelines for Chronic Kidney Disease: Defining, Staging, and Managing in Primary Care. *J Nurse Pract.* 2017;13(6):400–10.
29. Chawla LS, Eggers PW, Star RA, Kimmel PL. Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *N Engl J Med.* 2014;371(1):58–66.
30. Levey A, Atkins R, Coresh J, Cohen E, Collins A, Eckardt K-U, et al. Chronic kidney disease as a global public health problem: Approaches and initiatives – a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes. *Kidney Int.*

- 2007;72(3):247–59.
31. Chaiben VB de O, Silveira TB da, Guedes MH, Fernandes JP de A, Ferreira JHF, Beltrão J, et al. Cognition and renal function: findings from a Brazilian population. *J Bras Nefrol.* 2019;41(2):200–7.
 32. Mihai S, Codrici E, Popescu ID, Enciu A-M, Albuлесcu L, Necula LG, et al. Inflammation-Related Mechanisms in Chronic Kidney Disease Prediction, Progression, and Outcome. *J Immunol Res.* 2018;2018:1–16.
 33. 12/3: Dia Mundial do Rim [Internet]. [citado 9 de março de 2021]. Available at: <http://bvsms.saude.gov.br/ultimas-noticias/3138-12-3-dia-mundial-do-rim>
 34. Carney EF. The impact of chronic kidney disease on global health. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16:251.
 35. Masson P, Webster AC, Hong M, Turner R, Lindley RI, Craig JC. Chronic kidney disease and the risk of stroke: A systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant.* 2015;30(7):1162–9.
 36. Ene-Iordache B, Perico N, Bikbov B, Carminati S, Remuzzi A, Perna A, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk in six regions of the world (ISN-KDDC): A cross-sectional study. *Lancet Glob Heal.* 2016;4(5):e307-e319.
 37. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, Hirst JA, O’Callaghan CA, Lasserson DS, et al. Global prevalence of chronic kidney disease - A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2016;11(7).
 38. Perkovic V, Agarwal R, Fioretto P, Hemmelgarn BR, Levin A, Thomas MC, et al. Management of patients with diabetes and CKD: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;90(6):1175–83.
 39. Low SKM, Sum CF, Yeoh LY, Tavintharan S, Ng XW, Lee SBM, et al. Prevalence of chronic kidney disease in adults with type 2 diabetes mellitus. *Ann Acad Med Singapore.* 2015;44(5).
 40. Persson F, Rossing P. Diagnosis of diabetic kidney disease: state of the art and future perspective. *Kidney Int Suppl.* 2018;8(1):2–7.
 41. Miglinas M, Cesniene U, Janusaite MM, Vinikovas A. Cerebrovascular Disease and Cognition in Chronic Kidney Disease Patients. *Front Cardiovasc Med.* 2020;7:1–13.
 42. Luyckx VA, Tuttle KR, Garcia-Garcia G, Gharbi MB, Heerspink HJL, Johnson DW, et al. Reducing major risk factors for chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2017;7(2):71–87.
 43. Lopez-Vargas PA, Tong A, Howell M, Phoon RKS, Chadban SJ, Shen Y, et al. Patient awareness and beliefs about the risk factors and comorbidities associated with chronic kidney disease : A mixed-methods study. *Nephrology.* 2017;22(5):374–81.
 44. Jha V, Arici M, Collins AJ, Garcia-Garcia G, Hemmelgarn BR, Jafar TH, et al. Understanding kidney care needs and implementation strategies in low- and middle-income countries: conclusions from a “Kidney Disease: Improving Global Outcomes” (KDIGO) Controversies Conference. *Kidney Int.* 2016;90(6):1164–74.
 45. Vanholder R, De Smet R, Glorieux G, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, et al.

- Review on uremic toxins: Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int.* 2003;63(5):1934–43.
46. Falconi CA, Junho CV da C, Fogaça-Ruiz F, Vernier ICS, da Cunha RS, Stinghen AEM, et al. Uremic Toxins: An Alarming Danger Concerning the Cardiovascular System. Vol. 12, *Frontiers in Physiology*. 2021. p. 686249.
 47. Richet G. Early history of uremia. *Kidney Int.* 1988;33(5):1013–5.
 48. Dolenga CJR. Determinação de Toxinas Urêmicas em Amostras Biológicas por Cromatografia Líquida de Alto Desempenho (HPLC). Universidade Federal do Paraná.; 2016.
 49. Vanholder R, Pletinck A, Schepers E, Glorieux G. Biochemical and clinical impact of organic uremic retention solutes: A comprehensive update. *Toxins (Basel)*. 2018;10(1):1–57.
 50. Vanholder R, De Smet R. Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(8):1815–23.
 51. Magnani S, Atti M. Uremic Toxins and Blood Purification: A Review of Current Evidence and Future Perspectives. *Toxins (Basel)*. 2021;13(4):246.
 52. Barreto FC, Barreto D V, Liabeuf S, Meert N, Glorieux G, Temmar M, et al. Serum Indoxyl Sulfate Is Associated with Vascular Disease and Mortality in Chronic Kidney Disease Patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1551–8.
 53. Rosner MH, Reis T, Husain-Syed F, Vanholder R, Hutchison C, Stenvinkel P, et al. Classification of Uremic Toxins and Their Role in Kidney Failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2021;16(12).
 54. Lano G, Burtey S, Marion Sallée. Indoxyl Sulfate, a Uremic Endotheliotoxin. *Toxins (Basel)*. 2020;12(229):1–14.
 55. Franco A, Starosta RT, Roriz-Cruz M. The specific impact of uremic toxins upon cognitive domains: a review. *Brazilian J Nephrol.* 2019;41(1):103–11.
 56. Ciceri P, Cozzolino M. Expanded haemodialysis as a current strategy to remove uremic toxins. *Toxins (Basel)*. 2021;13(6):1–14.
 57. Ravid JD, Kamel MH, Chitalia VC. Uraemic solutes as therapeutic targets in CKD-associated cardiovascular disease. *Nat Rev Nephrol.* 2021;17(6):402–16.
 58. Vanholder R, Nigam SK. What If Not All Metabolites from the Uremic Toxin Generating Pathways Are Toxic? A Hypothesis. *Toxins (Basel)*. 2022;14(221):1–25.
 59. Donna, Hansel, Dintzis Renee Z. *Fundamentos de Rubin - Patologia*. Rio de Janeiro: Guanabara-Koogan; 2007. 900 p.
 60. Murphy K, Travers P, Walport M. *Imunobiologia de Janeway*. 7^o ed. *Imunobiologia de Janeway*. Port: Artmed; 2010. 889 p.
 61. Ashley NT, Weil ZM, Nelson RJ. Inflammation : Mechanisms, Costs, and Natural Variation. *Annu Rev Ecol Evol Syst.* 2012;43(385):406.
 62. Rosner MH, Lew SQ, Conway P, Ehrlich J, Jarrin R, Patel UD, et al. Perspectives from the kidney health initiative on advancing technologies to facilitate remote

- monitoring of patient self-care in RRT. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017;12(11):1900–9.
63. Andrade-Oliveira V, Foresto-Neto O, Watanabe IKM, Zatz R, Câmara NOS. Inflammation in renal diseases: New and old players. *Front Pharmacol*. 2019;10:1–19.
 64. Rosa L. Marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo em pacientes com doença renal crônica e anemia. Universidade do extremo Sul Catarinense - UNESC; 2011.
 65. Akchurin, M. and FK. Update on Inflammation in Chronic Kidney Disease. *Blood Purif*. 2015;30(1–3):84–92.
 66. Tonelli M, Sacks F, Pfeffer M, Jhangri GS, Curhan G. Biomarkers of inflammation and progression of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(1):237–45.
 67. Cobo G, Lindholm B, Stenvinkel P. Chronic inflammation in end-stage renal disease and dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33:35–40.
 68. Martins AF. Avaliação de marcadores de inflamação em pacientes com lesão renal aguda em unidade de terapia intensiva. Universidade de São Paulo; 2008.
 69. Fassett RG, Venuthurupalli SK, Gobe GC, Coombes JS, Cooper MA, Hoy WE. Biomarkers in chronic kidney disease: A review. *Kidney Int*. 2011;80(8):806–21.
 70. Shankar A, Sun L, Klein BEK, Lee KE, Muntner P, Nieto FJ, et al. Markers of inflammation predict the long-term risk of developing chronic kidney disease: A population-based cohort study. *Kidney Int*. 2011;80(11):1231–8.
 71. Gupta J, Mitra N, Kanetsky PA, Devaney J, Wing MR, Reilly M, et al. Association between albuminuria, kidney function, and inflammatory biomarker profile in CKD in CRIC. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(12):1938–46.
 72. Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol*. 2015;11(12):707–19.
 73. Viggiano D, Wagner CA, Martino G, Nedergaard M, Zoccali C, Unwin R, et al. Mechanisms of cognitive dysfunction in CKD. *Nat Rev Nephrol*. 2020;16(8):452–69.
 74. Zammit AR, Katz MJ, Bitzer M, Lipton RB. Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults with Chronic Kidney Disease: A Review. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2016;30(4):357–66.
 75. Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016;31(10):1606–14.
 76. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, Decarli C, Greenberg SM, Iadecola C, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2011;42(9):2672–713.
 77. Miwa K, Tanaka M, Okazaki S, Furukado S, Yagita Y, Sakaguchi M, et al. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. *Neurology*. 2014;82(12).
 78. Debette S. Vascular risk factors and cognitive disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2013;169(10):757–64.

79. Rizzi L, Marques FC, Rosset I, Moriguchi EH, Picon PD, Chaves MLF, et al. C-reactive protein and cognition are unrelated to leukoaraiosis. *Sci World J.* 2014;2014.
80. Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S, Lucke J, Stott DJ, Ford I, et al. Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: The PROSPER study. *J Intern Med.* 2013;274(1):77–85.
81. Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: A bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:430.
82. Jordanova V, Stewart R, Davies E, Sherwood R, Prince M. Markers of inflammation and cognitive decline in an African-Caribbean population. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2007;22:966–73.
83. van Loon IN, Wouters TR, Boereboom FTJ, Bots ML, Verhaar MC, Hamaker ME. The relevance of geriatric impairments in patients starting dialysis: A systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2016;11(7).
84. Lee JG, Park MK, Kim YH, Kim YW, Jin K, Park SW, et al. The correlations among depressive symptoms, cognitive performance and serum BDNF levels in the patients with chronic kidney disease. *Psychiatry Investig.* 2018;15(2):186–92.
85. Rosenblat JD, Cha DS, Mansur RB, McIntyre RS. Inflamed moods: A review of the interactions between inflammation and mood disorders. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2014;53:23–34.
86. Krogh J, Benros ME, Jørgensen MB, Vesterager L, Elfving B, Nordentoft M. The association between depressive symptoms, cognitive function, and inflammation in major depression. *Brain Behav Immun.* 2014;35:70–6.
87. Dantzer R, O'Connor JC, Lawson MA, Kelley KW. Inflammation-associated depression: From serotonin to kynurenine. *Psychoneuroendocrinology.* 2011;36(3):426–36.
88. Jeon SW, Kim YK. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *J Neuroimmunol.* 2017;313:92–8.
89. Malik S, Singh R, Arora G, Dangol A, Goyal S. Biomarkers of Major Depressive Disorder: Knowing is Half the Battle. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2021;19(1):12–25.
90. Dhillon S, Videla-Nash G, Foussias G, Segal Z V., Zakzanis KK. On the nature of objective and perceived cognitive impairments in depressive symptoms and real-world functioning in young adults. *Psychiatry Res.* 2020;287:112932.
91. Wyld MLR, Lee CMY, Zhuo X, White S, Shaw JE, Morton RL, et al. Cost to government and society of chronic kidney disease stage 1-5: A national cohort study. *Intern Med J.* 2015;45(7):741–7.
92. Senanayake S, Gunawardena N, Palihawadana P, Suraweera C, Karunarathna R, Kumara P. Depression and psychological distress in patients with chronic renal failure: Prevalence and associated factors in a rural district in Sri Lanka. *J Psychosom Res.* 2018;112:25–31.
93. Shirazian S, Grant CD, Aina O, Mattana J, Khorassani F. Depression in Chronic

- Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Similarities and Differences in Diagnosis, Epidemiology, and Management. *Kidney Int Reports*. 2017;2(1).
94. Mac Giollabhui N. Inflammation and depression: Research designs to better understand the mechanistic relationships between depression, inflammation, cognitive dysfunction, and their shared risk factors. *Brain, Behav Immun - Heal*. 2021;15:100278.
 95. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9(1):46–56.
 96. Miller AH, Raison CL. The role of inflammation in depression: from evolutionary imperative to modern treatment target. *Nat Rev Immunol*. 2016;16(1):22–34.
 97. Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and Its Discontents: The Role of Cytokines in the Pathophysiology of Major Depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732–41.
 98. Solmi M, Suresh Sharma M, Osimo EF, Fornaro M, Bortolato B, Croatto G, et al. Peripheral levels of C-reactive protein, tumor necrosis factor- α , interleukin-6, and interleukin-1 β across the mood spectrum in bipolar disorder: A meta-analysis of mean differences and variability. *Brain Behav Immun*. 2021;97:193–203.
 99. Jin K, Lu J, Yu Z, Shen Z, Li H, Mou T, et al. Linking peripheral IL-6, IL-1 β and hypocretin-1 with cognitive impairment from major depression. *J Affect Disord*. 2020;277:204–11.
 100. Osimo EF, Baxter LJ, Lewis G, Jones PB, Khandaker GM. Prevalence of low-grade inflammation in depression: A systematic review and meta-Analysis of CRP levels. *Psychol Med*. 2019;49(12):1958–70.
 101. Mota MMPE Da, Banhato EFC, Silva KCA Da, Cupertino APFB. Triagem cognitiva: comparações entre o mini-mental e o teste de trilhas. *Estud Psicol*. 2008;25(3):353–9.
 102. Bertolucci PHF, Brucki SMD, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1–7.
 103. Karakizlis H, Bohl K, Ziemek J, Dodel R, Hoyer J. Assessment of cognitive impairment and related risk factors in hemodialysis patients. *J Nephrol*. 2021;35:931–42.
 104. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SMD, Siviero MO, Neto JT, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-A):532–6.
 105. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003;61(3B):777–81.
 106. Chaiben VB de O. Estudo Observacional da associação entre disfunção renal e déficit cognitivo em pacientes ambulatoriais atendidos num Hospital Universitário de Curitiba, PR, Brasil. [Curitiba]: Pontifícia Universidade Católica do Paraná; 2016.

107. Carvalho VA, Caramelli P. Brazilian adaptation of the Addenbrooke ' s Cognitive. *Dement Neuropsychol.* 2007;2:212–6.
108. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM de C, Damasceno BP, Brucki SMD, Anghinah R. Diagnóstico de Doença de Alzheimer no Brasil - Avaliação cognitiva e funcional. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;63(3-A):720–7.
109. Brucki SMD, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PHF, Okamoto IH. Sugestões Para O Uso Do Mini-Exame Do Estado Mental No Brasil. 2003;61:777–81.
110. Cecato JF. Teste de Fluência Verbal Categoria Animais e Frutas em Idosos Analfabetos. *Rev Psicol.* 2011;14(21):51–61.
111. Sinaeefar MJ, Saadat P, Hamidia A, Hosseini SR. Evaluation of the Cognitive Impairments and Depressive Symptoms in Patients with Parkinson's Disease: A Case-Control Study from Iran. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;203:106549.
112. Santos IS et al. Sensibilidade e especificidade do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) entre adultos da população geral. *Cad Saúde Pública.* 2013;29(8):1533–43.
113. Matias AGC, Fonsêca M de A, Gomes M de L de F, Matos MAA. Indicators of depression in elderly and different screening methods. *Einstein (Sao Paulo).* 2016;14(1):6–11.
114. Zammit AR, Katz MJ, Lai JY, Zimmerman ME, Bitzer M, Lipton RB. Association between Renal Function and Cognitive Ability Domains in the Einstein Aging Study: A Cross-Sectional Analysis. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci.* 2015;70(6):764–70.
115. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol.* 2003;2(2):89–98.
116. Rocha MSG, Bassetti EM, Oliveira MO, Borges Kuark RG, Estevam NM, Dozzi Brucki SM. Addenbrooke's Cognitive Examination-Revised is accurate for detecting dementia in Parkinson's disease patients with low educational level. *Dement Neuropsychol.* 2014;8(1):20–5.
117. Helmer C, Stengel B, Metzger M, Froissart M, Massy ZA, Tzourio C, et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: The 3C Study. *Neurology.* 2011;77(23):2043–51.
118. Ferrucci L, Zonderman AB, Waldstein SR, Wendell CR, Selinger SL. Renal Function and Long-term Decline in Cognitive Function: The Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Am J Nephrol.* 2015;41(0):305–12.
119. Hailpern SM, Melamed ML, Cohen HW, Hostetter TH. 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.* 2007;18(7):2205–13.
120. Nunes MA, Alves MG de M, Chor D, Schmidt MI. Cross-cultural adaptation of CIS-R (Clinical Interview Schedule-Revised Version) for the portuguese in Longit. *Rev HCPA.* 2011;31(4):487–90.
121. Stockler-Pinto MB, Soulage CO, Borges NA, Cardozo LFMF, Dolenga CJ, Nakao LS, et al. From bench to the hemodialysis clinic: protein-bound uremic toxins

- modulate NF- κ B/Nrf2 expression. *Int Urol Nephrol*. 2018;50(2):347–54.
122. Szejf C, Suemoto CK, Lotufo PA, Benseñor IM. Association of Sarcopenia with Performance on Multiple Cognitive Domains: Results from the ELSA-Brasil Study. *Journals Gerontol - Ser A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(11):1805–11.
 123. Hamed SA. Neurologic conditions and disorders of uremic syndrome of chronic kidney disease: presentations, causes, and treatment strategies. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2019;12(1).
 124. Siqueira GSA, Hagemann PDMS, Coelho DDS, Santos FH Dos, Bertolucci PHF, Heyn PC. Can MoCA and MMSE Be Interchangeable Cognitive Screening Tools? A Systematic Review. *Gerontologist*. 2019;59(6):E743–63.
 125. Lee SH, Cho A, Min YK, Lee YK, Jung S. Comparison of the montreal cognitive assessment and the mini-mental state examination as screening tests in hemodialysis patients without symptoms. *Ren Fail*. 2018;40(1):323–30.
 126. Hannan M, Steffen A, Quinn L, Collins EG, Phillips SA, Bronas UG. The assessment of cognitive function in older adult patients with chronic kidney disease: an integrative review. *J Nephrol*. 12 de abril de 2019;32(2):211–30.
 127. Pépin M, Ferreira AC, Arici M, Bachman M, Barbieri M, Bumblyte IA, et al. Cognitive disorders in patients with chronic kidney disease: specificities of clinical assessment. *Nephrol Dial Transplant*. 2021;37(2):ii23–32.
 128. Gela YY, Getu AA, Adane A, Ayal BM, Akalu Y, Ambelu A, et al. Cognitive impairment and associated factors among chronic kidney disease patients: A comparative cross-sectional study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:1483–92.
 129. Tollitt J, Odudu A, Montaldi D, Kalra PA. Cognitive impairment in patients with moderate to severe chronic kidney disease: the Salford kidney cohort study. *Clin Kidney J*. 2021;14(6):1639–48.
 130. Zhang CY, He FF, Su H, Zhang C, Meng XF. Association between chronic kidney disease and Alzheimer’s disease: an update. Vol. 35, *Metabolic Brain Disease*. 2020.
 131. Evans IEM, Llewellyn DJ, Matthews FE, Woods RT, Brayne C, Clare L. Social isolation, cognitive reserve, and cognition in older people with depression and anxiety. *Aging Ment Heal*. 2019;23(12):1691–700.
 132. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*. 2004;19(2):203–14.
 133. Småbrekke S, Schirmer H, Melsom T, Solbu MD, Eriksen BO. Low-grade impairments in cognitive and kidney function in a healthy middle-aged general population: A cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2019;20(1):1–9.
 134. Márquez DF, Ruiz-Hurtado G, Segura J, Ruilope L. Microalbuminuria and cardiorenal risk: Old and new evidence in different populations [version 1; peer review: 2 approved]. *F1000Research*. 2019;8:1–11.
 135. Barzilay JI, Fitzpatrick AL, Luchsinger J, Yasar S, Bernick C, Jenny NS, et al. Albuminuria and Dementia in the Elderly: A Community Study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(2):216–26.
 136. Kurella, M., Munter, P., Wadley, V., Cushman M. Albuminuria, Kidney Function,

- and the Incidence of Cognitive Impairment Among Adults in the United States. *Am J Kidney Dis.* 2011;58(5):756–63.
137. Natale G, Calabrese V, Marino G, Campanelli F, Urciuolo F, de Iure A, et al. Effects of uremic toxins on hippocampal synaptic transmission: implication for neurodegeneration in chronic kidney disease. *Cell Death Discov.* 2021;7(1):1–6.
 138. Cohen G. Immune dysfunction in uremia 2020. *Toxins (Basel).* 2020;12(7):439.
 139. Altuna-Azkargorta M, Mendioroz-Iriarte M. Blood biomarkers in Alzheimer's disease. *Neurologia.* 2021;36(9):704–10.
 140. Chavanne D, Constans T, Petit A, Mondon K, Hommet C. Hypothyroïdie et cognition chez le sujet âgé. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2011;9(4):477–89.
 141. Biondi B, Cappola AR, Cooper DS. Subclinical Hypothyroidism: A Review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2019;322(2):153–60.
 142. Watt C, Sanchez-Rangel E, Hwang JJ. Glycemic variability and CNS inflammation: Reviewing the connection. Vol. 12, *Nutrients.* 2020. p. 1–14.
 143. Hanyu H. Diabetes-related dementia. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1128:147–60.
 144. Strandberg TE, Pitkala K. What is the most important component of blood pressure: Systolic, diastolic or pulse pressure? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(3):293–7.
 145. Levin RA, Carnegie MH, Celermajer DS. Pulse Pressure: An Emerging Therapeutic Target for Dementia. *Front Neurosci.* 2020;14:669.
 146. Levis B, Benedetti A, Thombs BD. Accuracy of Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) for screening to detect major depression: individual participant data meta-analysis. *BMJ.* 9 de abril de 2019;365:11476.
 147. Varma P, Junge M, Meaklim H, Jackson ML. Younger people are more vulnerable to stress, anxiety and depression during COVID-19 pandemic: A global cross-sectional survey. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry.* 2021;109:110236.
 148. Hinz A, Herzberg PY, Lordick F, Weis J, Faller H, Brähler E, et al. Age and gender differences in anxiety and depression in cancer patients compared with the general population. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2019;28(5):1–11.
 149. Kapoor A, Scott C, Lanctot KL, Herrmann N, Murray BJ, Thorpe KE, et al. Symptoms of depression and cognitive impairment in young adults after stroke/transient ischemic attack. *Psychiatry Res.* 2019;279(July):361–3.
 150. Ver Halen N, Cukor D, Constantiner M, Kimmel PL. Depression and mortality in end-stage renal disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2012;14(1):36–44.
 151. Silva ACS, Miranda AS, Rocha NP, Teixeira AL. Neuropsychiatric disorders in chronic kidney disease. *Front Pharmacol.* 2019;10:932.
 152. Morssinkhof MWL, van Wylick DW, Priester-Vink S, van der Werf YD, den Heijer M, van den Heuvel OA, et al. Associations between sex hormones, sleep problems and depression: A systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;118(March):669–80.

APÊNDICE

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos de toda população pesquisada

Variáveis*	n	Média (± DP)	Mediana (AIQ)
Idade (anos)	112	56,54 (14,19)	58 (19,8)
CKD-EPI ajustada (ml/min/1,73 m ²)	112	52,52 (33,28)	42,2 (51,8)
Estadio DRC ¹	112		
	1	21 (18,8)	
	2	17 (15,2)	
	3	42 (37,5)	
	4	23 (20,5)	
	5	9 (8)	
Idade ≥ 65 anos (%)	112	39 (34,8)	
Sexo feminino (%)	112	56 (50)	
Raça Branca (%)	112	80 (71,4)	
Estado Civil Casado / União Estável (%)	112	71 (63,4)	
Escolaridade (anos)	112	7,71 (4,07)	7,5 (7)
Renda familiar (reais)	108	2649,96 (1410,13)	2500,00 (1650,00)
Ativo Fisicamente (%)	112	43 (38,4)	
Desordem do sono (%)	112	87 (77,7)	
Tabagista/Ex-tabagista (%)	112	60 (53,6)	
Cigarros /dia (unidades)	55	20,63 (17,8)	20 (35)
Etilista/Ex-etilista (%)	112	43 (38,4)	
Diabetes mellitus (DM) (%)	112	29 (25,9)	
Tempo diagnóstico DM (meses)	29	135,41 (146,07)	72 (186)
Tratamento para DM (%)	112	28 (25)	
Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (%)	112	88 (78,6)	
Tempo diagnóstico HAS (meses)	82	156,15(128,55)	120 (183)
Tratamento para HAS (%)	112	83 (74,1)	
Dislipidemia (%)	112	49 (43,8)	
Hipotireoidismo (%)	112	27 (24,1)	
Doença Cardiovascular (%)	112	18 (16,1)	
Uso de anti-inflamatório nos últimos 3 meses (%)	112	35 (31,3)	
Pressão Arterial Diastólica (PAD) (mmHg)	110	84,6 (13,78)	80 (13)
Pressão Arterial Sistólica (PAS) (mmHg)	110	139,52 (26,2)	130 (35,5)
Pressão de pulso (mmHg)	110	54,91 (19,39)	50 (24)
Saturação O ₂ (%)	111	94,54 (2,72)	96 (2)
IMC (Kg/m ²)	108	29,12 (6,08)	28,87 (8,34)
Circunferência abdominal (cm)	110	98,8 (12,44)	99,5 (15,3)
Circunferência do pescoço (cm)	110	37,87 (5,09)	38 (8)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

¹Estadio DRC de acordo com valores de CKD-EPI ajustada.

Significado das siglas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), índice de massa corpórea (IMC).

Resultados descritos para variáveis quantitativas - média \pm desvio padrão, mediana (pressão de pulso). Para variáveis categóricas são apresentados frequência (percentual).

Tabela 2: Resultados dos Testes Cognitivos, Escore de PHQ-9 e do Escore Cognitivo Global para toda amostra

Testes	n	Média (\pm DP)	Mediana (AIQ)
MEEM	112	25,71 (3,71)	26 (5,8)
Fluência verbal	112	15,63 (5,17)	15 (7)
TMT-A (segundos)	110	58,77 (32,99)	51 (40,5)
TMT-B (segundos)	89	153,66 (109,06)	120 (134)
Memória Imediata	112	5,96 (1,76)	6 (2)
Memória tardia	112	4,38 (2,26)	4 (3)
Memória reconhecimento	112	6,38 (3,33)	7 (6)
ECG (Z)	112	-0,096 (0,71)	0,05 (0,99)
Escore PHQ-9	112	7,79 (6,35)	6 (9)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: mini-exame do estado mental (MEEM), teste de trilhas A (TMT-A) e B (TMT-B), escore cognitivo global (ECG)

Resultados descritos - mediana (amplitude interquartílica) ou média (desvio padrão).

Tabela 3: Resultados dos Testes Laboratoriais disponíveis no Prontuário dos Pacientes

Dados Laboratoriais	n	Média (\pm DP)	Mediana (AIQ)
Albumina sérica (g/dL)	16	3,93 (0,82)	4,2 (0,5)
Creatinina (mg/dL)	112	1,81 (1,06)	1,6 (1,58)
Glicemia em jejum (mg/dL)	62	108,7 (38,47)	97,5 (26,7)
HbA1C (%)	24	7,94 (2,49)	8,02 (4,04)
Ureia (mg/dL)	74	71,58 (41,07)	61 (47,3)
Micro-albuninúria (mg/g)	19	785,21 (865,41)	353 (137,8)
Potássio (mEq/L)	79	4,84 (0,8)	4,8 (0,58)
Triglicerídeo (mg/dL)	22	174,3 (98,75)	142,5 (140,5)
HDL-colesterol (mg/dL)	21	48,31 (10,23)	49 (16)
LDL-colesterol (mg/dL)	22	111,99 (41,83)	97 (61,5)
Colesterol total (mg/dL)	23	187,77 (47,22)	176 (55)
Vitamina D (ng/dL)	29	32,57 (14,3)	22,6 (17,25)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol)

Resultados descritos para variáveis quantitativas - média \pm desvio padrão, mediana (Amplitude interquartílica).

Tabela 4: Resultados dos Testes Laboratoriais de Marcadores Inflamatórios e Toxinas Urêmicas

Dados Laboratoriais	n	Média (\pm DP)	Mediana (AIQ)
CRP (mg/dL)	82	6,4 (15,85)	2,4 (4,79)
TNF- α (pg/mL)	78	107,03 (37,15)	97,89 (39,86)
INF- γ (pg/mL)	78	184,31 (136,46)	147,78 (80,85)
IL-6 (pg/mL)	78	616,09 (929,47)	354,68 (222,81)
IL-10 (pg/mL)	79	187,17 (57,78)	168,69 (30,81)
IS (μ M)	79	12,17 (14,78)	6,63 (13,59)
pCS (μ M)	79	51,7 (52,3)	34,43 (57,37)
AIA (μ M)	79	6,13 (5,48)	4,68 (4,43)

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: proteína C-reativa (CRP), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), indoxil sulfato (IS), *p*-cresil-sulfato (pCS), ácido indol-3-acético (AIA)

Resultados descritos para variáveis quantitativas - mediana (amplitude interquartilica).

Tabela 5 – Dados demográficos e clínicos nas amostras categorizadas pelo valor de ECG e pelo valor do teste de PHQ-9

Variáveis	ECG**		p	PHQ-9***		9
	ECG < 0 (n = 53)	ECG \geq 0 (n = 59)		PHQ-9 \leq 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	
Idade	61,98 (11,21)	51,66 (14,88)	<0,001*	63 (18)	53(14)	0,005
CKD-EPI ajustada (ml/min/1,73 m ²)	37,3 (43,5)	43,61 (61,63)	0,190	41,37 (38,15)	62,95 (63,53)	0,019*
Estadio DRC ¹ (%)						
1	13,2	23,7	0,613	12,3	30,8	0,037*
2	17	13,6		12,3	20,5	
3	41,5	33,9		43,8	25,6	
4	18,9	22		20,5	20,5	
5	9,4	6,8		11	2,6	
CKD-EPI ajustada < 60 ml/min/1,73 m ²	69,8	62,7	0,549	75,3	48,7	0,005*
Idade \geq 65 anos (%)	45,3	25,4	0,031*	45,2	15,4	0,002*
Sexo feminino (%)	47,2	52,5	0,705	38,4	71,8	0,001*
Raça Branca (%)	80,8	65,5	0,126	75,3	64,1	0,342
Estado Civil Casado / União Estável (%)	66	61	0,650	65,8	59	0,674
Escolaridade (anos)	4 (4,5)	10 (5)	<0,001*	7 (7)	8 (6)	0,295
Renda familiar (reais)	2000,00 (1500,00)	2500,00 (1700,00)	0,236	2600,00 (2400,00)	2200,00 (1555,50)	0,036*
Ativo Fisicamente (%)	37,7	39	1,000	41,1	33,3	0,541
Desordem do sono (%)	69,8	84,7	0,085	72,6	87,2	0,127
Tabagista/Ex- tabagista (%)	50,9	55,9	0,705	53,4	53,8	1,000
Cigarros /dia (unidades)	12,5 (35)	20 (25)	0,857	17,5 (34,3)	20 (30,5)	0,965
Etilista/Ex-etilista (%)	43,4	33,9	0,335	38,4	38,5	1,000
Diabetes mellitus (DM) (%)	24,5	27,1	0,831	27,4	23,1	0,658
Tempo diagnóstico DM (meses)	80 (83,5)	180,44 (171,53)	0,051	120 (219)	24 (91)	0,044*
Tratamento para DM (%)	22,6	27,1	1,000	26	23,1	1,000
Hipertensão arterial sistêmica (HAS) (%)	83	74,6	0,358	84,9	66,7	0,031*
Tempo diagnóstico HAS (meses)	180 (180)	96 (190,5)	0,158	120 (168)	132 (204)	0,948
Tratamento para HAS (%)	79,2	69,5	0,714	79,5	54,1	0,698
Dislipidemia (%)	50,9	37,3	0,225	45,2	41	0,674
Hipotireoidismo (%)	34	15,3	0,042*	27,4	17,9	0,241
Doença Cardiovascular (%)	15,1	16,9	0,797	16,4	15,4	1,000

Uso de anti-inflamatório nos últimos 3 meses (%)	26,4	35,6	0,315	28,8	35,9	0,522
Pressão Arterial Diastólica (PAD) (mmHg)	80 (18)	80 (10,5)	0,543	80 (15,5)	80,5 (21)	0,338
Pressão Arterial Sistólica (PAS) (mmHg)	140 (39)	130 (30)	0,176	130 (30)	135 (39,5)	0,559
Pressão de pulso (mmHg)	60 (26,5)	50 (19)	0,021*	50 (23)	50 (25,5)	0,997
Saturação O ₂ (%)	95 (3)	96 (3)	0,039*	96 (2)	96 (2,3)	0,450
IMC (Kg/m ²)	29,6 (22,6)	28,8 (7,9)	0,495	29,2 (5,65)	29,0 (6,8)	0,875
Circunferência abdominal (cm)	100,35 (11,7)	97,4 (13,0)	0,216	100,2 (17)	94,9 (11,4)	0,016*
Circunferência do pescoço (cm)	38,5 (4,97)	33,71 (5,24)	0,727	39,1 (5,2)	35,7 (4,1)	0,001*

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

¹Estadio DRC de acordo com valores de CKD-EPI ajustada.

Significado das siglas: hipertensão arterial sistêmica (HAS), Diabetes mellitus (DM), pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), índice de massa corpórea (IMC).

Resultados descritos para variáveis quantitativas - média ± desvio padrão, mediana (pressão de pulso). Para variáveis categóricas são apresentados frequência (percentual).

Comparação das frequências pelo Teste de Qui-quadrado (Significância exata 2 lados) - estadio DRC, raça e estado civil

Comparação das frequências pelo Teste Exato de Fisher (Significância exata 2 lados) - CKD-EPI ajustada < 60 ml/min/1,73 m², Idade ≥ 65 anos, sexo masculino, ativo fisicamente, desordem do sono, tabagista/ex-tabagista, Diabetes mellitus, tratamento para DM, hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, hipotireoidismo, doença cardiovascular, uso de anti-inflamatório nos últimos 3 meses.

Teste t de Student para amostras independentes – para as variáveis idade, IMC, circunferência abdominal, circunferência do pescoço (comparação entre os grupos de acordo com ECG) e para as variáveis IMC, circunferência abdominal, circunferência do pescoço (comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney – CKD-EPI ajustada, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, pressão de pulso, saturação O₂ (comparação entre os grupos de acordo com ECG) e idade, CKD-EPI ajustada, tempo diagnóstico DM, pressão arterial diastólica, pressão arterial sistólica, pressão de pulso, saturação O₂ (comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de ECG ≥ 0 ou ECG < 0 (122).

*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

**** Resultados de mediana (AIQ), exceto quando indicado.

Tabela 6: Resultados dos Testes Cognitivos, Escore de PHQ-9 e do Escore Cognitivo Global de toda amostra e de amostras categorizadas conforme ECG e PHQ-9.

Variáveis	ECG**		p	PHQ-9***		p
	ECG < 0 (n = 53)	ECG ≥ 0 (n = 59)		PHQ-9 ≤ 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	
MEEM	24 (5)	28 (3)	<0,001*	26 (4,5)	27 (7)	0,949
Fluência verbal	12 (5)	19 (7)	<0,001*	15 (7)	15 (7)	0,762
TMT-A (segundos)	66 (38,5)	37,5 (26,5)	<0,001*	50,5 (39,3)	53 (51,3)	0,912
TMT-B (segundos)	216 (154,5)	89,5 (68)	<0,001*	117 (113,3)	124 (149,5)	0,912
Memória Imediata	5 (2)	7 (2)	<0,001*	6 (3)	6 (3)	0,132
Memória tardia	3 (2)	5 (3)	<0,001*	4 (3)	4 (3)	0,836
Memória reconhecimento	4 (4,5)	9 (2)	<0,001*	7 (6)	7 (5)	0,955

ECG (Z)	- 0,52 (0,69)	0,50 (0,47)	<0,001*	-0,003 (0,710)	0,003 (0,71)	0,677
Escore PHQ-9	6 (8,5)	6(10)	0,530	4 (5)	14 (5)	0,000*

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: mini-exame do estado mental (MEEM), teste de trilhas A (TMT-A) e B (TMT-B), escore cognitivo global (ECG)

Resultados descritos - mediana (amplitude interquartílica) ou média (desvio padrão).

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney, exceto para ECG dos grupos divididos de acordo com valores de PHQ-9 (que foi comparado pelo Teste t de Student para amostras independentes).

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de ECG ≥ 0 ou ECG < 0 (122).

*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

Tabela 7: Resultados dos Testes Laboratoriais disponíveis no Prontuário dos Pacientes

Variáveis	ECG**			PHQ-9***		
	ECG < 0 (n = 53)	ECG ≥ 0 (n = 59)	p	PHQ-9 ≤ 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	p
Albumina sérica (g/dL)	4 (1,0)	4,2 (0,5)	0,174	8,1 (2,6)	7,6 (2,4)	0,660
Creatinina (mg/dL)	1,7 (1,39)	1,5 (1,7)	0,278	1,7 (1,4)	1,2 (1,1)	0,009*
Glicemia em jejum (mg/dL)	107 (42)	92 (16)	0,002*	99 (35,3)	92 (17,8)	0,068
HbA1C (%)	7,7 (2,3)	8,15 (2,7)	0,667	8,1 (2,6)	7,6 (2,4)	0,660
Ureia (mg/dL)	57 (56,5)	63 (43)	0,574	67 (45,3)	43 (27,3)	0,009*
Microalbuminúria (mg/g)	445,5 (1611)	265 (1249)	0,521	97 (680)	859 (1304)	0,022*
Potássio (mEq/L)	4,9 (0,5)	4,8 (0,6)	0,321	4,9 (0,6)	4,8 (0,6)	0,461
Triglicerídeo (mg/dL)	184 (101)	110 (168,5)	0,393	174,5 (163,5)	110,7 (103)	0,494
HDL-colesterol (mg/dL)	45 (8,1)	50,8 (11,3)	0,208	45,4 (16)	54,1 (9,1)	0,067
LDL-colesterol (mg/dL)	95 (86,5)	109 (61,5)	0,647	87 (61)	133 (41,9)	0,298
Colesterol total (mg/dL)	176 (49)	175 (69)	0,688	166 (52)	210 (54,6)	0,065
Vitamina D (ng/dL)	29,42 (17,03)	35,94 (10,25)	0,227	35,3 (15,3)	25,4 (6,9)	0,997

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: colesterol ligado à lipoproteína de alta densidade (HDL-colesterol), colesterol ligado à lipoproteína de baixa densidade (LDL-colesterol)

Resultados descritos para variáveis quantitativas - média \pm desvio padrão, mediana (Amplitude interquartílica).

Teste t de Student para amostras independentes – para as variáveis Hb1AC, potássio, HDL-colesterol e vitamina D (comparação entre os grupos de acordo com ECG e comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney – albumina sérica, creatinina, CKD-EPI ajustada, glicemia em jejum, ureia, triglicerídeo e LDL-colesterol e, colesterol total (comparação entre os grupos de acordo com ECG e comparação entre os grupos de acordo com valores de PHQ-9)

*Sinalização para valor de p inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de ECG ≥ 0 ou ECG < 0 (122).

*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

Tabela 8: Resultados dos Testes Laboratoriais de Marcadores Inflamatórios e Toxinas Urêmicas

Variáveis	ECG**			PHQ-9***		
	ECG < 0 (n = 53)	ECG ≥ 0 (n = 59)	p	PHQ-9 ≤ 9 (n = 73)	PHQ-9 > 9 (n = 39)	p
CRP (mg/dL)	2,18 (6,16)	2,54 (3,41)	0,956	2,18 (2,88)	3,15 (7,53)	0,277
TNF- α (pg/mL)	95,84 (31,06)	107,4 (41,14)	0,154	97,48 (46,5)	101,6 (38,67)	0,519
INF- γ (pg/mL)	148,39 (75,10)	147,78 (112,78)	0,666	147,17 (73,53)	150,2 (117,5)	0,917
IL-6 (pg/mL)	338,11 (191,64)	361,8 (268,21)	0,337	329,46 (207,53)	398,34 (226,53)	0,219
IL-10 (pg/mL)	168,68 (29,87)	168,69 (39,35)	0,944	147,19 (73,53)	150,2 (117,5)	0,162
IS (μ M)	6,23 (9,83)	7,53 (16,86)	0,761	7,63 (13,74)	6,36 (13,63)	0,404
pCS (μ M)	46 (55,36)	28,54 (64,29)	0,569	39,94 (51,84)	22,37 (65,84)	0,465
AIA (μ M)	4,69 (4,23)	4,45 (5,99)	0,724	4,69 (3,67)	3,99 (7,31)	0,675

Fonte: Elaborado pela Autora, 2022

Significado das siglas: proteína C-reativa (CRP), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interferon gama (INF- γ), interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10), indoxil sulfato (IS), *p*-cresil-sulfato (pCS), ácido indol-3-acético (AIA)

Resultados descritos para variáveis quantitativas - mediana (amplitude interquartílica).

Teste não-paramétrico de Mann-Whitney

*Sinalização para valor de *p* inferior a 0,05.

** Categorização conforme valores de ECG ≥ 0 ou ECG < 0 (122).

*** Categorização conforme preconizado por Matias et al. (2016) (113), com ponto de corte adotado de escore > 9 considerando presença episódio depressivo nas últimas duas semanas.

ANEXOS

ANEXO 01 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Pág. 1/3

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar do estudo COGNIÇÃO EM PACIENTES DO HOSPITAL NOSSA SENHORA DA LUZ e que tem como objetivo de verificar o funcionamento do cérebro em pacientes com diabetes, pressão alta ou problema nos rins. Acreditamos que ela seja importante porque este pode estar alterado em pacientes com estas doenças.

PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

A minha participação no referido estudo será de respondendo a questionários e testes, comparecendo às consultas de rotina e realizando exames de laboratório de rotina. Todos os procedimentos serão realizados no ambulatório da Santa Casa de Misericórdia de Curitiba, situado a Rua Frei Caneca, s/n, CEP 80010-090, em Curitiba-PR.

RISCOS E BENEFÍCIOS

Fui alertado de que, da pesquisa a ser realizada, posso esperar alguns benefícios indiretos, tais como: contribuição para o planejamento e desenvolvimento de ações de promoção da saúde em melhora da qualidade de vida para pacientes igualmente acometidos por doenças crônicas não transmissíveis como hipertensão arterial sistêmica, doença renal crônica e diabetes mellitus. Recebi, também informação que é possível que aconteçam desconfortos ou riscos, como constrangimento ao responder alguma questão do estudo, especialmente nos campos de tabagismo e etilismo, e nos quais posso me sentir embaraçado no tocante à minha condição ou pelo resultado dos testes cognitivos. Fui informado de antemão dessas questões anteriormente citadas como providência para reduzir quaisquer efeitos danosos, inclusive constrangimentos. Não serei submetido a qualquer tipo de risco físico, visto que somente responderei questões voltadas para minha condição de saúde, hábitos de vida e executarei teste cognitivo.

SIGILO E PRIVACIDADE

Estou ciente de que minha privacidade será respeitada, ou seja, meu nome ou qualquer outro dado ou elemento que possa, de qualquer forma, me identificar, será mantido em sigilo. Os pesquisadores se responsabilizam pela guarda e confidencialidade dos dados, bem como a não exposição dos dados de pesquisa.

AUTONOMIA

É assegurada a assistência durante toda pesquisa, bem como me é garantido o livre acesso a todas as informações e esclarecimentos adicionais sobre o estudo e suas consequências, enfim, tudo o que eu queira saber antes, durante e depois da minha participação. Também fui informado de que posso me recusar a participar do estudo, ou retirar meu consentimento a qualquer momento, sem precisar justificar, e de, por

RUBRICA DO SUJEITO DE PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

desejar sair da pesquisa, não sofrerei qualquer prejuízo à assistência que venho recebendo.

RESSARCIMENTO E INDENIZAÇÃO

No entanto, caso eu tenha qualquer despesa decorrente da participação na pesquisa tais como transporte, alimentação entre outros, bem como a meu acompanhante (se for o caso), haverá ressarcimento dos valores gastos na forma de dinheiro. Isso só acontecerá caso haja necessidade de algum procedimento não faça parte da rotina de atendimento para sua doença.

De igual maneira, caso ocorra algum dano decorrente da minha participação no estudo, serei devidamente indenizado, conforme determina a lei.

CONTATO

Os pesquisadores envolvidos no referido projeto são:

Dra. Cristina Baena (41) 32715813

Dra. Ana Cristina Ravazzani de Almeida Faria (41) 999827803

André Mondin Nogueira (41) 991221115

João Pedro de Almeida Fernandes (41) 997891607 .

E com eles poderei manter contato pelos telefones.

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) é composto por um grupo de pessoas que estão trabalhando para garantir que seus direitos como participante de pesquisa sejam respeitados. Ele tem a obrigação de avaliar se a pesquisa foi planejada e se está sendo executada de forma ética. Se você achar que a pesquisa não está sendo realizada da forma como você imaginou ou que está sendo prejudicado de alguma forma, você pode entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da PUCPR (CEP) pelo telefone (41) 3271-2292 entre segunda e sexta-feira das 08h00 as 17h30 ou pelo e-mail nep@pucpr.br.

CONVITE PARA PARTICIPAÇÃO SUBESTUDO: ASSOCIAÇÃO DE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, DOENÇA RENAL CRÔNICA E COGNIÇÃO.

<p>*Para preenchimento do pesquisador: Paciente apto a participar? ()SIM ()NÃO</p> <p>_____</p> <p>Pesquisador Responsável</p>	RÚBRICA DO SUJEITO DE PESQUISA
<p>Informação:</p> <p>Esse subestudo será realizado com objetivo de avaliar a presença de marcadores inflamatórios (que são substâncias presentes no sangue) em doentes renais crônicos. Para tanto, será necessária coleta de sangue periférico para posterior análise.</p>	

<p>Riscos associados à coleta de sangue:</p> <p>O paciente pode estar exposto à riscos da coleta de sangue: dor, hematoma, ou ainda outro desconforto no local da coleta. Raramente desmaio e/ou infecções no local de punção. Cuidados devem ser tomados para minimizar estes riscos, como medidas de higiene, evitar esforços com o braço que foi submetido à coleta.</p>
<p>*Para preenchimento do paciente: Você aceita participar desse subestudo?</p> <p>(<input type="checkbox"/>) SIM (<input type="checkbox"/>) NÃO</p> <p>_____</p> <p style="text-align: center;">Assinatura Paciente</p>

DECLARAÇÃO

Declaro que li e entendi todas as informações presentes neste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e tive a oportunidade de discutir as informações deste termo. Todas as minhas perguntas foram respondidas e eu estou satisfeito com as respostas. Entendo que receberei uma via assinada e datada deste documento e que outra via assinada e datada será arquivada nos pelo pesquisador responsável do estudo.

Enfim, tendo sido orientado quanto ao teor de todo o aqui mencionado e compreendido a natureza e o objetivo do já referido estudo, manifesto meu livre consentimento em participar, estando totalmente ciente de que não há nenhum valor econômico, a receber ou a pagar, por minha participação.

Dados do participante da pesquisa	
Nome:	
Telefone:	
e-mail:	

Curitiba, ____ de _____ de ____.

Assinatura do participante da pesquisa

Assinatura do Pesquisador

RUBRICA DO SUJEITO DE PESQUISA

RUBRICA DO PESQUISADOR

ANEXO 02 – FORMULÁRIO DE ENTREVISTAS E MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

Pesquisador: _____		Ficha nº: _____	
Ambulatório: Cardio <input type="checkbox"/>		Data: ____/____/____	
Endocrino <input type="checkbox"/>		Nefro <input type="checkbox"/>	
INFORMAÇÕES PESSOAIS			
Paciente: _____		Idade: _____	
RUP: _____		2017: _____	
Sexo: Feminino <input type="checkbox"/> Masculino <input type="checkbox"/>			
Aceitou/pôde participar da pesquisa? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Se não, qual o motivo?			
Sem <input type="checkbox"/> Hipocúsia <input type="checkbox"/> Déficit <input type="checkbox"/> Medicamento <input type="checkbox"/> AVC ou doença neurodegenerativa que interesse <input type="checkbox"/> Visual <input type="checkbox"/> Excludente <input type="checkbox"/> afete a cognição <input type="checkbox"/>			
Dificuldade motora <input type="checkbox"/> AVC com seqüela <input type="checkbox"/> Não quis realizar coleta <input type="checkbox"/> Outro: _____ incapacitante <input type="checkbox"/> motora <input type="checkbox"/>			
Estado Civil: Casado <input type="checkbox"/> Divorciado <input type="checkbox"/> Separado* <input type="checkbox"/> Solteiro <input type="checkbox"/> União estável <input type="checkbox"/> Viúvo <input type="checkbox"/>			
Escolaridade (em anos de estudo): _____			
Raça: Branca <input type="checkbox"/> Negra <input type="checkbox"/> Parda <input type="checkbox"/> Asiática <input type="checkbox"/> Indígena <input type="checkbox"/>			
Renda familiar total: _____			
Quantas pessoas residem na moradia? _____			
CONDIÇÕES E HÁBITOS DE VIDA			
Sono			
Você ronca? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Você acorda cansado? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Atividade física			
Realiza atividade física? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Qual atividade? _____			
Quantos dias por semana? 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/>			
Quanto tempo por dia? _____			
Televisão			
Assiste televisão? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Quanto tempo por dia? _____			
Quantos dias por semana? 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/>			
Transporte			
Utiliza meio de transporte no dia-a-dia?*2 Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>			
Quanto tempo por dia? _____			
Quantos dias por semana? 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/>			
Tabagismo			
Tabagista <input type="checkbox"/> Ex-tabagista <input type="checkbox"/> Tabagista-passivo <input type="checkbox"/> Não-tabagista <input type="checkbox"/>			
Quantos cigarros por dia? _____			
Com que idade iniciou? _____			
Até quantos anos fumou?*3 _____			
Etilismo			
Faz uso de bebida alcoólica? Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Ex-etilista <input type="checkbox"/>			
Quantas doses por semana? cerveja _____ vinho _____ cachaça _____ vodka _____ whisky _____			
Com que idade iniciou? _____			
Até quantos anos fez uso?*3 _____			
[1 dose de destilado = 1 copinho (30mL) / 1 dose de vinho = 1 taça (100mL) / 1 dose de cerveja = 1 lata (330 mL)] Fonte: OMS			

COMORBIDADES	
Diabetes	
Tem diabetes?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Há quanto tempo tem?	_____
Faz uso de medicação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Há quanto tempo trata?	_____
Teve algum episódio de hipoglicemia grave no último ano? ^{*4}	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Hipertensão	
Tem pressão alta?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Há quanto tempo tem?	_____
Faz uso de medicação?	Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>
Há quanto tempo trata?	_____
ADESÃO AO TRATAMENTO DE HAS	
Nos últimos sete dias, em quais dias da semana o(a) Sr.(a) não tomou ou tomou a mais pelo menos um comprimido deste remédio?	
Domingo <input type="checkbox"/>	Segunda <input type="checkbox"/> Terça <input type="checkbox"/> Quarta <input type="checkbox"/> Quinta <input type="checkbox"/> Sexta <input type="checkbox"/> Sábado <input type="checkbox"/>
Nestes dias, quantos comprimidos o(a) Sr.(a) deixou de tomar ou tomou a mais no total?	

Como estava sua pressão na última vez que o(a) Sr.(a) mediu?	
PA: _____/_____	
USO DE ANTIINFLAMATÓRIOS	
Fez uso de antiinflamatórios nos últimos 3 meses? ^{*5} Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/>	
Qual(is) foi(ram) o(os) medicamento(s) usado(s)? _____	
Em quantos dias da semana faz uso de antiinflamatório? 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5 <input type="checkbox"/> 6 <input type="checkbox"/> 7 <input type="checkbox"/>	
Há quanto tempo? _____	
EXAME FÍSICO	
Saturação de O ₂ (em ar ambiente): _____	
Pressão Arterial: _____/_____	
Peso: _____	
Estatura: _____	
Circunferência abdominal: _____	
Circunferência de pescoço: _____	

*¹Separado: estado civil "casado" mas afetivamente separado.

*²Qualquer meio de transporte é válido, desde que a pessoa fique parada. Carro/ônibus, motorista ou não.

*³Se o paciente for atualmente fumante ou alcoolista, preencher com a idade atual do paciente.

*⁴Hipoglicemia grave: hipoglicemia que requeira atendimento de emergência ambulatorial ou hospitalar ou que não necessite de atendimento mas que requeira ajuda de terceiros para tratamento.

*⁵Qualquer antiinflamatório, seja AINE ou corticoide.

ANEXO 03 – MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

MINI-EXAME DO ESTADO MENTAL

(Folstein, Folstein & McHugh, 1975)

Paciente: _____

Escolaridade: _____ Estado Civil: _____

Avaliador: _____

Data da Avaliação: ____/____/____

ORIENTAÇÃO

Dia da Semana (1 ponto)..... ()

Dia do mês (1 ponto)..... ()

Mês (1 ponto)..... ()

Ano (1 ponto)..... ()

Hora aproximada (1 ponto)..... ()

Local específico (apartamento ou setor) (1 ponto)..... ()

Instituição (residência, hospital, clínica) (1 ponto)..... ()

Bairro ou rua próxima (1 ponto)..... ()

Cidade (1 ponto)..... ()

Estado (1 ponto)..... ()

MEMÓRIA IMEDIATA

Fale 3 palavras não relacionadas. Posteriormente, pergunte ao paciente pelas 3 palavras. Dê 1 ponto para cada resposta correta..... ()

Depois, repita as palavras e certifique-se de que o paciente as aprendeu, pois a mais adiante você irá perguntá-las novamente.

ATENÇÃO E CÁLCULO

(100-7) sucessivos, 5 vezes sucessivamente (1 ponto para cada cálculo correto).. ()

Alternativamente, soletrar MUNDO de trás para frente.

EVOCAÇÃO

Pergunte pelas 3 palavras ditas anteriormente (1 ponto por palavra)..... ()

LINGUAGEM

Nomear um relógio e uma caneta (2 pontos)..... ()

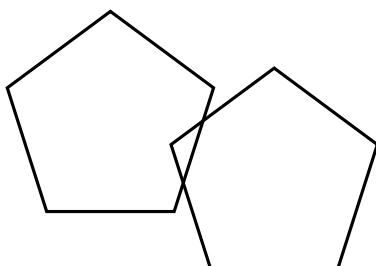
Repetir "nem aqui, nem ali, nem lá" (1 ponto)..... ()

Comando: "pegue este papel com a mão direita, dobre ao meio e coloque no chão" (3 pontos)..... ()

Ler e obedecer: "feche os olhos" (1 ponto)..... ()

Escrever uma frase (1 ponto)..... ()

Copiar um desenho (1 ponto)..... ()

SCORE: (____/30)

ANEXO 04 – TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL SEMÂNTICA

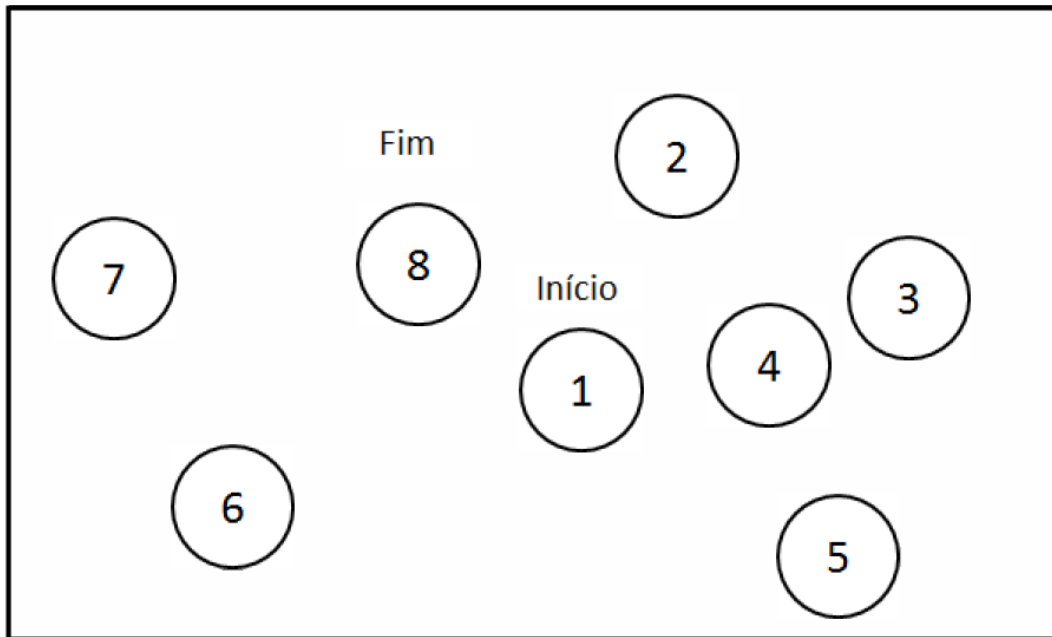
FLUÊNCIA VERBAL: ANIMAIS

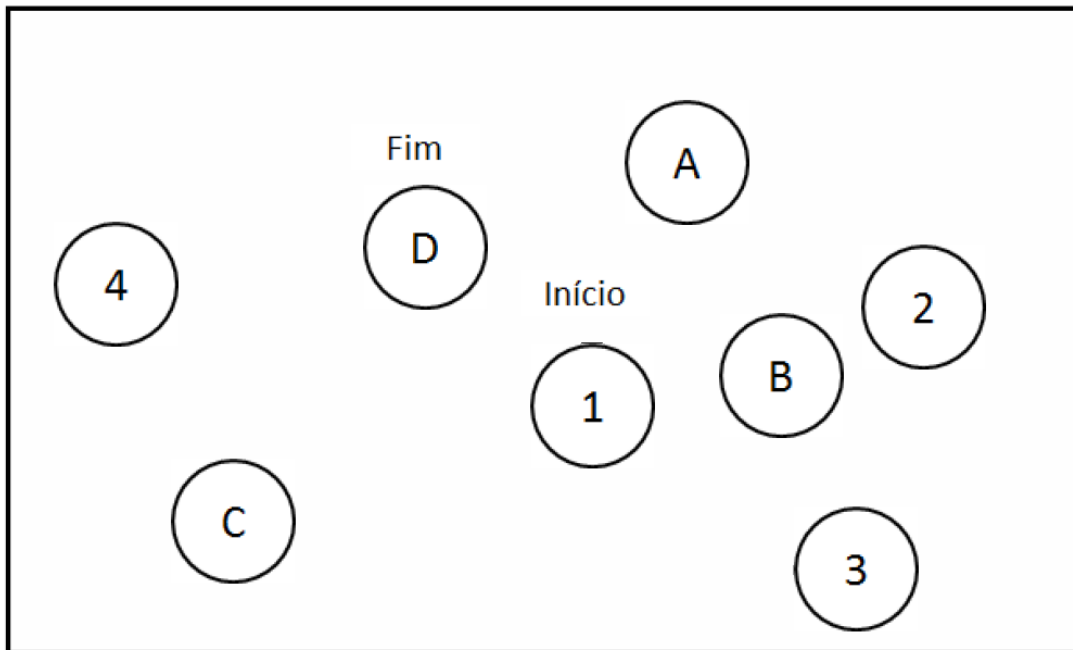
- Diga ao paciente: ***“Vou marcar 1 minuto no relógio, e quero que nesse tempo você me fale o nome de todos os animais que você puder se lembrar. Vale dizer o nome de qualquer bicho ou animal”.***
- Certifique-se de que a pessoa entendeu a instrução. Se necessário, exemplifique: ***“se eu estivesse pedindo nomes de frutas, vocêalaria maçã, laranja, etc., entendeu?”.***
- Se compreendeu as instruções, diga: ***“pode começar”.*** O examinador cronometra 1 minuto e anota as respostas do paciente nesse tempo. Se houver denominações diferentes para um mesmo animal segundo o sexo (boi, vaca, etc), considere as 2 respostas.

O escore final corresponde ao número total de animais lembrados em 1 minuto.

Escore:

ANEXO 05: TESTE DE TRILHAS A E B (TMT-A E TMT-B)

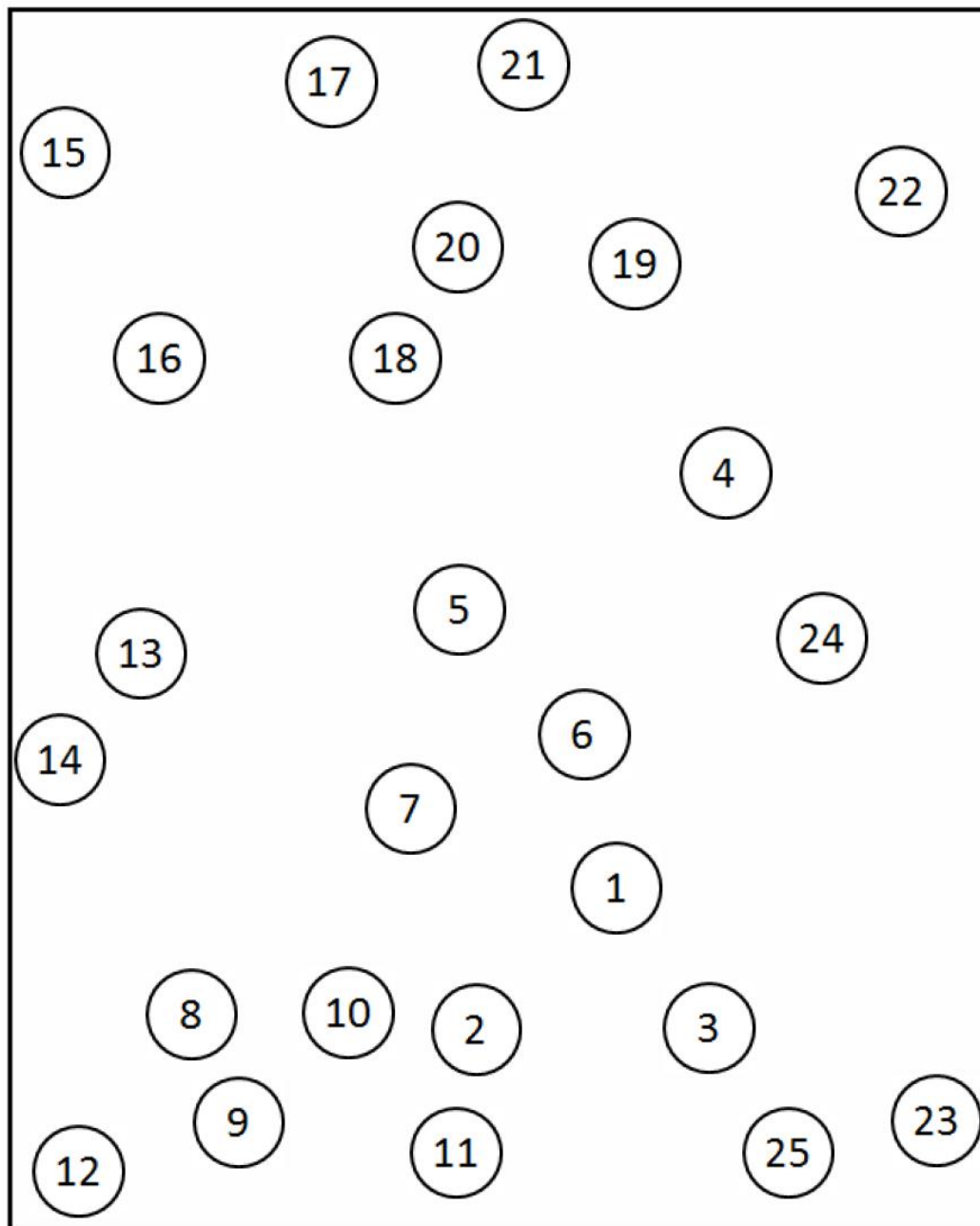
Trail Making Test Part A – *SAMPLE*

Trail Making Test Part B – *SAMPLE*

Trail Making Test Part A

Nome do paciente: _____

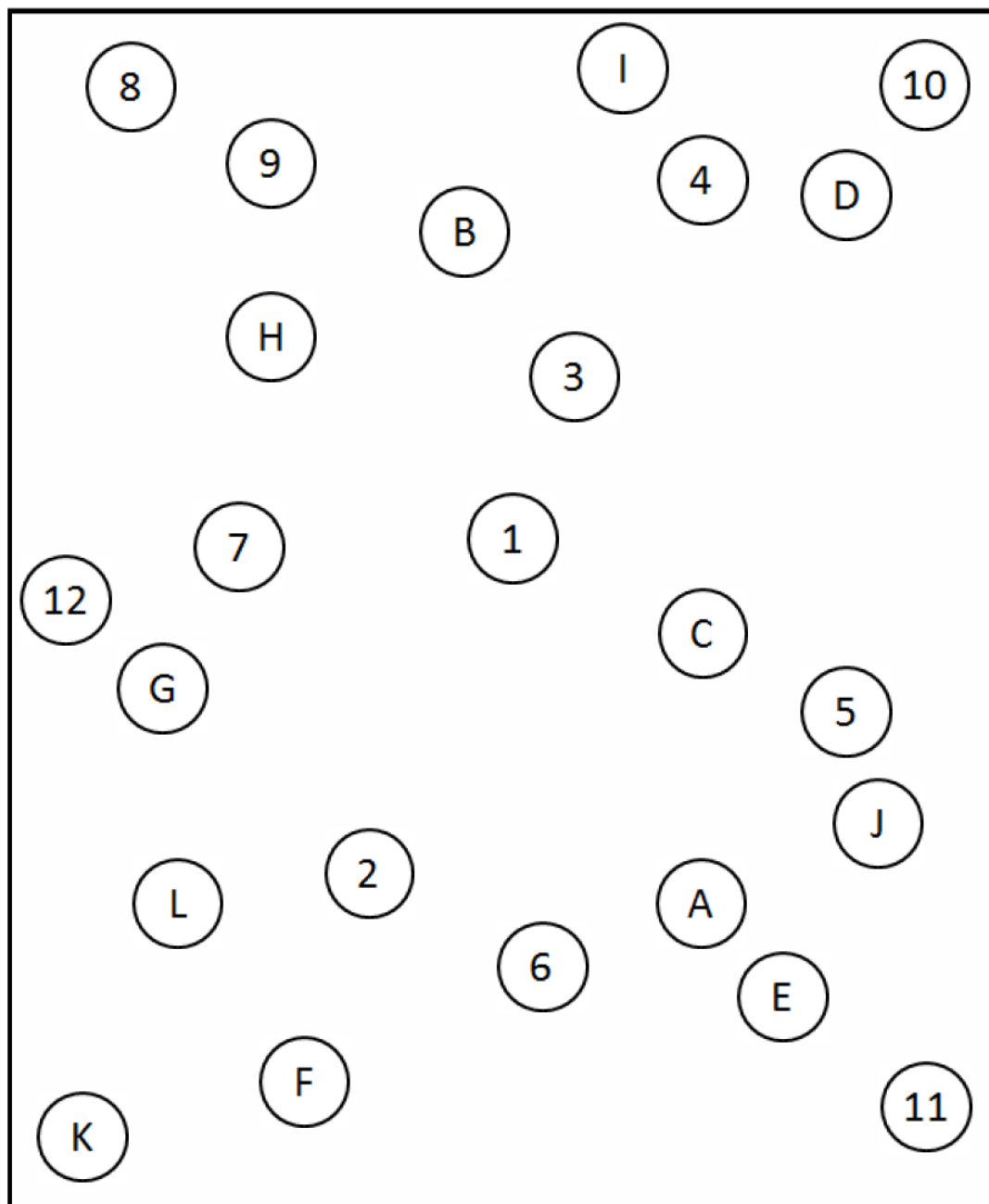
Data: _____



Trail Making Test Part B

Nome do paciente: _____

Data: _____



ANEXO 06: LISTA DE PALAVRAS PARA TESTE DE MEMÓRIA E RECONHECIMENTO

Memória Imediata

Lista de Palavras para Fixação e Recordação					
1ª tentativa		2ª tentativa		3ª tentativa	
Manteiga		Praia		Cabana	
Braço		Braço		Bilhete	
Praia		Cabana		Poste	
Carta		Manteiga		Rainha	
Rainha		Poste		Motor	
Cabana		Motor		Carta	
Poste		Erva		Erva	
Bilhete		Rainha		Braço	
Erva		Bilhete		Manteiga	
Motor		Carta		Praia	
Score		Score		Score	

Seguir para o PHQ-9 e contar 5 minutos. Após os 5 minutos, solicitar ao indivíduo que recorde as 10 palavras.

Evocação das Palavras

Lista de palavras recordadas após 5 minutos	
Manteiga	
Braço	
Praia	
Carta	
Rainha	
Cabana	
Poste	
Bilhete	
Erva	
Motor	
Score	

Logo em seguida, apresentar a lista de 20 palavras para o paciente.

Lista de Palavras para Reconhecimento	
Igreja	
Rainha	
Café	
Cabana	
Manteiga	
Chinelo	
Dólar	
Poste	
Braço	
Aldeia	
Praia	
Corda	
Cinco	
Bilhete	
Carta	
Tropa	
Hotel	
Erva	
Montanha	
Motor	
	<i>Score</i>

ANEXO 07: QUESTIONÁRIO DA ESCALA DE DEPRESSÃO PHQ-9

Versão em português do Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), adaptada por

Santos et al.

AGORA VAMOS FALAR SOBRE COMO O(A) SR.(A) TEM SE SENTIDO NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS.

1) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve pouco interesse ou pouco prazer em fazer as coisas?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
2) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu para baixo, deprimido(a) ou sem perspectiva?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
3) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para pegar no sono ou permanecer dormindo ou dormiu mais do que de costume?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
4) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu cansado(a) ou com pouca energia?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
5) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve falta de apetite ou comeu demais?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
6) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) se sentiu mal consigo mesmo(a) ou achou que é um fracasso ou que decepcionou sua família ou a você mesmo(a)?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
7) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve dificuldade para se concentrar nas coisas (como ler o jornal ou ver televisão)?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
8) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) teve lentidão para se movimentar ou falar (a ponto das outras pessoas perceberem), ou ao contrário, esteve tão agitado(a) que você ficava andando de um lado para o outro mais do que de costume?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
9) Nas últimas 2 semanas, quantos dias o(a) sr.(a) pensou em se ferir de alguma maneira ou que seria melhor estar morto(a)?	(0) Nenhum dia (1) Menos de uma semana (2) Uma semana ou mais (3) Quase todos os dias
10) Considerando as últimas 2 semanas, os sintomas anteriores lhe causaram algum tipo de dificuldade para trabalhar ou estudar ou tomar conta das coisas em casa ou para se relacionar com as pessoas?	(0) Nenhuma dificuldade (1) Pouca dificuldade (2) Muita dificuldade (3) Extrema dificuldade

Pontuação Total: _____