



# Cognição e função renal: achados de uma população brasileira

Cognition and renal function: findings from a Brazilian population

## Autores

Viviane Bernardes de Oliveira  
Chaiben<sup>1</sup> 

Thabata Baechtold da Silveira<sup>1</sup> 

Murilo Henrique Guedes<sup>1</sup>

João Pedro de Almeida  
Fernandes<sup>1</sup>

Joao Henrique Fregadolli  
Ferreira<sup>1</sup>

Julianna Beltrão<sup>2</sup>

Giovanna Foltran Leal<sup>2</sup>

Lucas Henrique Olandoski  
Erbano<sup>1</sup>

Natasha Ludmila Bosch<sup>1</sup>

Roberto Pecoits Filho<sup>1</sup>

Thyago Proença de Moraes<sup>1</sup>

Cristina Pellegrino Baena<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Departamento de Medicina, Curitiba, PR, Brasil.

<sup>2</sup> Pontifícia Universidade Católica do Paraná, Escola de Saúde e Biociências, PR, Brasil.

Data de submissão: 20/03/2018.

Data de aprovação: 25/05/2018.

## Correspondência para:

Cristina Pellegrino Baena.  
E-mail: cbaena01@gmail.com

**Apoio financeiro:** O presente estudo não recebeu apoio financeiro.

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0067

## RESUMO

**Introdução:** A elevação da prevalência de doença renal crônica (DRC) traz consigo um impacto potencial sobre o risco de aceleração da demência. A possível associação entre taxa de filtração glomerular (TFGe) e desempenho cognitivo foi pouco estudada. O objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de desempenho cognitivo em indivíduos com diferentes graus de função renal. **Métodos:** Foram analisados 240 pacientes ambulatoriais atendidos em um serviço de nefrologia classificados segundo a TFGe em grupos com DRC avançada ( $\leq 30\text{ml/min/1,73m}^2$ ), moderada ( $30,1\text{ml/min/1,73m}^2$  a  $\leq 60\text{ml/min/1,73m}^2$ ) ou leve ( $> 60\text{ml/min/1,73m}^2$ ). Testes de memória por listas de palavras, fluência semântica, o mini exame do estado mental e o teste das trilhas (TT) foram aplicados para avaliar o desempenho cognitivo. No TT, escores mais baixos representam melhor cognição. Na regressão linear, função cognitiva foi considerada como variável dependente, enquanto os grupos baseados na TFGe foram considerados como variáveis explicativas. O grupo com TFGe  $> 60\text{ml/min}$  foi utilizado como referência e os modelos foram ajustados para fatores de confusão. **Resultados:** Em nossa população ( $n = 240$ ), 64 pacientes (26,7%) foram diagnosticados com DRC avançada, 98 (40,8%) com DRC moderada e 78 (32,5%) com DRC leve. Não houve diferença estatística entre eles no MEEM ou no teste de fluência verbal. Contudo, em relação aos indivíduos com DRC leve, os pacientes com DRC avançada apresentaram desempenho cognitivo significativamente pior medido pelo TT A [ $50,8s \pm 31,1s$  x  $66,6s \pm 35,7s$  ( $p = 0,016$ )] e TT B [ $92,7s \pm 46,2s$  x  $162,4s \pm 35,7s$  ( $p < 0,001$ )]. Escores significativamente mais baixos no TT B (IC95%) 33,0s (4,5-61,6s) foram observados nos pacientes com DRC leve em comparação com o grupo com DRC avançada na análise multivariada ajustada para idade, escolaridade,

## ABSTRACT

**Introduction:** The prevalence of chronic kidney disease (CKD) is increasing, with a potential impact in the risk of acceleration of dementia. The potential association between glomerular filtration rate (eGFR) and cognitive performance was scarcely studied. The aim of this study was to evaluate cognitive performance levels across different degrees of kidney function. **Methods:** We analyzed 240 outpatients in a nephrology service, classified according to eGFR: Advanced ( $\leq 30\text{ml/min/1.73m}^2$ ), Moderate ( $30,1\text{ml/min/1.73m}^2$  to  $\leq 60\text{ml/min/1.73m}^2$ ), and Mild CKD ( $> 60\text{ml/min/1.73m}^2$ ). Word list memory, Semantic fluency, Mental State Mini Exam and Trail Making Test (TMT) were applied to evaluate cognitive performance. In the TMT, lower scores are associated with better cognition. In linear regression, cognitive function was considered as dependent variables while groups based on eGFR were considered explanatory variables. The group with eGFR  $> 60\text{ml/min}$  was the reference and models were adjusted for confounding factors. **Results:** In our population ( $n = 240$ ) 64 patients (26.7%) were classified as having advanced, 98(40,8%) moderate, and 78(32,5%) mild. There was no statistical difference among them in MMSE or in the verbal fluency test. However, comparing to mild, patients with advanced CKD presented significantly worse cognitive performance measured by TMTA [ $50,8s \pm 31.1s$  versus  $66,6s \pm 35,7s$  ( $p = 0.016$ )] and TMTB [ $92,7s \pm 46,2s$  versus  $162,4s \pm 35,7s$  ( $p < 0.001$ )]. Significantly lower TMTB scores (CI95%) 33,0s (4,5-61,6s) were observed in patients with mild compared to advanced CKD in the multivariate analysis adjusting for age, education, sex, diabetes, and alcohol



sexo, diabetes e uso de álcool. **Conclusão:** DRC avançada esteve independentemente associada a pior desempenho cognitivo medido por um teste de desempenho executivo em comparação à DRC leve.

**Palavras-chave:** Insuficiência Renal; Disfunção Cognitiva; Demência; Testes Neuropsicológicos.

use. **Conclusion:** Advanced CKD is independently associated with poorer cognitive performance measured by an executive performance test compared to mild CKD.

**Keywords:** Renal Insufficiency; Cognitive Dysfunction; Dementia; Neuropsychological Tests.

## INTRODUÇÃO

Sua prevalência é de aproximadamente 11% em países desenvolvidos. Em países situados no quartil socioeconômico mais baixo, o risco de progressão da doença na população é 60% mais elevado.<sup>1</sup> Segundo o estudo Global Burden of Disease, a DRC ocupa a 24ª posição entre as doenças mais prevalentes do mundo e sofreu aumento de 23,8% em seu número de casos na última década. No Brasil, estima-se que a DRC cause entre 4.500 e 6.000 óbitos por ano. O número de pacientes em terapia renal substitutiva entre 2000 e 2012 aumentou à taxa de 3,6% ao ano. A DRC cursa com alta morbidade, está associada a mortalidade e suscita elevados custos sociais e individuais. Pacientes com DRC exigem maior atenção no manejo do autocuidado, dependem de equipamentos médicos, prescrições complexas de medicamentos e planos nutricionais. A doença pode, ainda, resultar em níveis significativos de estresse psicossocial.<sup>2-4</sup>

Várias condições clínicas podem levar ao aumento da suscetibilidade à doença renal, dentre as quais hipertensão arterial e diabetes tipo 2 ocupam posição de destaque. Outros fatores de risco para progressão da doença renal são dislipidemia e tabagismo.<sup>1</sup> Fatores de risco cardiovasculares podem contribuir direta ou indiretamente para a progressão da DRC.<sup>5</sup>

Características socioeconômicas tais como escolaridade também podem influenciar o risco para DRC. O estudo BRAZPD, que incluiu uma coorte nacional de pacientes em diálise peritoneal em tratamento no período de dezembro de 2004 a fevereiro de 2007, relatou a existência de um grande percentual de pacientes analfabetos.<sup>6</sup> Uma vez que o nível de instrução em saúde está relacionado à escolaridade, o número de anos de estudo dos pacientes pode afetar negativamente a progressão ou as complicações relacionadas à DRC.<sup>7</sup> Vários outros estudos publicados não relatam os níveis de escolaridade ou analfabetismo de suas populações.<sup>8</sup>

Outra patologia com grande impacto sobre a saúde é a demência, uma síndrome clínica neurodegenerativa caracterizada pela deterioração progressiva da capacidade cognitiva e de manutenção de uma vida

independente.<sup>9</sup> Entre os diferentes tipos de demência, a doença de Alzheimer, a demência vascular, a demência de corpos de Lewy e a demência frontotemporal são as patologias subjacentes mais comuns.<sup>9</sup> A demência apresenta fase pré-clínica, com evidências de lesões neuropatológicas iniciadas 20 anos antes do aparecimento de sintomas clinicamente relevantes.<sup>10</sup> Fatores de risco modificáveis tais como escolaridade, atividade física, diabetes, hipertensão, obesidade, depressão e tabagismo já foram associados à demência.<sup>11</sup>

O envelhecimento da população projeta uma epidemia de casos de demência. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde, estima-se que até 2050 o número de pessoas com 80 anos ou mais irá quadruplicar, chegando a cerca de 395 milhões. Além disso, o número de casos de demência por Alzheimer triplicará no mesmo período.<sup>12</sup> Dados do estudo Global Burden of Disease de 2016 mostram que, na última década, o número de casos de doença de Alzheimer aumentou em 37,7%.<sup>2</sup>

Nesse sentido, fatores de risco vasculares comuns - hipertensão, diabetes *mellitus*, tabagismo, dislipidemia e doença cardiovascular - podem afetar vários aspectos da cognição.<sup>13-16</sup> O mecanismo de lesão cerebral ainda não está claro, mas sabe-se que baixas taxas de filtração glomerular (TFGe) podem levar a um desequilíbrio no metabolismo do cálcio, fosfato, paratormônio e outros fatores que contribuem para a aceleração da calcificação vascular. A anemia - condição que pode comprometer o suprimento de oxigênio para o cérebro - e o estresse oxidativo podem contribuir para a disfunção cognitiva.<sup>4,17</sup>

O mecanismo de lesão do tecido nervoso pode estar relacionado tanto ao dano vascular quanto às alterações fisiológicas características da doença originadas da uremia e da depressão, ou mesmo aos efeitos colaterais do tratamento.<sup>4</sup> A uremia induz alterações no subendotélio e no endotélio vascular, predispondo os pacientes a aterosclerose acelerada.<sup>18</sup>

Assim, o objetivo do presente estudo foi avaliar os níveis de função cognitiva de indivíduos com diferentes graus de função renal atendidos em um ambulatório acadêmico de nefrologia.

## MÉTODOS

O presente estudo observacional transversal<sup>19</sup> foi realizado no ambulatório de nefrologia do Hospital Nossa Senhora da Luz, situado em Curitiba, no período de abril a setembro de 2016. O estudo obteve a aprovação do Comitê de Ética da instituição.

Os pacientes incluídos no estudo foram atendidos no ambulatório de nefrologia. Alguns vieram após encaminhamento por parte de unidades de atenção primária, enquanto outros já estavam em acompanhamento em função de diferentes manifestações clínicas. Os pacientes residiam em Curitiba e outras regiões do estado do Paraná. Os pacientes foram recrutados consecutivamente por duas enfermeiras que desconheciam a hipótese do estudo. Os critérios de exclusão foram analfabetismo, déficit visual, comprometimento auditivo, uso de medicamentos que afetam a cognição - tais como neurolépticos, antiparkinsonianos e anticonvulsivantes - ou tratamento para doença psiquiátrica ativa.

Todos os avaliados receberam orientações sobre o estudo e assinaram termo de consentimento livre e esclarecido antes de sua inclusão no estudo. Em seguida, os prontuários dos pacientes foram analisados para informações sobre comorbidades, medicamentos de uso contínuo, pressão arterial, exames laboratoriais recentes, etilismo, atividade física e tabagismo.

A função renal foi estimada através da creatinina sérica e ajustada para idade e sexo, pela fórmula CKD-EPI: mulheres =  $144 \times (\text{CrS}/0,7)^{-0,329} \times 0,993^{\text{idade}}$ ; e homens =  $144 \times (\text{CrS}/0,7)^{-0,411} \times 0,993^{\text{idade}}$ .<sup>5</sup> O cálculo foi realizado sem considerar raça como variável, uma vez que as características da população negra brasileira diferem das da população americana utilizada como base para a definição do cálculo da fórmula CKD-EPI.<sup>3</sup>

### TESTES COGNITIVOS

Os pacientes foram submetidos a testes para avaliar sua função cognitiva executiva. Os quesitos avaliados foram fluência verbal (número de animais citados pelo participante em um minuto), memória imediata (número de palavras mencionadas e lembradas imediatamente pelo participante) e orientação, memória, atenção e compreensão através do Mini Exame do Estado Mental (MEEM)<sup>20</sup> e do Teste de Trilhas partes A e B (TT A e B) (Apêndice 1). Na parte A do TT, círculos são numerados de 1 a 25 e o paciente deve desenhar linhas para ligar os números em ordem crescente. Na Parte B, os círculos incluem números de 1 a 13 e letras de A a L. Como na Parte A, o paciente

desenha linhas para ligar os círculos em ordem crescente, mas com a tarefa adicional de alternar entre números e letras. As pontuações representam o tempo necessário para concluir o teste, de modo que escores mais baixos indicam tempos mais baixos.<sup>20</sup> Por ser a patologia que mais gera confusão diagnóstica com déficit cognitivo,<sup>9</sup> a depressão foi avaliada pela Escala de Depressão Geriátrica.<sup>21</sup> Os testes foram aplicados em um consultório silencioso, por uma equipe previamente treinada por um psicólogo e supervisionada pelo investigador, com duração de cerca de 30 minutos.

### ANÁLISE ESTATÍSTICA

Considerando o efeito da função glomerular sobre a cognição relatado em outros estudos ( $R^2 = 0,10$ ) (22), para proporcionar um poder estatístico de 80% e um nível alfa de 5%, o tamanho da amostra foi estimado em 232 pacientes.

As variáveis contínuas foram apresentadas como médias e desvios-padrão, ou como medianas e intervalos interquartílicos, conforme indicado. Variáveis categóricas foram apresentadas como percentagens. As comparações foram feitas por análise de variância (ANOVA) e os percentuais foram comparados pelo teste do qui-quadrado. Para variáveis sem distribuição normal, foi realizado o teste de Kruskal-Wallis. A variável taxa de filtração glomerular foi classificada em 3 categorias: categoria 1, TFGe menor ou igual a 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; categoria 2, TFGe entre 30,1 e 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>; e categoria 3, TFGe acima de 60,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>.

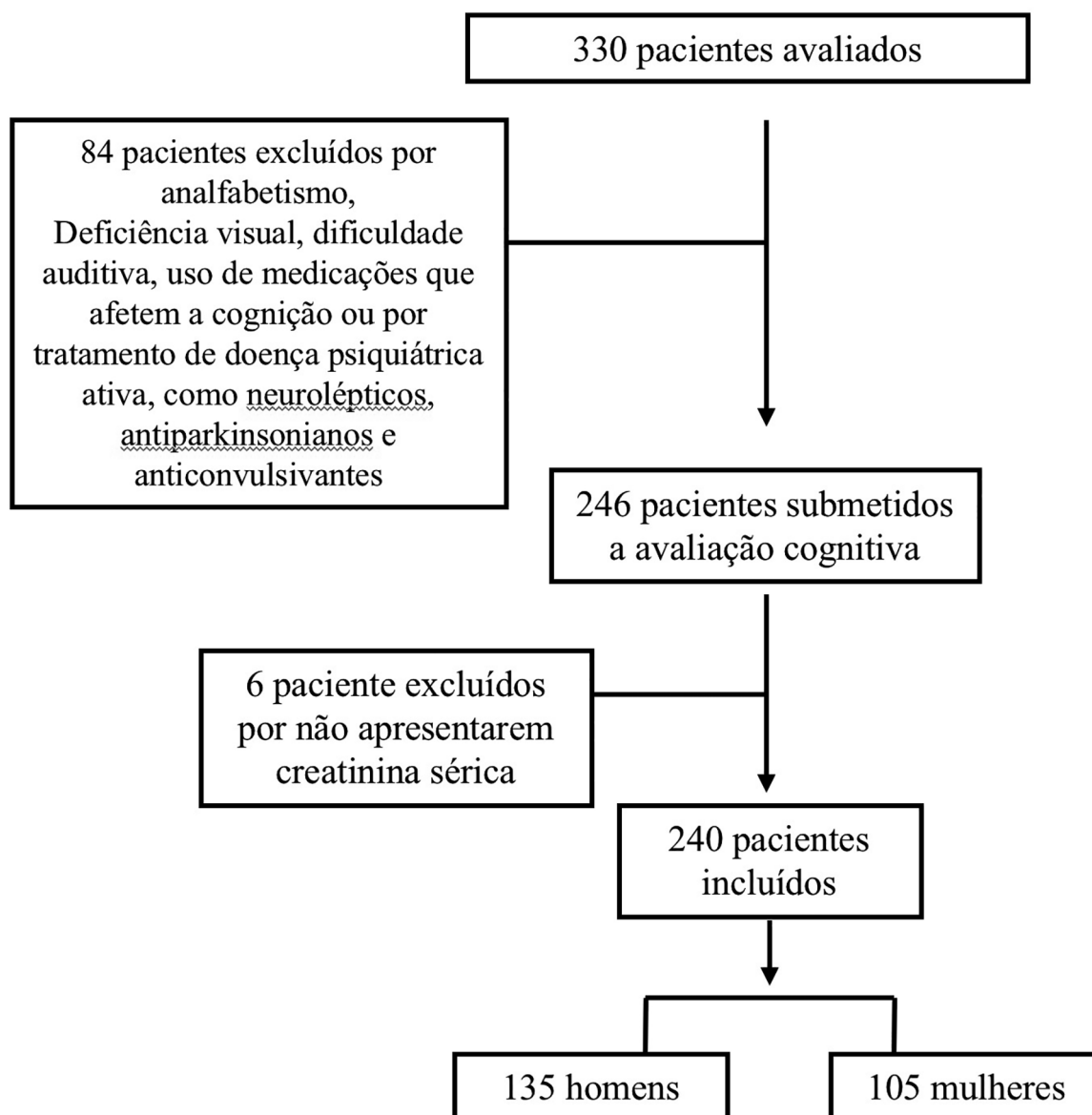
Nos modelos de regressão linear múltipla, as variáveis contínuas da função cognitiva foram consideradas como variáveis dependentes e a categoria função renal foi considerada como a variável explicativa, sendo TFGe acima de 60,1 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> adotado como valor de referência.

Variáveis que tiveram significância na análise univariada foram utilizadas como co-variáveis, além de sexo, idade, escolaridade, diabetes, tabagismo e etilismo. O nível de significância foi estabelecido em 5% e as análises foram realizadas no programa IBM SPSS Statistics 20.

## RESULTADOS

Dos 330 pacientes avaliados, 84 foram excluídos em função dos critérios de exclusão (analfabetismo, déficit visual ou auditivo, uso de medicamentos). Dos 246 pacientes submetidos à avaliação cognitiva, seis foram excluídos por não apresentarem creatinina sérica, o que impossibilitou a avaliação da função renal (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma dos participantes.



### Fluxograma – critérios de seleção

Duzentos e quarenta pacientes foram incluídos no estudo e posteriormente divididos em função da TFGe. As características da amostra por categoria de função glomerular são apresentadas na Tabela 1. Sexo, idade, hipertensão, etilismo, dislipidemia e diabetes diferiram significativamente entre as categorias de função renal.

A Tabela 2 apresenta informações sobre cognição. Os pacientes na categoria de função renal mais deteriorada apresentaram piores resultados cognitivos nos testes de função executiva TT A ( $p = 0,016$ ) e TT

B ( $p < 0,001$ ) e na avaliação de memória anterógrada ( $p = 0,049$ ). Não foi identificada diferença estatística para depressão entre as três categorias no MEEM ou no teste de fluência verbal.

A Tabela 3 exibe os resultados da análise de regressão linear múltipla dos testes de função cognitiva. Os resultados dos testes de função executiva (TT A e B), além dos modelos em que os valores foram ajustados para idade, anos de estudo, sexo, diabetes, déficit cognitivo e etilismo, são apresentados. Independente de idade, anos de estudo, sexo, diabetes, escolaridade

**TABELA 1** CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DOS PACIENTES SEGUNDO TFG<sub>e</sub> (N = 240; HOMENS = 135; MULHERES = 105)

	Variável			p-value*
	> 60 (n = 78; 32,5%)	30,1 - 60 (n = 98; 40,8%)	≤ 30 (n = 64; 26,7%)	
Homens	32 (41,0)	66 (67,3)	37 (57,8)	0,002
Idade (anos)	48,9 ± 14,0	63,1 ± 15,1	63,4 ± 12,6	< 0,001
Anos de estudo				0,007
Até 4	20 (25,6)	45 (45,9)	34(53,1)	
5 a 8	26 (33,3)	18 (18,4)	13(20,3)	
9 ou mais	32 (41,0)	35 (35,7)	17(26,6)	
Casado	49 (62,8)	63 (64,3)	33 (51,6)	0,234
Tabagismo	35 (44,9)	47 (48,0)	40 (62,5)	0,086
Etilismo	24 (30,8)	16 (16,3)	10 (15,6)	0,031
Distúrbios do sono	56 (71,8)	67 (68,4)	51 (79,7)	0,284
Prática de atividade física	36 (46,2)	42 (42,9)	24 (37,5)	0,581
Pressão arterial sistólica	134,8 ± 24,3	136,1 ± 22,0	145,5 ± 28,2	0,035
Déficit cognitivo (MEEM)	34 (44,2)	44 (44,9)	26 (40,6)	0,858
Diabetes	12 (15,4)	28 (28,6)	31 (48,4)	< 0,001
Hipertensão	56 (87,5)	81 (90,0)	59 (93,6)	0,498
Dislipidemia	29 (37,2)	58 (59,2)	35 (54,7)	0,011
Uso de anticonvulsivantes	2 (2,6)	1 (1,0)	1 (1,6)	-

Resultados relatados como média ± desvio padrão ou frequência (percentual)

\*ANOVA fator único ou teste do qui-quadrado;  $p < 0,05$

e etilismo, os indivíduos que se encontravam na pior categoria de taxa de filtração glomerular apresentaram pior desempenho no teste TT B. Em comparação com a categoria 1, a categoria 3 levou 69,7 (40 - 99) segundos a mais ( $p < 0,001$ ) para realizar o teste. Na categoria 2, a diferença foi de 35,8 (10,2 - 61,4) segundos ( $p = 0,006$ ) em relação à categoria 1.

## DISCUSSÃO

Apesar de DRC e demência compartilharem fatores de risco, o impacto independente da gravidade da DRC sobre a demência não foi investigado em pacientes brasileiros. O principal achado do presente estudo foi que DRC avançada está independentemente associada a pior desempenho cognitivo medido por um teste de desempenho executivo.

Além disso, nossos achados mostram que, entre os pacientes com disfunção renal, a prevalência de disfunção cognitiva aumenta linearmente com o declínio da TFG<sub>e</sub>, em uma associação independente de idade, anos de estudo, sexo, diabetes e etilismo. Os testes

de função cognitiva, memória anterógrada e fluência verbal não revelaram diferenças na amostra estudada.

Vários estudos recentes exploraram o risco de comprometimento cognitivo em pacientes com disfunção renal. No estudo CRIC, Tamura *et al.* avaliaram 3591 pacientes através do MEEM e demonstraram que TFG abaixo de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> esteve associada com aumento de 47% no declínio cognitivo, independentemente da doença e dos fatores de risco vascular. Contudo, a associação não foi significativa após ajuste para níveis de hemoglobina, demonstrando a influência da anemia nessa disfunção.<sup>14</sup> Em outro estudo, esses mesmos autores, com o objetivo de avaliar a associação entre declínio cognitivo e progressão da DRC, analisaram prospectivamente 3883 pacientes com comprometimento cognitivo basal avaliado pelo MEEM por um período de 6,1 anos. Os autores não relataram associação entre as variáveis analisadas.<sup>23</sup> Esses achados concordam com a ausência de associação observada em nosso estudo ao utilizarmos o MEEM para avaliar cognição.



**TABELA 2** RESULTADOS DOS TESTES COGNITIVOS ENTRE PACIENTES EM DIFERENTES ESTÁGIOS DE ACORDO COM A TFG

Variável	p-value*			
	> 60	30,1 - 60	≤ 30	
Mini Mental State Exam (MMSE) (n = 238)				0,301
N	78	97	64	
Mediana	26,5	25	26	
II	5	5	6	
Escala de Depressão Geriátrica - 15 (n = 236)				0,753
N	77	96	63	
Mediana	4	3	3	
II	3	5	3	
Teste de Memória Anterógrada (n = 237)				0,049
N	77	97	63	
Mediana	6	6	6	
II	1	2	2	
Teste de Fluência Verbal (n = 237)				0,120
N	77	97	63	
Mediana	16	15	15	
II	8	8	5	
Tempo no TT A (n = 227) (em segundos)				0,016
N	77	91	59	
Média	50,8	60,9	66,6	
DP	31,1	31,6	35,7	
Tempo no TT B (n = 146) (em segundos)				< 0,001
N	57	55	34	
Média	92,7	128,6	162,4	
DP	46,2	66,5	97,0	

II: intervalo interquartilico; DP: desvio padrão

\*ANOVA fator único ou teste não paramétrico de Kruskal-Wallis;  $p < 0,05$ .

TT A: Teste das Trilhas parte A

TT B: Teste das Trilhas parte B

**TABELA 3** COEFICIENTES LINEARES DO TESTE DAS TRILHAS PARTES A E B (EM SEGUNDOS) SEGUNDO CATEGORIAS DE TFG

Teste*	Categoria	Modelo bruto		Modelo 1		Modelo 2	
		$\beta$ (CI95%)	p-value	$\beta$ (CI95%)	p-value	$\beta$ (CI95%)	p-value
TMT A	> 60 (ref)						
	30,1 - 60	10,1 (0,20 - 20,1)	0,046	-0,1 (-9,8 - 9,6)	0,991	0,1 (-9,1 - 9,2)	0,986
	≤ 30	15,9 (4,8 - 26,9)	0,005	4,4 (-6,1 - 14,9)	0,405	3,2 (-7,0 - 13,3)	0,540
TMT B	> 60 (ref)						
	30,1 - 60	35,8 (10,3 - 61,4)	0,006	20,6 (-5,4 - 46,5)	0,119	6,3 (-19,1 - 31,7)	0,624
	≤ 30	69,7 (40,4 - 99,0)	< 0,001	48,6 (19,8 - 77,4)	0,001	33,0 (4,5 - 61,6)	0,024

B (IC95%): coeficiente estimado e intervalo de confiança de 95%

\* Tempo em segundos para concluir o teste

TT A: Teste de Trilhas parte A

TT B: Teste de Trilhas parte B

Modelo bruto 1: ajustado para idade, anos de estudo e sexo

Modelo 2 - TT A: ajustado para idade, anos de estudo, sexo, diabetes e déficit cognitivo

Modelo 2 - TT B: ajustado para idade, anos de estudo, sexo, diabetes, déficit cognitivo e etilismo

Lee *et al.* estudaram 4686 idosos japoneses no tocante à relação entre declínio cognitivo e DRC em pacientes sem demência. Usando a ferramenta de avaliação funcional do National Center for Geriatrics and Gerontology, os autores também demonstraram que valores mais baixos de TFGe foram associados a pior função cognitiva nos domínios da atenção e da velocidade de processamento.<sup>24</sup>

Através da aplicação de diferentes testes, e especialmente por conta da sensibilidade do TT B, no qual busca visual, varredura, velocidade de processamento, flexibilidade mental e funções executivas são avaliadas, é possível detectar perda prematura da função cognitiva.<sup>4,25</sup> Selinger *et al.* demonstraram que além de apresentarem desempenho pior em testes de análise verbal e/ou memória visual, pacientes com disfunção renal também exibiram declínio mais rápido dessas funções com a idade.<sup>26</sup>

Sabe-se que a função cognitiva diminui com a idade, mas a taxa desse declínio apresenta grande variabilidade entre indivíduos.<sup>27</sup> Entre os pacientes com disfunção renal, estudos relatam médias de desempenho cognitivo mais baixas em relação à população com função renal preservada.

Ao contrário de nossos achados, Helmer *et al.* não encontraram associação entre taxa de filtração glomerular e declínio cognitivo ou demência, mas demonstraram que a função cognitiva é pior em indivíduos com disfunção renal mais grave.<sup>28</sup>

A associação entre declínio cognitivo, especialmente da função executiva, e disfunção renal pode ser explicada pela disfunção endotelial que ocorre nos estágios precoces da doença renal em pacientes com fatores de risco cardiovasculares e indivíduos com comprometimento cognitivo. No entanto, estudos revelam que após ajuste para tais fatores, a associação entre os dois permanece significativa,<sup>29</sup> apontando para um efeito independente.

A fisiopatologia do declínio cognitivo em pacientes com disfunção renal ainda é obscura. No entanto, supõe-se que as características dos domínios cognitivos afetados assemelham-se às da demência vascular, uma vez que os pacientes apresentam déficit de atenção e função executiva, com dificuldades em desempenho motor e processamento de informações<sup>30</sup>.

Distúrbios neurológicos podem estar associados a comprometimento da função renal, tais como estresse oxidativo, anemia, presença de toxinas metabólicas,

ou mesmo a fatores de risco vascular como hipertensão, diabetes mellitus, tabagismo, dislipidemia e doença cardiovascular. A patologia vascular parece estar relacionada ao comprometimento de pequenos vasos, levando a disfunção endotelial acompanhada de inflamação. Em 2008, Ikram *et al.* demonstraram uma associação entre alteração da função renal e marcadores de doenças vasculares cerebrais de pequenos vasos, demonstrada em imagens de ressonância magnética, e que tal ocorrência se manifestava independentemente dos fatores de risco cardiovasculares.<sup>13-16,28,31</sup>

Nossos resultados estão alinhados com estudos anteriores, pois nossas análises foram controladas para fatores de risco cardiovasculares como idade, sexo e etilismo, o que não foi feito na maioria de tais estudos. Além disso, nossos resultados ampliam o atual corpo de evidências sobre a população de um país em desenvolvimento, onde projeta-se que a demência deva atingir níveis alarmantes nas próximas décadas.<sup>10</sup>

As limitações do presente estudo incluem seu delineamento, que limitou a inferência da temporalidade entre função cognitiva e função renal. Outra limitação foi a não determinação dos níveis de hemoglobina - e consequentemente anemia - para demonstrar a relação entre cognição e esse parâmetro.<sup>14</sup> Também pode-se considerar que pacientes que frequentam serviços de saúde não são representativos da população geral. No entanto, os resultados encontrados no presente estudo aportam implicações clínicas e podem servir para apoiar o financiamento de medidas preventivas para demência e melhorar as estratégias de utilizadas com a população em tratamento por doença renal.

Os resultados evidenciam a necessidade de rastrear o declínio cognitivo em indivíduos com DRC, a fim de detectar possíveis dificuldades no tratamento e garantir que os pacientes e seus familiares e cuidadores consigam compreender e, assim, garantir a adesão ao tratamento. Uma análise prospectiva da associação entre declínio cognitivo e diminuição da taxa de filtração glomerular pode elucidar o impacto sobre os desfechos clínicos nessa população.

Em conclusão, nosso estudo mostra que a DRC avançada está independentemente associada a pior desempenho cognitivo, especialmente na função executiva, independentemente da idade, sexo, anos de estudo e etilismo em uma população atendida em um ambulatório de referência em nefrologia.

## AGRADECIMENTOS

Thabata Baechtold da Silveira recebeu uma bolsa da Fundação Araucária e João Pedro de Almeida Fernandes recebeu uma bolsa do CNPq para participar do estudo.

## MATERIAL SUPLEMENTAR

O seguinte material online está disponível para o presente artigo:

Apêndice 1

## REFERÊNCIAS

- Webster AC, Nagler EV, Morton RL, Mason P. Chronic Kidney Disease. *Lancet* 2017;389:1238-52.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2015;386:743-800.
- Barreto SM, Ladeira RM, Duncan BB, Schmidt MI, Lopes AA, Benseñor IM, et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. *J Epidemiol Community Health* 2016;70:380-9.
- Schneider SM, Kielstein JT, Braverman J, Novak M. Cognitive Function in Patients With Chronic Kidney Disease: Challenges in Neuropsychological Assessments. *Semin Nephrol* 2015;35:304-10.
- KDIGO. Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl* 2012;3:S1-150.
- Fernandes N, Bastos M, Cassi H, Machado N, Ribeiro J, Martins G, et al.; Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study. The Brazilian Peritoneal Dialysis Multicenter Study (BRAZPD): characterization of the cohort. *Kidney Int Suppl* 2008:S145-51.
- Franco MRG, Bastos MG, Qureshi AR, Schreider A, Bastos KA, Divino-Filho JC, et al. Incident elderly patients on peritoneal dialysis: Epidemiological characteristics and modality impact on survival time. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2017;28:782-91.
- Group C-UPDS. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:198-207.
- Gallucci Neto J, Tamelini MG, Forlenza OV. Diagnóstico diferencial das demências. *Rev Psiquiatr Clín* 2005;32:119-30.
- Wimo A, Jönsson L, Bond J, Prince M, Winblad B; Alzheimer Disease International. The worldwide economic impact of dementia 2010. *Alzheimers Dement* 2013;9:1-11.e3.
- Norton S, Matthews FE, Barnes DE, Yaffe K, Brayne C. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *Lancet Neurol* 2014;13:788-94.
- World Health Organization (WHO). Are you ready? What you need to know about ageing [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2012 [cited 2018 Mar 10]. Available from: <http://www.who.int/world-health-day/2012/toolkit/background/en/>
- Etgen T. Kidney disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res Ther* 2015;7:29.
- Kurella Tamura M, Xie D, Yaffe K, Cohen DL, Teal V, Kasper SE, et al. Vascular risk factors and cognitive impairment in chronic kidney disease: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:248-56.
- Mendley SR, Matheson MB, Shinnar S, Lande MB, Gerson AC, Butler RW, et al. Duration of chronic kidney disease reduces attention and executive function in pediatric patients. *Kidney Int* 2015;87:800-6.
- 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;18:2205-13.
- Staekenborg SS, van der Flier WM, van Straaten EC, Lane R, Barkhof F, Scheltens P. Neurological signs in relation to type of cerebrovascular disease in vascular dementia. *Stroke* 2008;39:317-22.
- Vanholder R, Argilés A, Baurmeister U, Brunet P, Clark W, Cohen G, et al. Uremic toxicity: present state of the art. *Int J Artif Organs* 2001;24:695-725.
- von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *BMJ* 2007;335:806-8.
- Mota MMPE, Banhato EFC, Silva KCA, Cupertino APFB. Triagem cognitiva: comparações entre o mini-mental e o teste de trilhas. *Estud Psicol* 2008;25:353-9.
- Almeida OP, Almeida SA. Confiabilidade da versão brasileira da Escala de Depressão em Geriatria (GDS) versão reduzida. *Arq Neuropsiquiatr* 1999;57:421-6.
- Palmer ND, Sink KM, Smith SC, Xu J, Bowden DW, Huggenschmidt CE, et al. Kidney disease and cognitive function: African American-diabetes heart study MIND. *Am J Nephrol* 2014;40:200-7.
- Kurella Tamura M, Yaffe K, Hsu CY, Yang J, Sozio S, Fischer M, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Cognitive Impairment and Progression of CKD. *Am J Kidney Dis* 2016;68:77-83.
- Lee S, Shimada H, Park H, Makizako H, Lee S, Doi T, et al. The association between kidney function and cognitive decline in community-dwelling, elderly Japanese people. *J Am Med Dir Assoc* 2015;16:349.e1-5.
- Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19:203-14.
- Seliger SL, Weiner DE. Cognitive impairment in dialysis patients: focus on the blood vessels? *Am J Kidney Dis* 2013;61:187-90.
- Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, et al. Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull* 2009;92:135-52.
- 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;77:2043-51.
- 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. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:764-70.
- O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
- Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, van der Lugt A, Breteler MM. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke* 2008;39:55-61.