



UNIVERSIDADE FEDERAL DO CEARÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS MÉDICAS

CAMILLA MARONI MARQUES FREIRE DE MEDEIROS

**DEFICIT COGNITIVO, BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E MORTALIDADE EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

FORTALEZA

2019

CAMILLA MARONI MARQUES FREIRE DE MEDEIROS

***DEFICIT* COGNITIVO, BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E MORTALIDADE EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Doutorado em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para qualificação do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

FORTALEZA

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação
Universidade Federal do Ceará
Biblioteca Universitária
Gerada automaticamente pelo módulo Catalog, mediante os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

M438d Medeiros, Camilla.

DEFICIT COGNITIVO, BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E MORTALIDADE EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO / Camilla
Medeiros. – 2020.

71 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Fortaleza, 2020.

Orientação: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

1. Deficit cognitivo. 2. Mortalidade. 3. Biomarcador de lesão endotelial. 4. Doenças
cardiovasculares. I. Título.

CDD 610

CAMILLA MARONI MARQUES FREIRE DE MEDEIROS

**DEFICIT COGNITIVO, BIOMARCADORES ENDOTELIAIS E MORTALIDADE EM
PACIENTES EM HEMODIÁLISE: UM ESTUDO DE COORTE PROSPECTIVO**

Tese submetida à Coordenação do Programa de Doutorado em Ciências Médicas da Universidade Federal do Ceará, como parte dos requisitos para qualificação do título de Doutora em Ciências Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Alexandre Braga Libório.

Aprovada em: ___/___/___

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Alexandre Braga Libório
(Orientador – Universidade Federal do Ceará – UFC)

Prof. Dr. Gdayllon Cavalcante Meneses
(Universidade Federal do Ceará – UFC)

Prof. Dr. Geraldo Bezerra da Silva Junior
(Universidade de Fortaleza – UNIFOR)

Profa. Dra. Candice Torres de Melo Bezerra Cavalcante
(Universidade de Fortaleza – UNIFOR)

Profa. Dra. Fernanda Macedo de Oliveira Neves

Para Maria Luiza e João Victor, aqueles
que fazem meus dias mais alegres e
singulares.

AGRADECIMENTOS

Ao meu marido, Evandro, com quem tenho o privilégio de conviver há quase 20 anos. E com quem tem sido uma grande satisfação compartilhar minha vida e tudo que a ela pertence. Obrigada por ser essa pessoa extraordinária!

Aos meus filhos, Maria Luiza e João Victor, que tão prontamente dividiram sua mãe com um intruso complexo, mas também recompensador.

Ao meu pai, Milton (In memoriam), por dividir as expectativas desse sonho comigo, até quando lhe foi permitido. Por quem sempre tive admiração e respeito e de quem sinto falta a todo instante.

À minha mãe, Zilene, e minhas irmãs, Stella, Cibelle e Talliana, meus cunhados e sobrinhos, por entenderem os momentos de ausência e por sempre me apoiarem incondicionalmente.

Ao Professor Doutor Alexandre Braga Libório, meu orientador, com quem aprendi a transitar num terreno pedregoso chamado “pesquisa” e por quem tenho profunda admiração. Obrigada por sempre me indicar uma saída num intrincado labirinto de inseguranças e dúvidas. Ao final deste trabalho, tenho plena convicção de que saio não só com mais aprendizado, mas, sobretudo, com um bom amigo.

Ao Professor Doutor Gdayllon Menezes (e toda a equipe do laboratório da Doutora Alice Martins), por ter aceitado prontamente executar a fase de análise laboratorial de biomarcadores, mesmo nas horas mais incômodas.

Aos alunos de iniciação científica, Bruna, Bruno e Vinicius, que estiveram comigo durante a fase de coleta de material pela postura costumaz de respeito, compromisso e cordialidade em todo o processo.

As minhas amigas Fernanda e Bruna, pela sempre presente benevolência, apoio e otimismo. Certamente, eu precisaria de bem mais que uma tese para descrevê-las. Vocês são pessoas espetaculares.

A minha amiga Celine, que me ajudou a abrir uma trilha pessoal quando o caminho parecia não ter saída.

Às enfermeiras Luciana e Camila e ao enfermeiro Thiago e toda a equipe de enfermagem das clínicas participantes, que aceitaram realizar as coletas de amostras de sangue em suas rotinas já tão atribuladas.

A todos que fazem as clínicas Pronefron Aldeota, Pronefron Messejana e Prontorim, por sempre receber a equipe de pesquisadores com simpatia, cordialidade e um café quente a qualquer hora.

Aos pacientes participantes, que tão gentilmente concederam seu tempo para a realização dessa tarefa e para quem este trabalho foi fundamentalmente realizado.

Por fim, a todos que contribuíram para a realização desse trabalho, meu eterno e sincero agradecimento.

(...) “Cada indivíduo é o que respirou, o que nutriu, o que deleitou a sua consciência ao longo de toda vida. Isso é a sua alma, a sua imortalidade: A sua vida nos outros”.

(Boris Pasternak - Dr. Jivago)

RESUMO

Introdução: Pacientes em hemodiálise apresentam maior prevalência de *deficit* cognitivo quando comparados à população geral, resultando em pior prognóstico e maiores índices de mortalidade. A doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade nesses pacientes. Biomarcadores de lesão endotelial são correlacionados com doença cardiovascular e mortalidade nessa população. Até o momento, não encontramos estudos avaliando a associação entre *deficit* cognitivo e mortalidade por doença cardiovascular em pacientes submetidos à hemodiálise.

Objetivo: avaliar a associação entre *deficit* cognitivo e mortalidade cardiovascular e não cardiovascular e se essa possível associação é independente dos biomarcadores de lesão endotelial. **Metodologia:** Estudo de coorte, prospectivo com 216 pacientes, recrutados em 3 centros de hemodiálise na cidade de Fortaleza – CE, entre julho de 2016 e julho de 2019, e seguidos por 30 meses. Dados sociodemográficos, clínicos e laboratoriais foram obtidos mediante questionários, entrevista com os pacientes e prontuário eletrônico. A função cognitiva foi obtida por meio do Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). Amostras de soro sanguíneo foram coletadas para a dosagem dos biomarcadores VCAM-1, ICAM-1, Syndecan –1 e angiopoietina – 2 (AGPT2). Modelos de riscos proporcionais de Cox foram usados para medir a associação entre função cognitiva e cada um dos biomarcadores com mortalidade cardiovascular e não cardiovascular. **Resultados:** a função cognitiva esteve associada à mortalidade cardiovascular (cada aumento de 1 desvio padrão no escore Z de função cognitiva esteve associado a um risco 69% menor de mortalidade cardiovascular (HR 0,31; 95% IC 0,17-0,58), mas não houve associação com mortalidade não cardiovascular. A função cognitiva esteve correlacionada de maneira inversa com todos os marcadores de lesão endotelial, com exceção de VCAM –1. Também houve associação entre ICAM –1, syndecan –1 e AGPT2 com doença cardiovascular. A associação entre função cognitiva e mortalidade cardiovascular permaneceu significativa, sem atenuação no valor HR (HR ajustado 0,32 95% IC 0,16-0,59), depois de incluído cada biomarcador de lesão endotelial individualmente no modelo Cox. **Conclusão:** a função cognitiva esteve associada à mortalidade cardiovascular, e essa associação não pode ser explicada por nenhum dos biomarcadores de lesão endotelial.

Palavras-chave: Mortalidade. *Deficit* cognitivo. Biomarcador de lesão endotelial. Hemodiálise. Doenças cardiovasculares.

ABSTRACT

Introduction: Patients on hemodialysis have a higher prevalence of cognitive deficits, resulting in worse prognosis and higher mortality rates. Cardiovascular disease is the main cause of mortality in these patients. Endothelial lesion biomarkers are correlated with cardiovascular disease and mortality in this population. so far, we have not found studies evaluating the association between cognitive deficits and mortality from cardiovascular disease in patients undergoing hemodialysis. **Objective:** To evaluate the association between cognitive impairment and cardiovascular and noncardiovascular mortality and whether this possible association is independent of endothelial injury markers. **Methodology:** Prospective cohort study with 216 patients from 3 hemodialysis centers in the city of Fortaleza-CE, between June 2016 and June 2019 and followed for 30 months. Sociodemographic, clinical and laboratory data were obtained through questionnaires, patient interviews and electronic medical records. Cognitive function was accessed through the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). Blood plasma samples were collected for the measurement of biomarkers VCAM-1, ICAM-1, Syndecan-1 and Angiopoietin -2 (AGPT2). Cox proportional hazards regression models were used to measure the association between cognitive function and each of the biomarkers with cardiovascular and non-cardiovascular mortality. **Results:** Cognitive function was associated with cardiovascular mortality (each 1 SD increase in cognitive function score associated with 69% lower risk of cardiovascular mortality (HR 0.31; 95% confidence interval [CI] 0.17-0.58), but was not associated with noncardiovascular mortality. Cognitive function was also associated with all markers of endothelial lesion except VCAM-1. There was also an association between ICAM-1, Syndecan -1 and AGPT2 with cardiovascular disease. The association between cognitive function and mortality cardiovascular disease remained significant, with no attenuation in HR value (adjusted HR 0.32 95% CI 0.16-0.59), after including each endothelial lesion biomarker individually in the Cox model. **Conclusion:** Cognitive function was associated with cardiovascular mortality but not with non-cardiovascular mortality. and this association cannot be explained by any of the endothelial lesion biomarkers.

Keywords: Mortality. Cognitive impairment. Endothelial-related biomarker, Hemodialysis. Cardiovascular disease.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Prevalência brasileira de diálise por região.....	17
Figura 2 - Taxa de mortalidade geral de pacientes em hemodiálise, ao longo do tempo.....	19
Figura 3 - Fatores contribuintes para o declínio cognitivo em pacientes em HD.....	26
Figura 4 - Ilustração do glicocálix endotelial.....	28
Figura 5 - Fluxograma dos pacientes do estudo.....	39
Figura 6 - Associação entre função cognitiva e biomarcadores de lesão endotelial.....	42
Figura 7 - Curva de sobrevida para mortalidade cardiovascular e não cardiovascular, de acordo com tercís de função cognitiva.....	44
Figura 8 - Associação de biomarcadores de lesão endotelial e mortalidade cardiovascular.....	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Estadiamento da DRC segundo critérios KDOQI.....	15
Tabela 2 - Itens avaliados pelo teste cognitivo CAMCOG.....	35
Tabela 3 - Características dos pacientes por tercis de função cognitiva.....	40

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLA

AH	Ácido hialurônico
AIT	Ataque Isquêmico Transitório
AGPT 2	Angiopietina 2
CAMCOG	Teste Cognitivo Cambridge
CDC	“Centers for Disease Control and Prevention”
DCV	Doença Cardiovascular
DM	Diabetes Mellitus
DRC	Doença Renal Crônica
ERO	Espécie reativa do oxigênio
ERN	Espécie reativa do nitrogênio
EUA	Estados Unidos da América
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HD	Hemodiálise
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICAM	Molécula de Adesão Intracelular
KDOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
PTH	Paratormônio
SBN	Sociedade Brasileira de Nefrologia
SH	Sulfato de Heparano
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TFG	Taxa de filtração glomerular
USRDS	United States Renal Data System
VCAM	Molécula de Adesão Celular Vascular

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
1.1	Doença renal crônica: definição e classificação.....	14
1.2	Epidemiologia da DRC.....	15
1.3	Epidemiologia da hemodiálise.....	16
1.4	Mortalidade em hemodiálise.....	18
1.5	Funções cognitivas.....	20
1.6	Cognição e Hemodiálise.....	24
1.7	Cognição e mortalidade em hemodiálise.....	26
1.8	Glicocálix endotelial.....	27
1.9	Biomarcadores de lesão endotelial em pacientes em hemodiálise.....	29
2	OBJETIVOS.....	32
2.1	Objetivo geral.....	32
2.2	Objetivos específicos.....	32
3	MATERIAIS E MÉTODOS.....	33
3.1	Tipo do estudo.....	33
3.2	Local do estudo.....	33
3.3	População do estudo.....	33
3.4	Crítérios de inclusão.....	33
3.5	Crítérios de exclusão.....	33
3.6	Coleta de dados e procedimentos adotados.....	34
3.6.1	Dados sociodemográficos.....	34
3.6.2	Avaliação cognitiva.....	34
3.6.3	Dados clínicos e laboratoriais.....	35
3.6.4	Coleta de sangue para dosagem de biomarcadores.....	36
3.6.5	Desfechos de mortalidade e sobrevida.....	37
3.7	Questões éticas.....	37
3.8	Análise estatística.....	37
4	RESULTADOS.....	39
4.1	Características dos participantes do estudo.....	39
4.2	Função cognitiva e biomarcadores endoteliais.....	40
4.3	Função cognitiva, marcadores de lesão endotelial e mortalidade.....	43

4.4	Associação entre função cognitiva e mortalidade cardiovascular não é explicada pelos marcadores de lesão endotelial.....	45
5	DISCUSSÃO.....	46
5.1	Limitações do estudo.....	48
6	CONCLUSÃO.....	49
	REFERÊNCIAS.....	50
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE).....	59
	APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO.....	61
	ANEXO A – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO COGNITIVA.....	62
	ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....	70

1 INTRODUÇÃO

1.1 Doença renal crônica: definição e classificação

Denomina-se doença renal crônica (DRC) o aparecimento de lesão renal e perda progressiva e irreversível da função dos rins (glomerular, tubular e endócrina). Em sua fase mais avançada, os rins não conseguem mais manter a homeostase do corpo humano, implicando o comprometimento de outros órgãos. Ao longo do tempo, sua definição e classificação foram se modificando, à medida que sua fisiopatogenia foi sendo esclarecida (WALLACE, 1998; WEBSTER et al, 2017).

Atualmente, considera-se que uma pessoa é portadora de DRC quando apresenta, pelo menos, um dos seguintes critérios, com aparecimento por, no mínimo, três meses:

- 1) TFG < 60mL/min/1,73m²
- 2) Uma ou mais alterações estruturais ou funcionais do rim, com ou sem redução da taxa de filtração glomerular (TFG), manifestadas por:
 - Albuminúria;
 - Anormalidades do sedimento urinário;
 - Eletrólitos ou anormalidades decorrentes de lesão tubular;
 - Alterações histológicas;
 - Alterações estruturais detectadas por meio de imagem;
 - História de transplante renal (WEBSTER et al., 2017).

Uma classificação amplamente aceita para DRC é a proposta pela “*International society of nephrology*”, através do “*Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease*” (INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY, 2012), que estadia a DRC em 5 estágios, de acordo com a TFG. Quanto menor a TFG, mais avançado será o estágio da DRC (tabela 1).

Pacientes em estágio 5 de DRC são aqueles que necessitam de terapia renal substitutiva, que pode ser realizada através de hemodiálise (HD), diálise peritoneal ou transplante renal.

Tabela 1 - Estadiamento da DRC segundo critérios KDOQI

Estágio da DRC	Taxa de filtração glomerular*
1	≥ 90
2	60-89
3A	45-59
3B	30-44
4	15-29
5	<15

Fonte: (STEVENS et al., 2013), adaptado/ * mL/ mim/1,75m².

1.2 Epidemiologia da DRC

A incidência e a prevalência da DRC são bastante variáveis, em decorrência de variabilidades sociodemográficas e, em parte, pelas diferenças metodológicas entre os estudos. Nos Estados Unidos da América (EUA), por intermédio da análise dos dados do “*United States Renal Data System*” (USRDT), a prevalência de DRC na população geral adulta americana é de 14,8%, mantendo-se estável durante as últimas duas décadas. Os dados do USRDT são obtidos por meio da análise de dados do “*National Health and Nutrition Examination Survey*” e do “*Behavioral Risk Factors Surveillance System*”, ambos administrados pelos *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) (USRDS COORDINATING CENTER, 2018). Segundo o consenso espanhol realizado em 2014, cerca de 9,24% da população adulta espanhola apresenta DRC (MARTÍNEZ-CASTELÃO et al., 2014). Estudos populacionais de diferentes países europeus mostram diferenças consideráveis entre as prevalências nos estágios 1 – 5 e 3 – 5 de DRC. A prevalência nos estágios iniciais variou de 3,31% na Noruega e 17,3% no norte da Alemanha. Para os estágios finais, variou de 1% na Itália a 5,9% no norte da Alemanha (STEL et al., 2017). Na China, a prevalência global de doença renal crônica foi de 10,8%, significando cerca de 119,5 milhões de pessoas com DRC (ZHANG et al., 2012).

No Brasil, a mensuração da prevalência de DRC permanece um desafio, visto que boa parte dos estudos sofre limitações metodológicas importantes. Na revisão de Marinho et al., (2017), estimativas realizadas a partir de estudos populacionais apontam para cerca de 1,5% de doença renal autorreferida. Já a prevalência, estimada pelo aumento de creatinina na população, esteve em torno de 3%. A partir destes dados, de 3 a 6 milhões de adultos teriam DRC. Convém observar que a maior

parte dos estudos utilizaram a autorreferência ou uma única dosagem de creatinina sérica como critério de inclusão. Segundos dados da “Pesquisa Nacional de Saúde”, realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) em 2013, dentre as pessoas de 18 anos ou mais de idade, 1,4% referiu diagnóstico médico de insuficiência renal crônica, sendo que a faixa etária de 18 a 29 anos apresentou menor prevalência da doença (0,5%), e a faixa de 75 anos ou mais apresentou a maior prevalência (3,6%). De acordo com o mesmo estudo, a proporção de maiores de 18 anos que referem diagnóstico médico de insuficiência renal crônica no Estado do Ceará foi de 1,2% (INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA, 2013). No “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA Brasil”, em uma coorte de 15 mil funcionários de seis instituições públicas de ensino superior e pesquisa das regiões Nordeste, Sul e Sudeste do Brasil, quase 9% dos participantes apresentaram DRC (diminuição na TFG e/ou aumento na albuminúria). A prevalência de DRC foi maior entre os homens (10,1%) do que entre as mulheres (7,9%). Também aumentou com a idade, naqueles menos escolarizados e de classe social mais baixa e entre aqueles que fumavam ou apresentavam obesidade, hipertensão, diabetes ou doença cardiovascular (DCV) no início do estudo (BARRETO et al., 2016).

Em todo o mundo, hipertensão arterial sistêmica (HAS) e diabetes mellitus (DM) constituem os fatores de risco mais relevantes para DRC (ASSADI, 2019). Outros fatores de risco associados são: idade avançada, presença de DCV, infecção urinária de repetição, história familiar para doença renal e uso de medicações nefrotóxicas (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011).

Nos Estados Unidos, as estimativas de gastos com pacientes renais crônicos ultrapassam 114 bilhões de dólares, correspondendo a 23% dos gastos em saúde (USRDS COORDINATING CENTER, 2018).

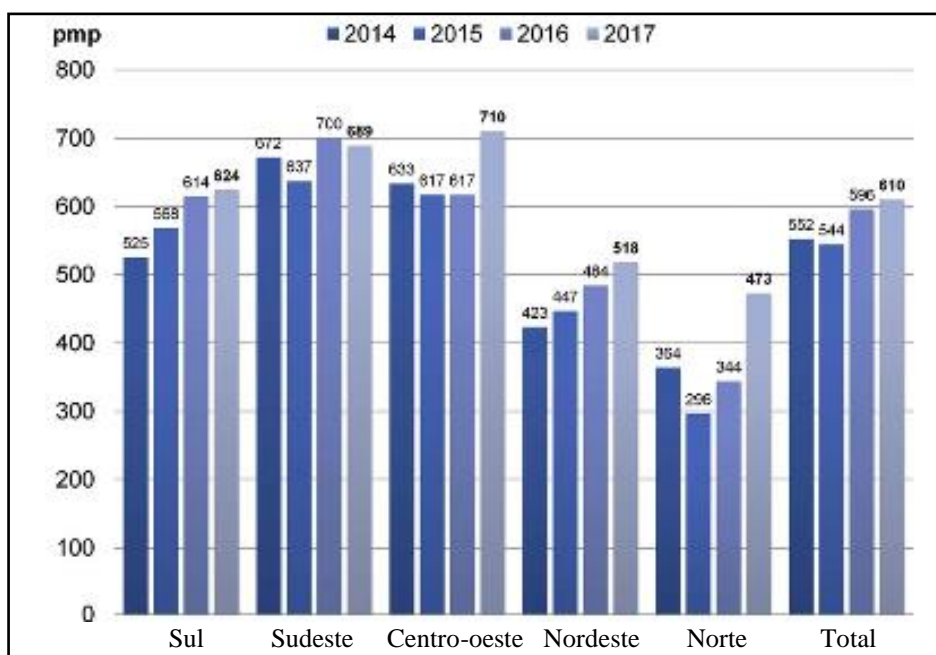
1.3 Epidemiologia da hemodiálise

Hemodiálise (HD) continua sendo a forma mais comum de terapia renal substitutiva em todo o mundo, sendo que, em alguns países da Ásia, como Tailândia, Filipinas e Japão, mais de 80% daqueles que necessitam de terapia renal substitutiva realizam hemodiálise em centros especializados enquanto que em locais como Hong Kong, Nova Zelândia, Colômbia e a região de Jalisco, no México, pelo menos 20% dos pacientes realizam HD domiciliar (ROBINSON et al., 2016).

De acordo com o *United States Renal Data System* (USRDS), existem atualmente mais de 400.000 pacientes em HD nos Estados Unidos. Em 2016, dentre as pessoas que iniciaram algum tratamento de terapia renal substitutiva, 87,3%, corresponderam à HD. A prevalência nesse mesmo ano foi de 63,1% (USRDS COORDINATING CENTER, 2018).

No Brasil, segundo o censo realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) em 2017, o número total de pacientes em diálise crônica foi estimado em 126.583, o que indica um aumento de 3.758 pacientes em comparação ao censo do ano anterior. Desses, 58% eram do sexo masculino, 42,6% pertenciam à faixa etária de 25 a 64 anos, e, assim como nos anos anteriores, as causas primárias mais frequentes da DRC terminal foram HAS (34%) e DM (31%). A taxa de prevalência estimada era de 610 pacientes por milhão de habitantes, encontrando-se a maior parte em São Paulo, Minas Gerais e Rio de Janeiro. A incidência e a prevalência tendiam a aumentar em todas as regiões ao longo dos anos, principalmente no Norte e no Nordeste, onde a prevalência é menor, mas tem aumentado mais rapidamente ao longo dos anos (THOME et al., 2019) (Figura 1).

Figura 1 - Prevalência brasileira de diálise por região



Fonte: (THOME et al., 2019), adaptado.

Vale ressaltar que os números apresentados são estimativas, visto que apenas 291 (38,4%) das unidades de diálise do país responderam ao questionário.

No Brasil, 85% do financiamento com HD vem do Sistema Único de Saúde

(SUS) (GOUVEIA et al., 2017). Num estudo brasileiro realizado em 2015, foram gastos pelo SUS, naquele ano, cerca de 2 bilhões de reais com hemodiálise. Isso correspondeu a cerca de 5% dos gastos com procedimentos de média e alta complexidade (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018).

Pacientes em HD também apresentam altas taxas de hospitalizações. Segundo estimativas americanas, em média, os pacientes com doença renal terminal são admitidos no hospital mais de uma vez por ano, e mais de uma em cada três altas hospitalares são seguidas por uma readmissão em 30 dias, sendo DM a principal doença de base associada às hospitalizações (USRDS COORDINATING CENTER, 2018). Entre os anos de 2007 a 2011, a taxa geral de hospitalização foi de 1,85 hospitalizações por pessoa/ ano para homens e 2,08 para mulheres (ADAMS et al., 2017). Números brasileiros são escassos, porém, num estudo conduzido com 108 pacientes submetidos à HD em Sobral – CE, em 2005, a média de frequência (número de vezes) de hospitalização foi de $0,37 \pm 0,66$ / ano, e a duração das internações foi de $2,39 \pm 4,73$ dias (SANTOS, 2005). Os fatores de riscos associados às hospitalizações coincidem com aqueles que estão associados à mortalidade (ROCCO et al., 1996) e serão apresentados a seguir.

1.4 Mortalidade em hemodiálise

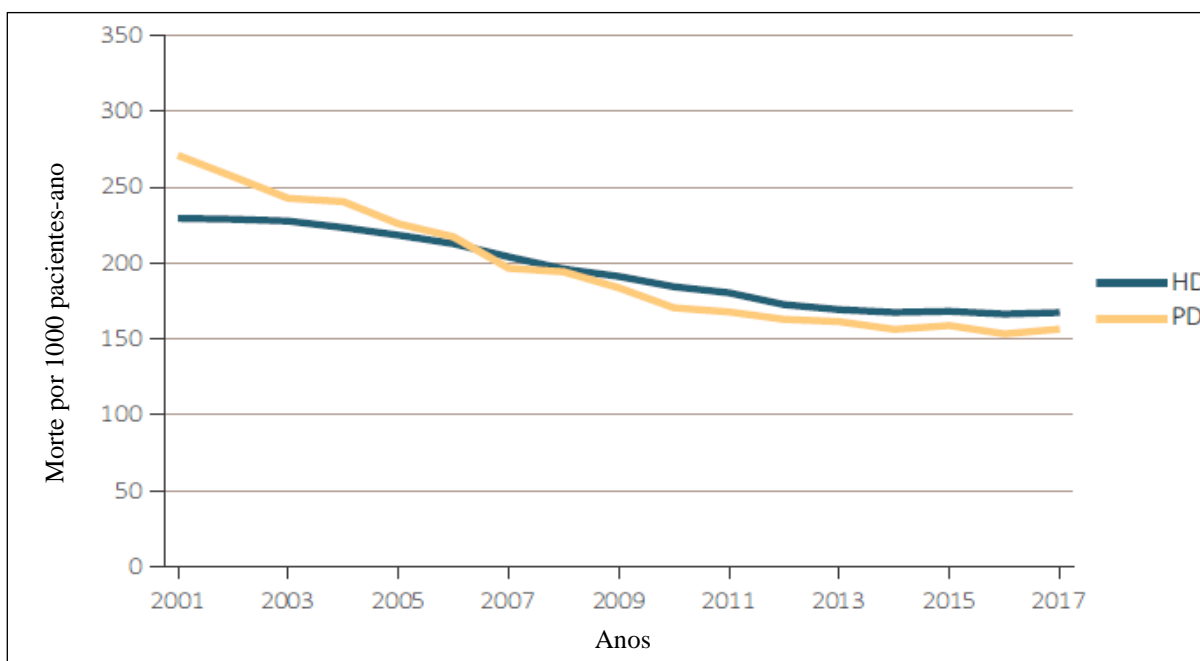
Pacientes em HD apresentam altas taxas de mortalidade quando comparados à população geral (MURRAY et al., 2006). Goodkin et al., (2003) acompanharam 16.720 pacientes durante 5 anos, em sete localidades (França, Alemanha, Itália, Japão, Espanha, Reino Unido e Estados Unidos). Nesse estudo, os autores encontraram taxas brutas de mortalidade em 1 ano de 6,6% no Japão, 15,6% na Europa e 21,7% nos Estados Unidos. Depois de ajustada para idade, gênero, raça e 25 condições comórbidas, o risco relativo de mortalidade foi de 2,84 para a Europa comparada ao Japão (Grupo referência) e 3,78 para os Estados Unidos, em comparação ao Japão. Para a maioria das comorbidades, a prevalência era maior nos Estados Unidos.

No Brasil, pelo censo SBN- 2017, o número estimado de mortes de pacientes submetidos a HD em 2017 foi de 25.187, gerando uma taxa bruta de mortalidade de 19,9% ao ano, com um aumento de dois pontos em relação ao ano de 2013. Como as proporções de pacientes com nefropatia diabética e idosos permaneceram inalteradas

desde 2013, a mortalidade não parece ter se alterado por esses fatores (THOME et al., 2019).

Pelas informações obtidas por intermédio do USRDS, nos Estados Unidos, de 1997 a 2012, a taxa média de mortalidade nessa população foi maior durante o primeiro ano após o início da diálise, ocorrendo os menores índices no segundo ano, voltando a aumentar depois de cinco anos de hemodiálise. Quanto ao sexo, homens com idade entre 0-44 anos tenderam a ter menor mortalidade do que as mulheres, mas maior mortalidade aos 65 anos ou mais. Em 2016, a taxa de mortalidade foi de 166/1000- ano, apresentando redução ao longo dos anos, com decréscimo de 19% entre 2007 e 2016 (USRDS COORDINATING CENTER, 2018) (Figura 2).

Figura 2 - Taxa de mortalidade de pacientes em hemodiálise, ao longo do tempo.



Fonte: (USRDS COORDINATING CENTER, 2018), adaptada. Ajustada para idade, sexo, raça, diagnóstico primário e tempo em hemodiálise/ HD: Hemodiálise/ PD: Diálise peritoneal.

As taxas de mortalidade em pacientes submetidos a HD podem ser influenciadas por diversos fatores. Primeiramente, fatores individuais, como idade avançada e maior presença de comorbidades, especialmente DM e DCV, têm papel importante na variação das taxas de mortalidade (MA; ZHAO, 2017). Outros fatores relacionados são aqueles referentes ao acesso aos serviços de saúde, como encaminhamento tardio ao nefrologista e internações (BERSAN et al., 2013; MA; ZHAO, 2017). Fatores intrínsecos à HD, como pressão de pulso baixa, valores baixos

de Kt/V e uso de cateter (comparado à fístula arteriovenosa), também estão incluídos entre os fatores de risco (AJIRO et al., 2007; SOLEYMANIAN et al., 2017). Ajiro et al., (2017) acompanhou 945 indivíduos em HD e encontrou que, entre aqueles pacientes que realizavam hemodiálise há 10 anos ou mais (41,3% da amostra), pressão de pulso baixa e valores baixos de Kt/V (importante indicador de qualidade na hemodiálise) foram associados com maior mortalidade. O Kt/V é uma medida utilizada frequentemente como parâmetro de qualidade da HD.

Quanto à mortalidade por causas cardiovasculares, sabe-se que as taxas permanecem altas nessa população, apesar dos avanços tecnológicos no tratamento da hemodiálise. As alterações cardiovasculares mais comuns incluem hipertrofia ventricular esquerda, fibrose miocárdica, doença microvascular e aterosclerose. (CHIRAKARNJANAKORN et al., 2017). Soleymanian et al., (2017) conduziu uma coorte de 28 meses, com 532 indivíduos em HD, encontrando 30% de mortalidade, tendo sido doenças cardiovasculares (42%) e infecção (25%) as principais causas encontradas. Nesse estudo, as causas de óbito decorrentes de doença cardiovascular foram: infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva, acidente cerebrovascular e morte súbita.

1.5 Funções cognitivas

O termo cognição tem sido amplamente utilizado ao longo do tempo, por diferentes áreas, tais como psicologia, neurologia, antropologia e filosofia, para definir conceitos diversos, vezes relacionadas à aquisição de conhecimento por meio das percepções e ações, vezes aproximando-se do termo inteligência.

Atualmente, na psiquiatria e neuropsiquiatria, as funções cognitivas são mais comumente descritas como memória, orientação, atenção, cálculo, praxia, linguagem, percepção e funcionamento executivo. Essa subdivisão é feita para facilitar a sua compreensão e seu estudo, mas hoje entendemos que as funções cognitivas são interdependentes entre si (GLISKY, 2007) e estão intimamente relacionadas com emoções e comportamentos (DILLON et al., 2013; STORBECK; CLORE, 2007). Apesar de todos esses termos serem relativamente correntes em vários contextos não médicos, adotaremos aqui as descrições da atual psicopatologia.

Podemos entender a orientação como a capacidade que um indivíduo possui de situar-se quanto a si mesmo e quanto ao ambiente. A orientação de si mesmo pode

ser obtida mediante questionamentos de dados sobre a própria pessoa, como, por exemplo, seu nome, idade, profissão. A orientação espacial pode ser obtida, por exemplo, questionando-o sobre o local em que está, onde mora ou onde o indivíduo se encontra naquele momento. E a orientação temporal pode ser obtida por meio perguntas sobre a data ou a hora atual. A capacidade de orientar-se requer a integração de atenção, percepção e memória (DALGALARRONDO, 2008; JASPERS, 2000).

A atenção pode ser definida como sendo a capacidade de direcionar a consciência. É a capacidade que o ser humano tem de selecionar, filtrar e organizar, dentre uma enorme variedade de informações e objetos disponíveis, aqueles que são interessantes para si (DALGALARRONDO, 2008; JASPERS, 2000).

Memória pode ser entendida como a capacidade de registrar, manter e evocar experiências e fatos ocorridos. Está intimamente relacionada ao nível de consciência, atenção e afetividade (relacionado a interesses individuais). Didaticamente, pode ser classificada da seguinte forma:

- Fase de registro – Percepção e início da fixação da memória.
- Fase de conservação – Mecanismos envolvidos com a retenção da memória.
- Fase de evocação – Processo de recordação e recuperação da memória.

A memória pode também ser classificada em relação ao processo temporal de aquisição:

- Memória imediata ou de curtíssimo prazo: se processa entre 1 e 3 minutos – Capacidade de reter o conteúdo logo que é percebido.
- Memória recente ou de curto prazo: se processa em poucos minutos, até 3 a 6 horas – Capacidade de reter a informação por curtos períodos. De capacidade limitada.
- Memória remota ou de longo prazo – Capacidade de evocação de informação ocorrida no passado, mesmo após muito tempo do evento. De capacidade bem mais ampla que as outras duas (DALGALARRONDO, 2008; JASPERS, 2000).

As memórias de longo prazo, por sua vez, podem ser declarativas – relacionadas a lembranças de fatos ou eventos – ou não declarativas. Quando lembramos de um evento importante da vida com todos os seus detalhes, por exemplo, é essa a memória

envolvida. Já as memórias não declarativas estão relacionadas a procedimentos e habilidades motoras. São difíceis de ser aprendidas, pois necessitam de muita repetição para consolidar-se. Porém, uma vez consolidadas, tornam-se automáticas, inconscientes e extremamente resistentes ao esquecimento. Andar de bicicleta ou dirigir um veículo são exemplos (MILNER; SQUIRE, KANDEL, 1998; MOURÃO JUNIOR; FARIA, 2015).

As principais áreas cerebrais envolvidas na formação das unidades de memórias são as estruturas límbicas temporomediais (hipocampo, amígdala e córtex entorrinal), para as memórias de curto e médio prazos, e córtex frontal e temporoparietoccipital para as memórias de longo prazo (MILNER; SQUIRE, KANDEL, 1998).

Linguagem aqui será compreendida como o meio sistemático de comunicar ideias ou sentimentos por meio de sinais ou símbolos sonoros, gráficos, gestuais, enquanto a fala é a realização motora da expressão da linguagem. A linguagem, portanto, adquire um caráter de representação psíquica, enquanto a fala é parte dos fenômenos motores. Sua avaliação objetiva compreende a compreensão e a expressão da linguagem (GLISKY, 2007; JASPERS, 2000).

Funções executivas são comumente avaliadas em vários testes e escalas de avaliação das funções cognitivas. Compreende um conjunto de funções já descritas anteriormente que funcionam conjuntamente para a busca de soluções de problemas internos (representações mentais mediante pensamentos e imagens) e externos de forma deliberada, seja para lidar com conflitos afetivos, sociais, de comunicação ou direcionados ao ambiente. Essas funções são importantes para o planejamento, organização, revisão e monitorização, funcionando como autorregulação do comportamento ou inibição de atos impulsivos. Pode ser entendida, portanto, como uma categoria descrita com finalidade funcional (DIAMOND, 2013). Memória de trabalho, metamemória, memória de fonte e memória prospectiva, tomada de decisão, julgamento, planejamento, além da linguagem e atenção, fazem parte das funções executivas e serão mais bem descritas a seguir (CAIXETA, 2010). Geralmente, são avaliados por intermédio de testes específicos de forma conjunta, ora enfatizando um aspecto, ora enfatizando outro.

Denomina-se memória de trabalho o sistema que fornece informações necessárias para atividades que estão em curso, privilegiando a utilidade da informação, e não o tempo, como é o caso da memória de curto prazo. Metamemória

é o conhecimento sobre o próprio fato de possuir memória, o que nos permite estimar a capacidade de nossa própria aprendizagem, selecionar estratégias de memorização e ter consciência do que é conhecido ou não. A memória para recordar a fonte da informação é aquela que nos permite relacionar a informação com a vivência temporo-espacial relacionada a ela. Ou seja, recordamos não só um determinado evento, como também quando ele aconteceu. E a memória prospectiva refere-se à recordação de querer fazer algo em um tempo concreto no futuro e conseguir formular um plano de ação para execução do mesmo (CAIXETA, 2010; DALGALARRONDO, 2008).

Todas essas memórias são chamadas memórias frontais, visto que se processam na região frontal, principalmente na área pré-frontal ventromedial direita, que contém múltiplas conexões com a área temporomesial (CAIXETA, 2010; DALGALARRONDO, 2008).

A tomada de decisão constitui outra função cognitiva importante, visto que está relacionada à busca de alternativas e decisões sobre eventos que implicam consequências para o indivíduo. Já o julgamento envolve definição, conceituação, estruturação e delimitação da questão a ser julgada. O indivíduo que apresenta falha nessas funções, apresenta inabilidade em avaliar uma nova situação e na seleção da escolha da alternativa mais vantajosa (DALGALARRONDO, 2008).

Atualmente, a cognição pode ser entendida como um *continuum* entre cognição normal, passando por alterações cognitivas leves até casos mais graves, como as demências, das quais a mais comum é a doença de Alzheimer, com prevalências que variam de 10 a 30%, tendendo a progredir com a idade (MASTERS et al., 2015). O deficit cognitivo não se apresenta necessariamente de forma linear e contínua, podendo haver melhoras (geralmente discretas) ou pioras importantes, dependendo do estágio em que o declínio se encontra, da etiologia e dos cuidados adotados (DREW; WEINER; SARNAK, 2019).

A cognição pode ser avaliada por meio de diversos testes de rastreio ou de avaliações neurocognitivas mais específicas. Um desses testes de rastreio é o Teste cognitivo Cambridge (CAMCOG), parte integrante da “entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos”, desenvolvido pela *Cambridge University*, em 1986 (ROTH et al., 1986).

1.6 Cognição e Hemodiálise

Nos últimos anos, busca-se entender a relação entre as funções cognitivas e DRC. Indivíduos em qualquer estágio da doença renal apresentam risco maior de declínio cognitivo quando comparados àqueles sem doença renal (ANGERMANN et al., 2018; TORRES, 2017). Medidas da taxa de filtração glomerular, albuminúria e dosagem de creatinina sérica, amplamente utilizadas como medidas de avaliação da função renal, já foram descritas como fatores de risco para declínio cognitivo (BURNS et al., 2018; ZAMMIT et al., 2016S; SZERLIP, 2015). Seliger et al., (2004), avaliando 3.349 idosos residentes na comunidade sem demência prévia, por 6 anos, encontrou que aqueles com insuficiência renal moderada (aqui definida pela creatinina sérica) foi associada com risco de 37% maior para demência, medida por testes neuropsicológicos específicos. Porém, numa coorte de 6 anos conduzida por Kurella et al., (2016), com 3.883 pacientes com DRC em qualquer estágio, declínio cognitivo não foi associado a um risco maior de progressão da doença renal.

De forma semelhante ao que acontece com portadores de DRC em qualquer estágio, indivíduos submetidos a hemodiálise apresentam cognição pior quando comparados à população geral (GRAHAN et al., 1997; PEI et al., 2019) e àqueles com doença renal crônica em estágios mais precoces (ERKEN et al., 2019; FOSTER et al., 2016; O'LONE, 2016). Num estudo transversal conduzido por Van Zwieten et al., (2018), com 676 indivíduos, em 20 centros de hemodiálise italianos, avaliando todos os domínios cognitivos (aprendizagem, memória, atenção, funções executivas, linguagem e funções motoras), apenas 28,9% não apresentaram nenhuma alteração em nenhum domínio. Por outro lado, alguns estudos têm demonstrado que pacientes em hemodiálise tiveram desempenho cognitivo melhor que aqueles portadores de DRC em estados avançados não dialíticos (NASSER et al., 2012).

Estima-se que a prevalência de prejuízo cognitivo em pacientes em hemodiálise seja de 30 a 60% (BUGNICOURT et al., 2013). Esse número varia em função do tipo de teste aplicado, além das diferenças sociodemográficas entre as populações estudadas. Limitações visuais e auditivas, motivacionais e físicas comumente encontradas nessa população e que prejudicam a avaliação da cognição podem também contribuir para uma prevalência menor que a real (NEUMANN et al., 2017).

Ainda se busca entender os mecanismos envolvidos na relação entre cognição e doença renal. Indivíduos com DRC frequentemente apresentam múltiplas condições comórbidas, sendo, portanto, provável que a causa dos prejuízos cognitivos em pacientes dialíticos seja multifatorial. Convém observar que tanto o cérebro como os rins são órgãos terminais de baixa resistência, expostos a fluxos sanguíneos de alto volume e, portanto, bastante suscetíveis a danos vasculares (LU et al., 2015; MOGI; HORIUCHI, 2011). E uma das associações que parece ter papel importante no *deficit* cognitivo apresentado por pacientes em hemodiálise é aquela com doenças cardio e cerebrovasculares (NAGANUMA; TAKEMOTO, 2015). Alguns fatores parecem corroborar essa hipótese: primeiramente, indivíduos com DRC apresentam frequentemente comorbidades, como hipertensão, diabetes e dislipidemias, fatores de risco importantes para doenças cardio e cerebrovasculares (DCV) (SARAFIDES et al., 2017; THOME et al., 2019). Também experienciam altas taxas de doenças vasculares clínicas, como infarto agudo do miocárdio (IAM) e ataque isquêmico transitório (LAU; HUISA; FISHER, 2017; SUD; NAIMARK, 2016), assim como doenças cerebrovasculares subclínicas traduzidas por maior hiperdensidade de substância branca, atrofia de sulcos e atrofia ventricular em exames de neuroimagem (PI et al., 2016; TSURUYA; YOSHIDA, 2018). O *deficit* cognitivo associado a doença cerebrovascular afeta predominantemente o processamento e a função executiva que parecem ser os domínios mais afetados em indivíduos com DRC (DREW et al., 2017).

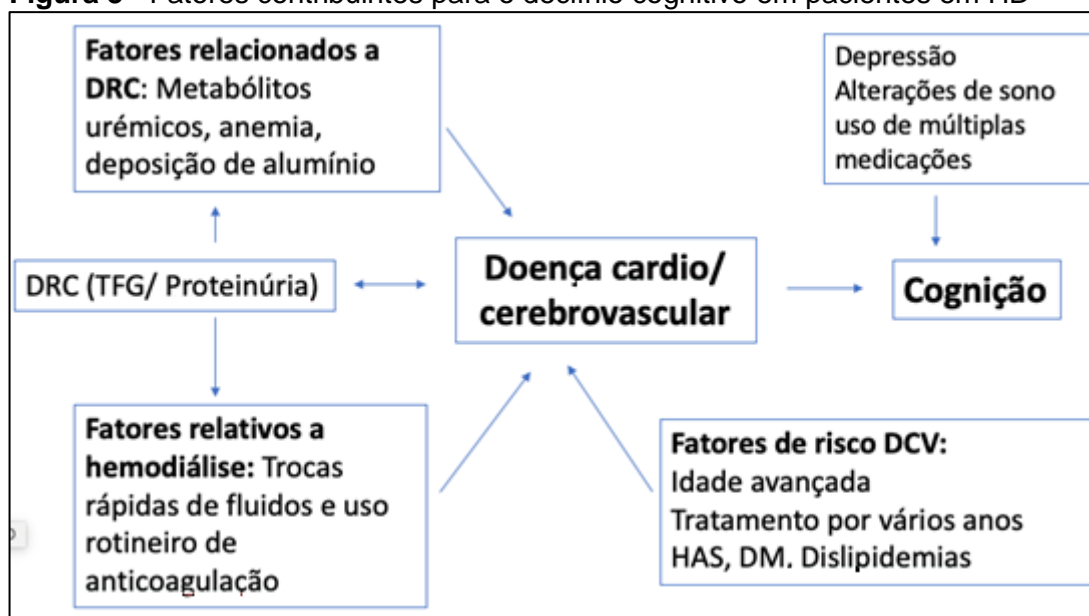
Apesar de a doença cardiovascular exercer uma importante correlação com *deficit* cognitivo na população dialítica, como dito anteriormente, é improvável que seja o único responsável para o declínio cognitivo em indivíduos com DRC. Frequentemente, pacientes em hemodiálise apresentam idade mais avançada e costumam manter-se em tratamento por vários anos, e sabemos que tanto o prejuízo cognitivo como a prevalência de doenças cardiovasculares costumam piorar com o passar dos anos (DREW et al., 2017; VIANA et al., 2019).

Fatores intrínsecos à hemodiálise, como trocas rápidas de fluidos e uso rotineiro de anticoagulação, com consequentes alterações hemodinâmicas, predisposição a micro-hemorragias e hipoperfusão cerebral intradialítica, também estão associadas ao declínio cognitivo em pacientes submetidos à hemodiálise (DREW; WEINER; SARNAK, 2019; FLYTE; KIMMEL; BRUNELLI, 2011; WOLFGRAM, 2019). Alguns outros fatores não estão diretamente relacionados à hemodiálise, mas sim à própria DRC, como a presença de metabólitos urêmicos

(KURELLA TAMURA et al., 2016), presença de anemia (FADILI et al., 2014; KURELLA TAMURA et al., 2011) e deposição de alumínio no cérebro (EDALAT-NEJAD; GHASEMIKHAH; DELAVAR, 2014), também descritos como contribuintes para declínio cognitivo.

Existem ainda aqueles fatores que afetariam diretamente as funções cognitivas, como depressão (AGGANIS et al., 2010), alterações de sono (RODRIGUEZ et al., 2013; DE ALMONDES et al., 2016) e uso de múltiplas medicações (DREW; WEINER; SARNAK, 2019), porém não se sabe exatamente como cada um desses fatores contribui para o declínio cognitivo (Figura 3).

Figura 3 - Fatores contribuintes para o declínio cognitivo em pacientes em HD



Fonte: (DREW; WEINER; SARNAK, 2019), adaptado.

A importância de se voltar a atenção para o papel da cognição em pacientes em hemodiálise é que a piora da cognição relaciona-se negativamente com várias áreas do cuidado com esses pacientes, como adesão ao tratamento (SEHGAL et al., 1997) e pior qualidade de vida (CONDÉ et al., 2010), além de índices maiores de internações e mortalidade (ANGERMAN et al., 2018; KALLENBERG et al., 2016).

1.7 Cognição e mortalidade em hemodiálise

Embora poucos trabalhos avaliando mortalidade com cognição tenham sido publicados, *deficit* cognitivo tem sido associado à mortalidade por todas as causas na

população em hemodiálise. Numa coorte americana com 145 pacientes, a sobrevivência em 7 anos foi de 49% entre os indivíduos com *deficit* cognitivo *versus* 82% naqueles sem comprometimento das funções cognitivas (GRIVA et al., 2010). Num outro estudo avaliando a relação entre mortalidade e *deficit* cognitivo, por meio dos domínios aprendizagem e memória, atenção, função executiva, linguagem e função perceptivo-motora, os autores observaram que, nos pacientes que apresentaram comprometimento de, pelo menos, um domínio cognitivo, o risco ajustado para mortalidade era 77% maior em comparação com aqueles sem comprometimento. A mortalidade também aumentava com o número de domínios prejudicados, até o dobro do risco quando havia comprometimento de 3 a 5 domínios (VAN ZWETEN et al., 2019).

Observando a relevância de cada uma das funções cognitivas no impacto da mortalidade, Drew et al., (2015) encontraram uma associação entre melhor função executiva e memória e mortalidade geral. Cada aumento de 1 escore na função executiva foi associado a um risco 35% menor de mortalidade (HR 0,65; IC 95% 0,55-0,76). Para a função executiva, após os ajustes para fatores demográficos e relacionados à diálise, doença cardiovascular e insuficiência cardíaca, a associação permaneceu significativa, porém sofreu atenuação (HR, 0,87; IC 95% 0,72-1,06), principalmente após o ajuste para doença cardiovascular. Já para memória, a relação foi eliminada após o ajuste para dados demográficos (HR 1,00; IC 95% 0,83-1,19).

Visto que doença cardiovascular é a principal causa de mortalidade em pacientes em hemodiálise, torna-se imprescindível avaliar o impacto do declínio cognitivo na mortalidade por doença cardiovascular nessa população. Esse é o primeiro estudo avaliando a associação entre declínio cognitivo e mortalidade por causas cardiovasculares.

1.8 Glicocálix endotelial

O endotélio vascular é uma camada monocelular que reveste a superfície luminal de todo o sistema vascular. Sua integridade funcional e estrutural é fundamental para a homeostase circulatória. O glicocálix endotelial apresenta-se como uma complexa camada gelatinosa composta por moléculas que se ligam diretamente na membrana celular (glicoproteínas, glicolipídeos e proteoglicanos), substâncias solúveis derivadas do plasma e do endotélio, como o ácido hialurônico

(AH), outros proteoglicanos solúveis e várias proteínas (ALPHONSUS; RODSETH, 2014). Os proteoglicanos consistem de uma proteína principal ligada a uma ou mais cadeias glicosaminoglicanas. O sulfato de heparano (SH) representa aproximadamente 50% a 90% do total de proteoglicanos presentes no glicocálix (Figura 4).

Tanto a composição quanto a espessura do glicocálix variam entre os diferentes tipos de células, e suas dimensões não são estáticas, flutuando continuamente, visto que existe uma constante troca com o plasma sanguíneo (SIEVE; MUNSTER-KUHNEL, HILFKER-KLEINER, 2018).

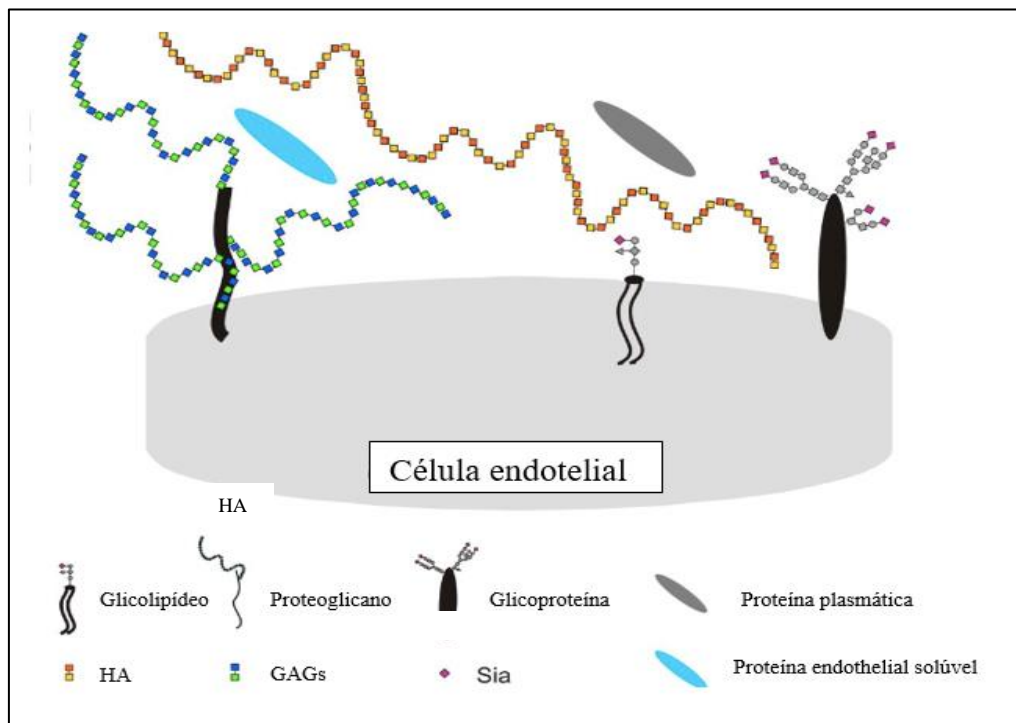
O glicocálix apresenta-se como um “porteiro” endotelial, visto que limita a permeabilidade de moléculas não só pelo seu tamanho (moléculas maiores são menos permeáveis), como por possuir carga negativa. Além disso, repele os glóbulos vermelhos e plaquetas da parede endotelial. O glicocálix endotelial também está constantemente exposto às forças mecânicas provenientes do fluxo sanguíneo, como a tensão de cisalhamento (forças aplicadas no mesmo sentido, porém com intensidades diferentes), facilitando a produção de óxido nítrico, do qual é um importante elemento de vasodilatação (VLAHU et al., 2012). Uma outra função do glicocálix endotelial é funcionar como centro de controle do microambiente, originando uma superfície heterogênea à qual muitas moléculas derivadas do plasma podem se ligar, permitindo diversas vias de sinalização celular (YLMAZ et al., 2019).

Doenças como aterosclerose, sepse, lesão isquêmica, DM e trauma apresentam altos graus de inflamação vascular e consequente degradação do glicocálix endotelial (KIM et al, 2017). Os mecanismos envolvidos na disfunção endotelial são diversos, com uma infinidade de moléculas e enzimas envolvidas, através de diversas vias de sinalização celular, não completamente independentes (SIEVE; MUNSTER-KUHNEL, HILFKER-KLEINER, 2018).

Um dos processos relacionados com injúria vascular é a via do estresse oxidativo, com produção de espécies reativas de oxigênio/nitrogênio (ERO/ERN), altamente reativas quimicamente para formar outros compostos. Níveis aumentados de ERO/ERN induzem a expressão de heparanase, uma endoglicosidase que cliva o sulfato de heparano (SH) nas células endoteliais e epiteliais glomerulares levando a uma diminuição desse na parede arterial. A liberação de heparanase das células endoteliais também pode ser estimulada pela angiopoietina-2 (AGPT2), regulada por estímulos inflamatórios, promovendo a desestabilização da parede vascular. O SH

liberado leva à ativação de leucócitos e plaquetas que, por sua vez, são capazes de induzir a produção da própria heparanase (SIEVE; MUNSTER-KUHNEL, HILFKER-KLEINER, 2018). O extravasamento de SH e AH, por sua vez, permite a adesão de leucócitos circulantes ao endotélio, através das moléculas de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e Moléculas de adesão vascular-1 (VCAM-1) (KRUGER- GENGE et al., 2019). Além disso, fragmentos de baixo peso molecular de HS e AH são capazes de ativar a expressão de citocinas inflamatórias (TNF- α , IL-1 e IL-8) em monócitos e macrófagos (COLLINS; TROEBERG, 2019). As citocinas, por sua vez, podem estimular a secreção de heparanase, aumentando o processo de extravasamento, demonstrando como os mediadores individuais de injúria do glicocálix são conectados em um ciclo vicioso (SIEVE; MUNSTER-KUHNEL, HILFKER-KLEINER, 2018).

Figura 4 - Ilustração do glicocálix endotelial



Fonte: (SIEVE; MUNSTER-KUHNEL, HILFKER-KLEINER, 2018), adaptado.

1.9 Biomarcadores de lesão endotelial em pacientes em hemodiálise

O uso de biomarcadores tem sido utilizado como medidas diretas ou indiretas de lesão do glicocálix, dependendo do tipo de marcadores utilizados. No presente trabalho, daremos ênfase aos biomarcadores *syndecan-1*, molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1), molécula de adesão celular vascular 1 (VCAM-1) e angiopoietina 2 (AGPT2).

Syndecan-1 é um proteoglicano firmemente ligado à membrana celular. Na vigência de injúria do endotélio, níveis elevados de *syndecan-1* podem ser analisados como uma medida direta de lesão endotelial (SIEVE; MUNSTER-KUHNEL, HILFKER-KLEINER, 2018). ICAM-1 e VCAM-1 são glicoproteínas, da família das imunoglobulinas que, na presença de lesões endoteliais, como aterosclerose, são fortemente expressas, facilitando assim a migração transendotelial de células inflamatórias (monócitos) para a parede vascular (JAIPERSAD et al., 2014). AGPT2 é fracamente expressa pelo endotélio em repouso, porém, em vigência de um estímulo inflamatório, desestabiliza o endotélio e o torna mais responsivo a estímulos exógenos, facilitando, assim, as atividades de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral e interleucina – 1) e angiogênicas (fator de crescimento do endotélio vascular) (CURRY, 2017; LUKASZ et al., 2017).

Níveis mais elevados de *syndecan-1*, bem como VCAM – 1 e AGPT2, foram associados com níveis mais baixos de TFG e com a progressão da doença renal (DANE et al., 2014; PADBERG et al., 2014; SABOIA et al., 2018). ICAM e VCAM também apresentam níveis mais elevados em pacientes em HD, em comparação com controles saudáveis (RABB et al., 1996; MUSSIAL et al., 2005), renais crônicos não dialíticos e aqueles que foram transplantados (ATTALAH; ADEL; FAHMY, 2011; BONOMINI et al., 1998), embora os estudos possuam um número pequeno de sujeitos analisados.

ICAM e VCAM foram também associados à mortalidade cardiovascular em pacientes em hemodiálise. Em 2008, Papagianni et al., (2008), num estudo com 112 pacientes submetidos à hemodiálise, encontraram que, dentre aqueles que morreram por causas cardiovasculares, os níveis de ICAM e VCAM eram maiores do que os índices naqueles que não morreram ao final do segmento de 5 anos. Além disso, após a estratificação dos níveis de ICAM e VCAM por tercís, níveis mais elevados de ICAM e VCAM estavam associados à maior mortalidade cardiovascular (PAPAGIANI et al., 2008). Em 2013, Chang et al., (2013) avaliaram 86 pacientes em HD, num segmento de aproximadamente sete anos e encontraram que altas concentrações de VCAM – 1

foram preditoras de mortalidade cardiovascular e também de mortalidade por todas as causas. Além de ICAM e VCAM, níveis mais elevados de AGPT1 e AGPT2 foram positivamente associados a doenças cardiovasculares e seus fatores de risco tradicionalmente associados (ANURADHA et al., 2010; LEE; LIP; BLANN, 2004; LIM et al., 2018). AGPT2 também foi associada à mortalidade cardiovascular na população geral (LORBEER et al., 2013) e com mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC (TSAI et al., 2015).

Pelo exposto, torna-se de suma importância avaliar as associações entre mortalidade cardiovascular, *deficit* cognitivo e qual a influência exercida pelos biomarcadores de lesão endotelial nessa associação.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar a interação entre déficit cognitivo, biomarcadores de lesão endotelial e mortalidade cardiovascular em pacientes em hemodiálise crônica.

2.2 Objetivos específicos

- Avaliar a associação entre *deficit* cognitivo e os marcadores de lesão endotelial ICAM-1, VCAM-1, *syndecan-1* e AGPT2 em pacientes em hemodiálise crônica;
- Avaliar a associação entre *deficit* cognitivo e mortalidade não cardiovascular e mortalidade por todas as causas em pacientes em hemodiálise crônica.
- Avaliar a associação entre os biomarcadores de lesão endotelial descritos e mortalidade em pacientes em hemodiálise crônica;

3 MATERIAIS E MÉTODOS

3.1 Tipo do estudo

Estudo de coorte, prospectivo e observacional, com 309 pacientes adultos submetidos à hemodiálise em 3 clínicas de nefrologia e foram acompanhados por um período com mediana de 30 meses (AIQ 11-30).

3.2 Local do estudo

O estudo foi conduzido em três clínicas de nefrologia especializadas, localizadas em diferentes regiões da cidade de Fortaleza e que atendem juntas cerca de 540 pacientes residentes na capital e provenientes do interior do Estado do Ceará e demais Estados vizinhos.

3.3 População do estudo

A população foi composta por pacientes submetidos à hemodiálise nas clínicas participantes, composta de uma amostra não probabilística, por conveniência, de ambos os sexos e foram acompanhados por um período com mediana de 30 meses (AIQ 11-30).

3.4 Critérios de inclusão

Foram utilizados os seguintes critérios de inclusão:

- Ter idade igual ou superior a 18 anos;
- Início do tratamento dialítico há, pelo menos, 3 meses;
- Estar em regime de, no mínimo, 3 sessões semanais.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos do estudo:

- Pacientes com limitações cognitivas importantes que inviabilizassem a

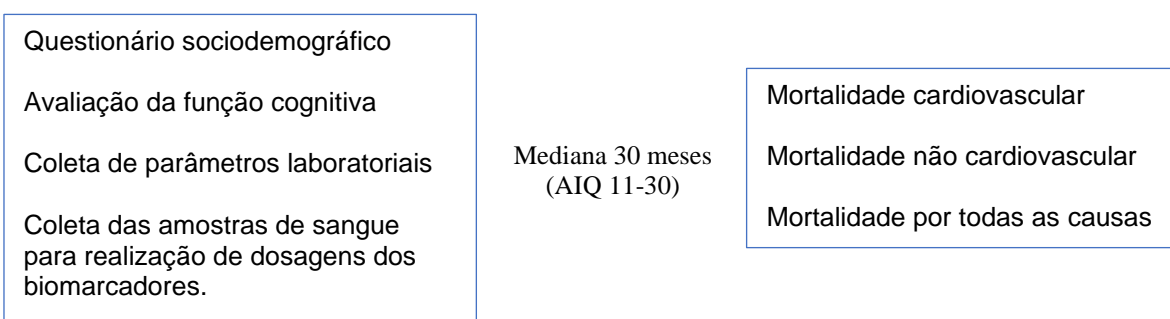
resposta aos questionários, tais como sintomas psicóticos ou quadros demenciais;

- Apresentaram condições clínicas com sobrevida avaliada menor que três meses, por meio da avaliação clínica;
- Portadores de limitações visuais e auditivas que comprometessem a compreensão e resposta aos questionários;
- Não aceitaram participar formalmente da pesquisa mediante assinatura voluntária do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

3.6 Coleta de dados e procedimentos adotados

Os participantes que preencheram os critérios de inclusão foram abordados por um dos investigadores, que explicou a metodologia da pesquisa em linguagem acessível e ofertou a leitura e a assinatura do TCLE. Apenas após a assinatura, os sujeitos foram incluídos na pesquisa.

Num primeiro momento foram realizadas: Aplicação dos questionários sociodemográficos, avaliação da função cognitiva, obtenção de dados laboratoriais e coleta das amostras de sangue para realização de dosagens dos biomarcadores. Após o período de seguimento, foram coletados dados referentes à mortalidade cardiovascular, não cardiovascular e mortalidade por todas as causas. Os critérios utilizados para definir cada desfecho estão descritos no subitem 3.6.5.



3.6.1 Dados sociodemográficos

Variáveis como idade, sexo, estado civil, escolaridade, tempo em hemodiálise, uso de álcool e tabagismo foram obtidas por meio de um questionário

sociodemográfico elaborado pelos autores. (Apêndice B).

3.6.2 Avaliação cognitiva

A avaliação das funções cognitivas foi realizada por meio do Teste Cognitivo Cambridge (CAMCOG) (BOTTINO et al., 2001) (Anexo A), composto de 60 itens, com pontuação máxima de 107 pontos, sendo que, quanto maior a pontuação, melhor a cognição. O CAMCOG é parte integrante da entrevista estruturada para diagnóstico de transtornos mentais em idosos (CAMDEX). Os domínios avaliados pelo CAMCOG estão dispostos na tabela 2.

O CAMCOG contém, entre seus itens, todos os 19 itens do mini exame do estado mental, teste de fluência verbal com animais (questão 139) e teste do relógio (questão 167). Todos eles bastante utilizados na prática clínica para rastreio de *deficit* cognitivo.

Tabela 2 - Itens avaliados através do CAMCOG

	Nº de Itens	Pontuação
Orientação	10	0-10
Compreensão e expressão da linguagem	17	0-30
Memória remota, recente e de aprendizado	13	0-27
Atenção/ Concentração	2	0-7
Praxia	8	0-12
Percepção	4	0-11
Cálculo	2	0-2
Pensamento abstrato	4	0-8

Fonte: Elaborada pelos autores.

Todos os pesquisadores foram treinados anteriormente para a aplicação dos testes, a fim de uniformizar as respostas aos itens.

Visto que a cognição é um processo contínuo e por não haver parâmetros comparativos anteriores com pacientes em HD, no presente trabalho, a fim de obter uma melhor visualização da cognição, utilizamos o escore global do CAMCOG agrupado em tercís.

3.6.3 Dados clínicos e laboratoriais

Dados sobre a presença de diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS), história prévia de doença arterial coronariana e/ou doença vascular periférica, infarto agudo do miocárdio, insuficiência cardíaca e tempo de hemodiálise foram colhidos diretamente com os pacientes no momento da entrevista e posteriormente verificados no programa de gerenciamento interno de prontuários (NefroData), padronizado em todas as clínicas.

Foram coletados os valores de hemoglobina, albumina sérica, fósforo, paratormônio (PTH) e Kt/v de até 60 dias após a coleta dos questionários. O Kt/V é uma medida de avaliação da qualidade da hemodiálise, calculada por meio de fórmula matemática que leva em conta a depuração de ureia do dialisador, o tempo de diálise e o volume de distribuição de ureia do paciente) (BREITSAMETER; FIGUEIREDO; KOCHHANN, 2012). É utilizada na prática clínica como parâmetro de qualidade da HD.

3.6.4 Coleta de sangue para dosagem de biomarcadores

Foram coletadas amostras de sangue venoso imediatamente após a data de aplicação dos questionários, durante a rotina de coleta de sangue das clínicas participantes com mínimos riscos e desconforto ao paciente. Após a coleta, as amostras foram centrifugadas, aliquotadas e mantidas a -80°C até a realização das dosagens.

Os biomarcadores endoteliais foram quantificados pela técnica ELISA, que permite a detecção do biomarcador através de anticorpo específico fornecido em kits comerciais, apresentando alta especificidade e sensibilidade e proporcionando um resultado mais eficaz.

Foram dosados os seguintes biomarcadores:

- *Syndecan – 1*: utilizou-se kit comercial ab 47349, Abcam, Cambridge, UK.
- Molécula de adesão intercelular – 1 (ICAM – 1): utilizou-se kit comercial ab47355, abcam, Cambridge, UK).
- Molécula de adesão vascular 1 (VCAM – 1): Através de Kit comercial ab47355, Cambridge, UK.
- Angiopoetina–2 (AGPT2): Através do ensaio imunoenzimático ELISA,

usando-se kits comerciais, seguindo-se instruções do fabricante (Dioset DY623, R&DSystems Inc. MN, USA).

3.6.5 Desfechos de mortalidade e sobrevida

A mortalidade cardiovascular foi considerada o desfecho primário. Refere-se ao óbito causado por doença cardiovascular.

A mortalidade não cardiovascular refere-se ao óbito por outras causas de morte, excluindo-se as cardiovasculares.

A mortalidade por todas as causas refere-se ao óbito causado por doenças cardiovasculares e não cardiovasculares e foi obtido para uma melhor comparação com os resultados apresentados em estudos anteriores.

Obtivemos a sobrevida de todos os pacientes mediante o monitoramento periódico dos prontuários médicos eletrônicos de cada paciente disponibilizados pelas clínicas participantes. O tempo de sobrevida foi definido como o tempo decorrido desde a inscrição inicial no estudo até a morte, transplante renal ou retirada do tratamento.

3.7 Questões éticas

Conduzido em concordância aos parâmetros operacionais preconizados pela Declaração de Helsinque da Organização Médica Mundial e à resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, o protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Walter Cantídio – UFC, sob o número 1.615.753 (Anexo B).

Os participantes foram submetidos a amplos esclarecimentos e entraram no estudo somente após assinarem o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice A).

3.8 Análise estatística

As características descritivas da população estudada foram relatadas como proporção para variáveis categóricas e binárias, média e desvio padrão para variáveis

contínuas normalmente distribuídas e medianas e intervalo interquartil para variáveis assimétricas. Para avaliar melhor as diferenças por nível de função cognitiva, a população do estudo foi classificada em tercís de tamanho igual pelo escore fatorial da função cognitiva global. As linhas de tendências relativas aos tercís foram avaliadas usando regressão linear para variáveis contínuas e o teste Cochran-Armitage para variáveis binárias. Diferenças entre variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste qui-quadrado (X^2).

Correlações simples entre variáveis contínuas foram analisadas usando-se o coeficiente de correlação de postos Spearman. Para análises adicionais, distribuições não normais foram transformadas em log natural.

Curvas Kaplan-Meier até o momento do óbito foram construídas por tercil de função cognitiva. O teste de Logrank foi usado para testar diferenças de sobrevividas entre os tercís.

Modelos de riscos proporcionais de Cox foram utilizados para avaliar a associação entre a função cognitiva e cada biomarcador relacionado ao endotélio e à mortalidade cardiovascular, não cardiovascular e geral, com modelos pareados, ajustando para dados demográficos (idade, sexo e anos de educação), fatores clínicos e de diálise (diabetes mellitus, hipertensão arterial, doença cardiovascular [doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral ou vascular periférica]), tempo de hemodiálise, nível de hemoglobina, nível sérico de albumina, fósforo e Kt / V) – modelo 1, e, para avaliar a função cognitiva com ajuste adicional para biomarcadores relacionados ao endotélio (ICAM-1, AGPT2 e syndecan-1), modelo 2. Todos os modelos avaliaram a função cognitiva e os biomarcadores relacionados ao endotélio como uma variável contínua por alteração de desvio padrão.

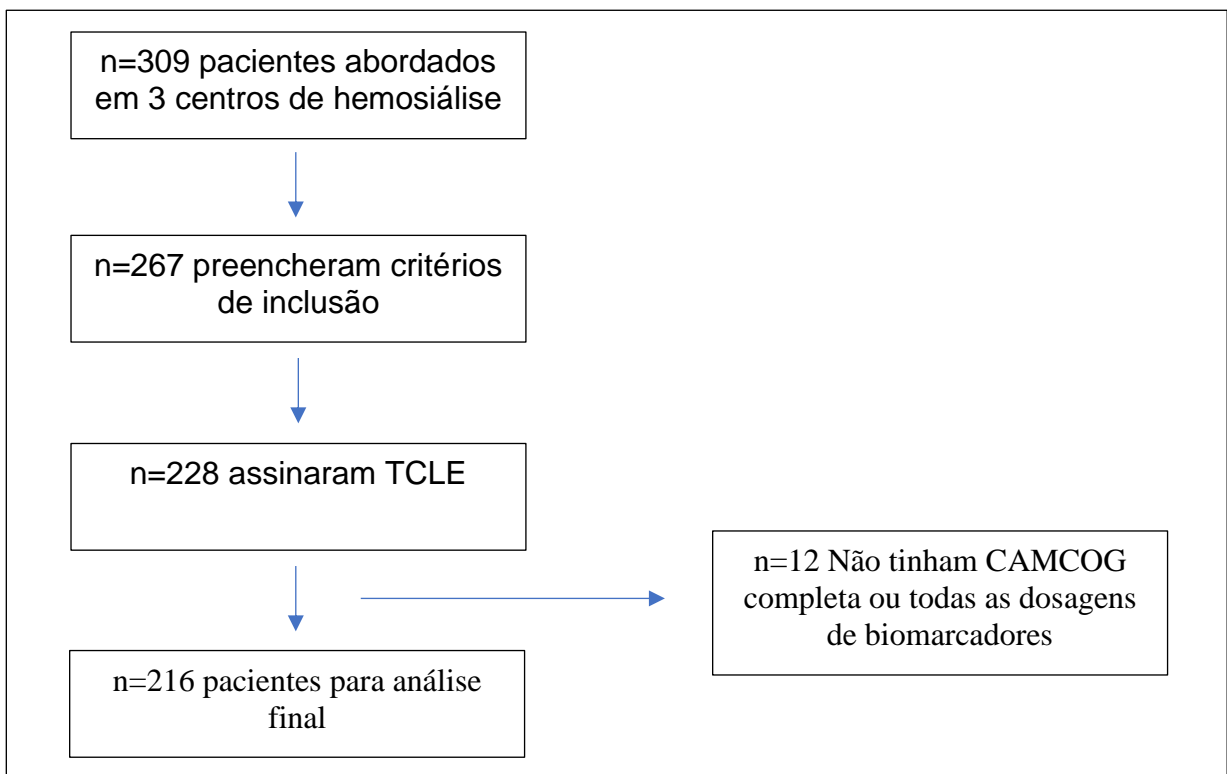
Todas as análises foram realizadas no programa SPSS (versão 20.0, 2011; SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4 RESULTADOS

4.1 Características dos participantes do estudo

Foram abordados 309 pacientes, dos quais 267 preencheram os critérios de inclusão. Desses, 228 (85,4%) aceitaram participar do estudo. Dos 228 pacientes, 216 (94,3%) concluíram o teste cognitivo CAMCOG completo e realizaram coleta de sangue (Figura 5).

Figura 5 - Fluxograma dos pacientes do estudo



Fonte: Elaborada pela autora.

A maioria dos pacientes eram do sexo masculino ($n=130 - 60,2\%$), com idade média de $51,9 \pm 15,5$ anos. A mediana para tempo de permanência em hemodiálise foi de 36 meses (AIQ 12 – 72). Dos 216 pacientes, 91 (42,1%) tinham DM, 164 (75,9%) apresentavam HAS, e 40 (18,5%) tinham histórico de DCV. A mediana para escolaridade foi de 9 (AIQ 5 –12) anos.

As médias dos tercís para o CAMCOG foram de $59,2 \pm 6,9$ para o 1º tercíl, $73,6 \pm 3,2$ para o 2º tercíl e $84,5 \pm 3,5$ para o 3º tercíl. Pacientes com melhor desempenho cognitivo (escores mais altos) no teste CAMCOG tendiam a ser mais jovens, ter mais

anos de educação formal, ser do sexo masculino e apresentar menos histórico de DM e tabagismo. Também apresentaram uma tendência a menores valores de PTH e numericamente menos DCV, porém sem significância estatística. Não encontramos nenhuma diferença entre tempo de início da hemodiálise, de acordo com os tercís de função cognitiva (Tabela 3).

Tabela 3 - Características dos pacientes por tercís de função cognitiva

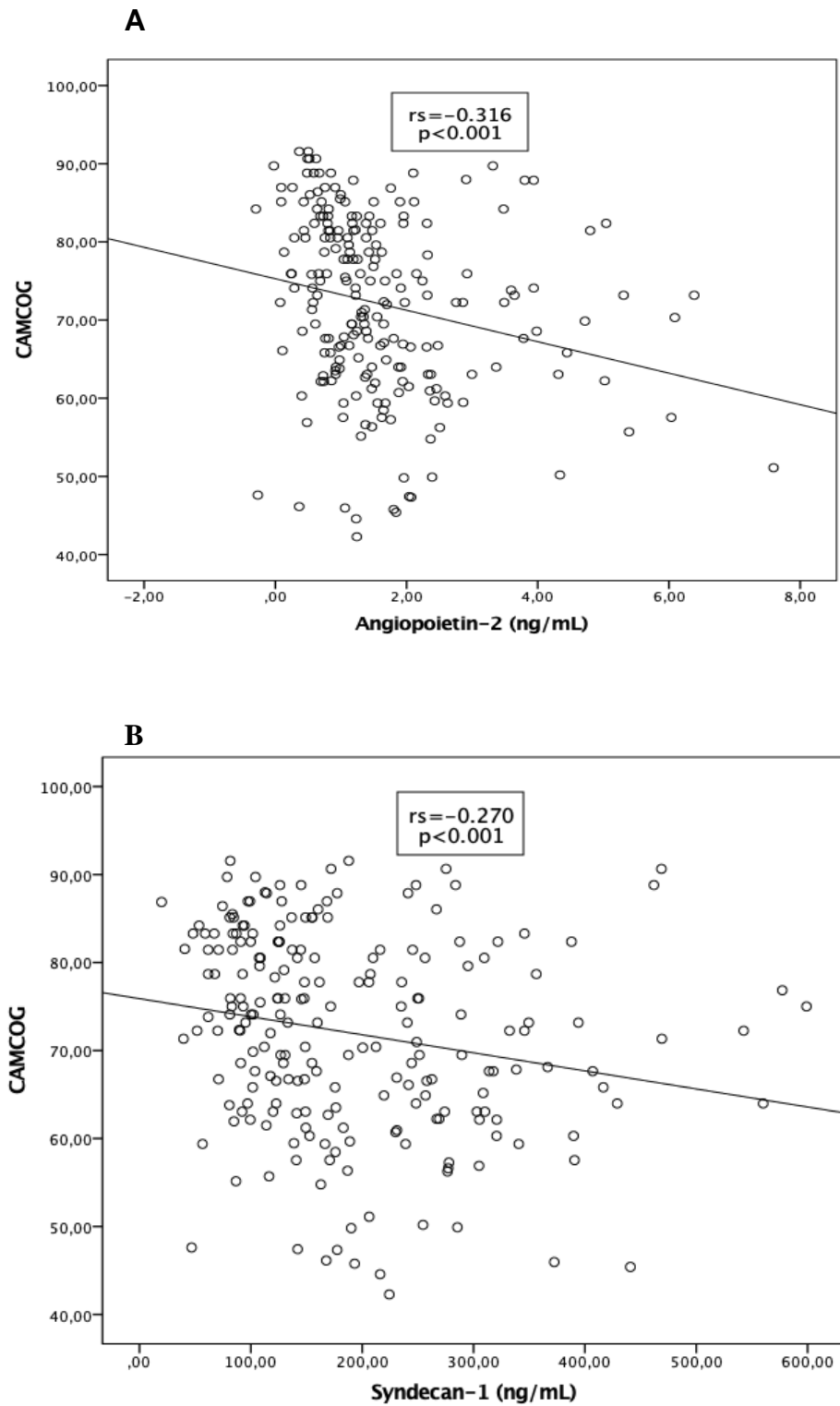
	1º tercil (n=73)	2º tercil (n=76)	3º tercil (n=67)	Valor p
Idade (anos)*	58,2±15,9	50,0±14,9	47,3±13,8	<0,001
Masculino, n (%)	35 (47,9)	49 (64,5)	46 (68,7)	0,012
Anos de educação**	9 (5-12)	9 (5-12)	12 (12-17)	<0,001
Hipertensão, n (%)	55 (75,3)	59 (77,6)	50 (74,6)	0,933
Diabetes Mellitus, n (%)	40 (54,7)	26 (34,2)	25 (37,3)	0,073
Doença cardiovascular, n (%)	17 (23,2)	15 (19,7)	8 (11,9)	0,227
Tabagismo atual ou passado, n (%)	33 (45,2)	26 (34,2)	17 (25,4)	0,047
Uso de álcool, n (%)	31(42,5)	45 (59,2)	39 (58,2)	0,076
Tempo em hemodiálise (meses)**	36 (12-72)	36 (9,5-72)	33,5 (12-72)	0,662
KT/V*	1,65±0,43	1,62±0,40	1,59±0,35	0,391
Hemoglobina (g/dL) *	11,6±2,1	11,5±1,8	11,7±1,8	0,888
Fósforo (mg/dL) *	5,3±1,7	5,4±1,5	5,4±1,7	0,772
Albumina (g/dL) *	4,1±0,4	4,0±0,5	4,1±0,4	0,405
Paratormônio (pg/ml) *	156 (82-324)	168 (81-331)	75 (158-302)	0,060
Escore CAMCOG*	59,2 ± 6,9	73,6 ± 3,2	84,5± 3,5	0,048

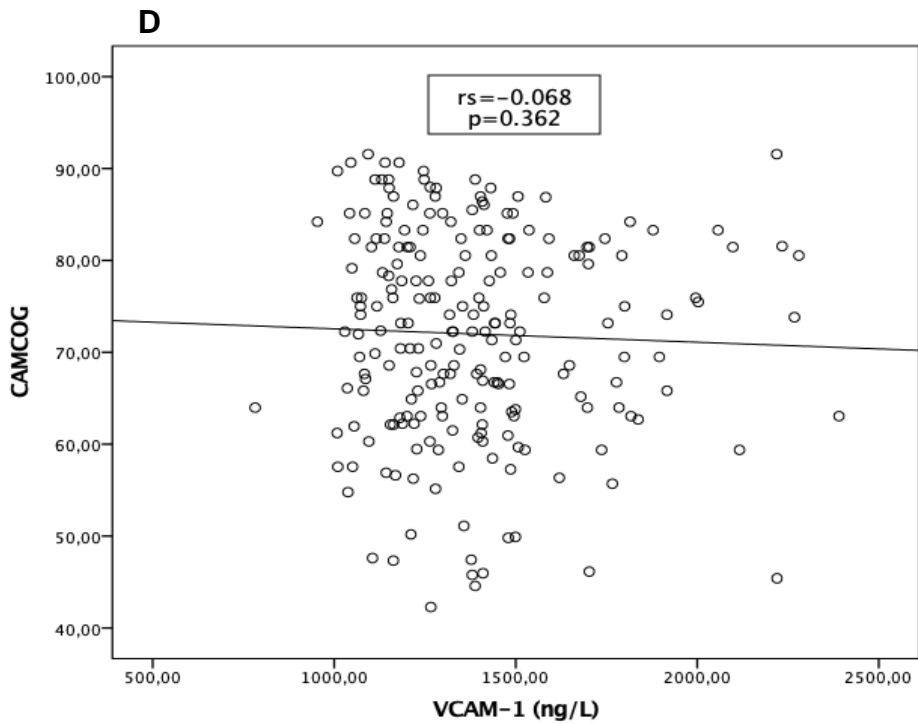
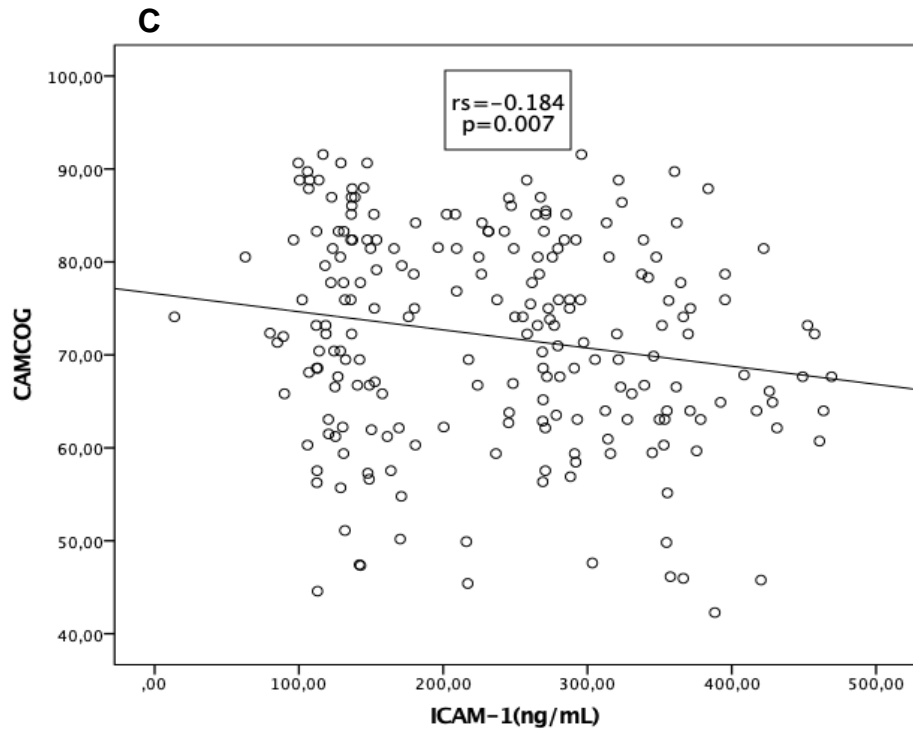
Fonte: Elaborada pelos autores. * Valores descritos como média ± desvio padrão/ ** Valores descritos como mediana e amplitude interquartil entre parênteses/ KT/V: Depuração dialítica da Ureia/ CAMCOG: Teste cognitivo Cambridge.

4.2 Função cognitiva e biomarcadores endoteliais

A função cognitiva, por meio do escore CAMCOG, apresentou correlação inversa significativa com todos os biomarcadores estudados, exceto com VCAM – 1. Ou seja, quanto melhor a função cognitiva, maiores são os níveis dos biomarcadores. A figura 6 mostra as associações entre cada biomarcador de lesão endotelial e função cognitiva, após ajuste para idade. A relação mais forte se deu com AGPT 2 ($r_s = -0,302$, $p < 0,001$), como mostra a figura 6A.

Figura 6 - Associação entre função cognitiva e biomarcadores de lesão endotelial





Fonte: Elaborado pela autora/ Resultados obtidos por meio do coeficiente de correlação de Spearman.

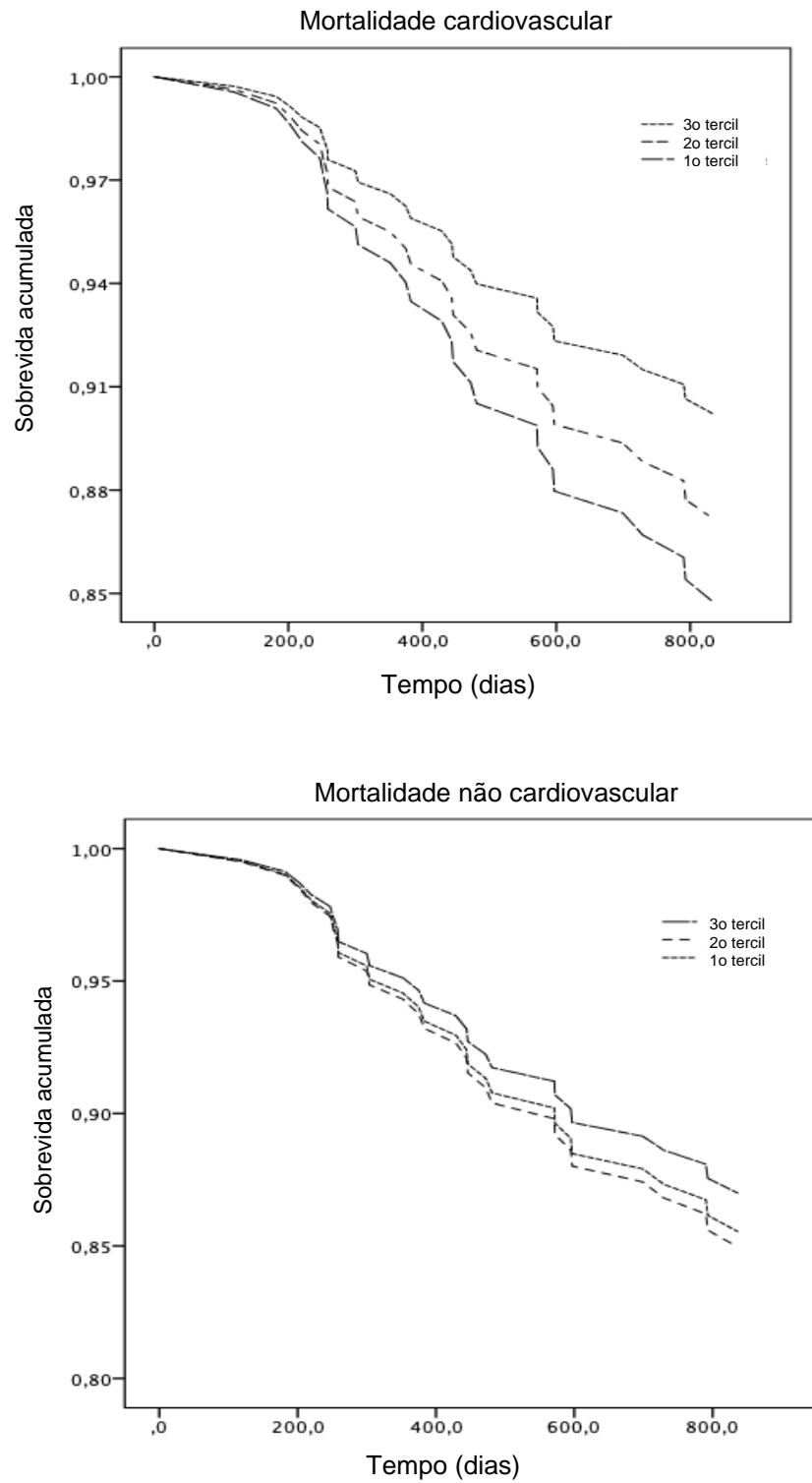
4.3 Funções cognitivas, marcadores de lesão endotelial e mortalidade

A mediana do tempo de acompanhamento dos pacientes foi de 30 (AIQ 11-30) meses. Nesse período, 54 pacientes (25,0%) morreram, sendo que DCV foi a principal causa de óbito (28 pacientes, 12,9%). As demais causas de morte encontradas foram: infecção (12 pacientes), neoplasias (3 pacientes), outras causas (insuficiência hepática aguda e acidente relacionado ao tratamento da DRT – 2 pacientes) e causas desconhecidas (5 pacientes).

Foram descontinuados 24 pacientes, sendo que desses, 21 pacientes foram transplantados, 2 foram transferidos para outros centros de hemodiálise e 1 descontinuou o tratamento por outras causas.

Depois de ajustada para variáveis demográficas, clínicas e escolaridade, usando modelos de riscos proporcionais de Cox (*HR*), a função cognitiva foi associada com mortalidade cardiovascular. Cada aumento de 1 desvio padrão no CAMCOG de base foi associado com chance 69% menor de mortalidade (*HR* 0,31; 95% CI 0,17-0,58). Para mortalidade não cardiovascular, não houve diferença significativa (0,99 CI 95% 0,95 – 1,03 para cada 1 desvio padrão no escore de função cognitiva). A figura 7 ilustra as curvas de sobrevida entre os tercís para mortalidade cardiovascular e não cardiovascular, respectivamente, sendo que quanto maior o tercil, melhor o desempenho cognitivo.

Figura 7 - Curva de sobrevida para mortalidade cardiovascular e não cardiovascular, de acordo com tercís de função cognitiva

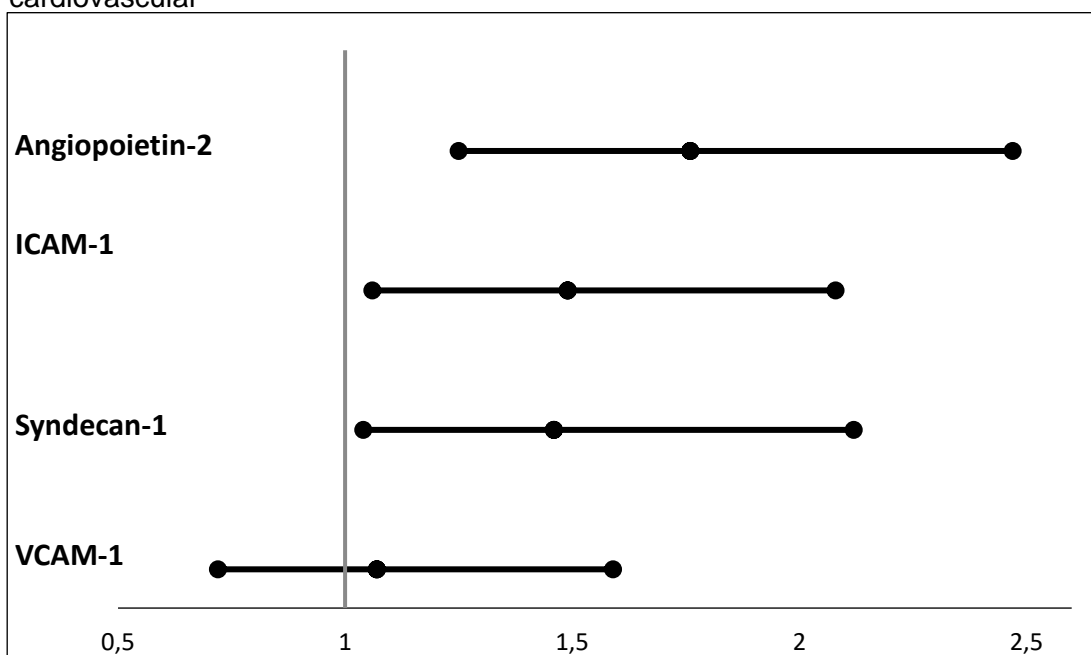


Fonte: Elaborado pelo autor / Tercís mais altos representam melhores escores cognitivos.

Testamos também a associação entre mortalidade por todas as causas e cognição, a fim de facilitar a comparação dos nossos dados com estudos prévios de mortalidade, porém essa associação também não foi estatisticamente significativa (HR 1,06; CI 95% 0,89 – 1,21 para cada 1 desvio padrão no escore de função cognitiva).

Encontramos que ICAM – 1, AGPT2 e *syndecan* –1 foram associados com mortalidade cardiovascular, depois do ajuste para variáveis demográficas, clínicas e escolaridade. A figura 8 dispõe sobre os *HRs* de cada biomarcador endotelial.

Figura 8 - Associação de biomarcadores de lesão endotelial e mortalidade cardiovascular



Fonte: Elaborado pelos autores/ Ajustado para idade, sexo, anos de educação formal, diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, doença cardiovascular, tempo de hemodiálise, hemoglobina, albumina sérica, fósforo e Kt/V. *HRs* são mostrados por 1 unidade de desvio padrão de valores transformados em log para cada biomarcador.

4.4 Associação entre função cognitiva e mortalidade cardiovascular não é explicada pelos marcadores de lesão endotelial

Finalmente, buscamos avaliar se a associação entre cognição e mortalidade cardiovascular poderia, pelo menos parcialmente, ser influenciada pelos biomarcadores de lesão endotelial (ICAM –1, AGPT2 e /ou Syndecan – 1). Entretanto, a associação entre função cognitiva e mortalidade cardiovascular permaneceu significativa, sem atenuação no valor do *HR* (*HR* ajustado 0,32 CI 95% 0,16 – 0,59), mesmo depois de testado cada biomarcador individualmente.

5 DISCUSSÃO

No presente estudo, avaliamos uma coorte de pacientes submetidos a hemodiálise de manutenção, tendo sido a função cognitiva associada com doença cardiovascular, depois de seguimento mediano de 30 meses (AIQ 11-30). Além disso, demonstramos que vários biomarcadores de lesão endotelial estão associados com função cognitiva, mas não influenciam a associação entre função cognitiva e mortalidade cardiovascular. Essa observação abre a discussão para a avaliação dos mecanismos inflamatórios presentes nas disfunções cognitivas em pacientes em hemodiálise.

A importância de voltarmos a atenção para prejuízo cognitivo nessa população é que diversos estudos têm demonstrado que esta relaciona-se diretamente com pior adesão ao tratamento (FOSTER et al., 2016), mais cuidados por parte da equipe de saúde (SEHGAL et al., 1997) e pior qualidade de vida (CONDÉ et al., 2010). Cedillo-Couvert et al., em 2018, numa coorte de 6 anos, encontrou que pacientes com baixa adesão ao tratamento medicamentoso apresentam risco aumentado de progressão da DRC (hazard ratio 1,27. IC95% 1.05, 1.54) depois de ajustado para fatores clínicos e sociodemográficos, uso de medicações cardiovasculares, tipos de medicações e sintomas depressivos. Além disso, um pior desempenho cognitivo está relacionado à maiores índices de mortalidade (ANGERMAN et al., 2018).

Em relação aos valores médios do CAMCOG, embora Roth et al., (1986) descrevam um ponto de corte de 79/80 para discriminar entre pacientes com demência e sujeitos normais, Bottino et al., (2001), na validação brasileira da escala, fazem uma ressalva no sentido de que talvez esses valores não sejam apropriados para outras populações, seja de pacientes com alguma patologia de base ou amostras de indivíduos da comunidade. Dessa forma, preferimos avaliar a cognição em nossa amostra, de forma contínua. Pacientes com melhor desempenho cognitivo tendiam a ser mais jovens, ter mais anos de educação formal e ser do sexo masculino, estando de acordo com os achados de estudos anteriores (DREW et al., 2017; JOSEPH; BHANDARI; DUTTA, 2019; VAN ZWITEN et al., 2019). Também apresentaram menos histórico de DM e tabagismo, como já descrito por outros estudos (DREW et al., 2017; SAMAK et al., 2013). Também não encontramos qualquer diferença entre tempo de início da hemodiálise, de acordo com os tercis de função cognitiva, estando de acordo com outros estudos anteriores da área (GRIVA et al., 2010).

Observamos também a relação entre biomarcadores de lesão endotelial e cognição, constatando que, dos 4 biomarcadores analisados, 3 apresentaram correlação inversa com função cognitiva. Sabemos que altos níveis de AGPT 2 têm sido associados a riscos aumentados de eventos cardiovasculares (JIAN et al., 2019; WU et al., 2016). No estudo de Tsai et al., (2016), com 621 indivíduos, altos níveis de AGPT2 foram positivamente associados com doença cardiovascular subclínica em pacientes nos estágios finais de DRC, pré-dialíticos, eliminando, assim, a influência de fatores relacionados à hemodiálise (TSAI et al., 2016). Em nosso estudo, a relação mais forte se deu com AGPT2. Moléculas de adesão celular, VCAM -1 e ICAM -1, também já foram descritas como preditoras de mortalidade cardiovascular na população em hemodiálise, num estudo realizado por Papagianni et al., (2008). *Syndecan -1*, além da associação a diversos eventos cardiovasculares (DEMICEI et al., 2016; NEVES et al., 2015; TROMP et al., 2014), foi recentemente descrito como um fator de risco independente para a incidência de eventos cardiovasculares em pacientes cardiopatas (LIU et al., 2019). Portanto, a associação entre biomarcadores de lesão endotelial e prejuízo cognitivo acrescenta uma outra evidência, apresentando doença cardiovascular como um importante fator de risco para prejuízo das funções cognitivas.

Em nosso estudo, 54 (25,0%) pacientes morreram, e a principal causa de mortalidade encontrada foi doença cardiovascular, seguida de infecção e neoplasias. Esses achados são consistentes com outros dados da literatura (GRIVA et al. 2010; SOLEYMANIAN et al., 2017). Porém, contrariando outros estudos, não encontramos associação ente *deficit* cognitivo e mortalidade por todas as causas (GRIVA et al., 2010; VAN ZWIETEN et al., 2019). Griva et al., (2010) demonstraram essa associação numa coorte de 7 anos, mesmo depois dos ajustes para condições clínicas numa população composta de HD e diálise peritoneal (CAPD), e sugeriu que a associação entre função cognitiva e mortalidade geral pode ser explicada pelas características demográficas e a presença de doença cardiovascular de base. Uma diferença entre nosso estudo e os anteriores diz respeito ao instrumento utilizado para acessar funções cognitivas. Os estudos anteriores utilizaram uma bateria de testes neuropsicológicos, que são mais sensíveis para diagnosticar *deficit* cognitivo leve. Em nosso trabalho, utilizamos o CAMCOG por ser um teste de mais fácil aplicação quando comparado aos testes neuropsicológicos. O CAMCOG avalia cada função cognitiva por meio de várias perguntas, diferentemente de outros testes de rastreio comumente

utilizados na prática clínica como: mini mental, fluência verbal e teste do relógio (BLESSED et al., 1991; MARTINS et al., 2019).

No presente trabalho, embora não tenhamos encontrado associação entre *deficit* cognitivo com mortalidade por todas as causas, *déficit* cognitivo foi fortemente associada com mortalidade cardiovascular. Até então, nenhum outro estudo tinha avaliado especificamente essa associação.

Três biomarcadores de lesão endotelial foram associados com mortalidade cardiovascular em pacientes submetidos à HD (*syndecan-1*, ICAM-1 e AGPT2). Embora a associação entre *syndecan-1* e mortalidade cardiovascular esteja sendo demonstrada pela primeira vez, os outros dois biomarcadores (ICAM-1 e AGPT2) já foram associados a esse desfecho antes (LORBEER et al., 2013; PAPAGIANNI et al., 2008), e AGPT2 já foi também associada à mortalidade cardiovascular em pacientes com DRC (TSAI et al., 2015).

Por fim, funções cognitivas e mortalidade cardiovascular compartilham vários fatores ligados as suas patogêneses. Dessa forma, buscamos estimar se a associação entre déficit cognitivo e mortalidade cardiovascular seria influenciada pelos biomarcadores de lesão endotelial. Contudo, após os ajustes, não encontramos qualquer influência de nenhum dos biomarcadores analisados nessa associação. Não podemos excluir que outros parâmetros que estejam associados a doença cardiovascular, como dilatação fluxo mediada em artéria braquial ou angiotomografia de coronárias possam justificar a associação entre pior cognição e mortalidade cardiovascular.

5.1 Limitações do estudo

Primeiramente, as medidas dos marcadores de lesão endotelial e cognição foram realizadas no mesmo período, tornando difícil a avaliação da associação temporal entre biomarcadores de lesão endotelial e prejuízo cognitivo.

Além disso, o número relativamente pequeno de eventos cardiovasculares em nossa coorte aumenta o risco de superajustar o modelo. No entanto, não era nosso objetivo construir um modelo para prever a mortalidade cardiovascular, mas apenas ajustar a taxa de risco da função cognitiva para possíveis fatores de confusão. Além disso, o intervalo de confiança associado às estimativas de risco individuais não foi grande, sugerindo um modelo não superajustado.

Finalmente, embora tenhamos medido 4 biomarcadores relacionados ao endotélio, não foram avaliados outros fatores importantes envolvidos na doença cardiovascular em pacientes em HD, como calcificações coronárias.

6 CONCLUSÃO

Concluindo, no presente trabalho, *deficit* cognitivo esteve associado à mortalidade cardiovascular, sendo que essa associação não foi explicada por nenhum dos biomarcadores de lesão endotelial.

Os biomarcadores relacionados ao endotélio, ICAM –1, *syndecan –1* e AGPT2 foram positivamente relacionados ao *deficit* cognitivo e também associados à mortalidade cardiovascular.

Não encontramos associação entre *deficit* cognitivo e mortalidade por todas as causas e mortalidade não cardiovascular.

REFERÊNCIAS

- ADAMS, S. V. et al. Sex Differences in Hospitalizations with Maintenance Hemodialysis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 28, n. 9, p. 2721–2728, set. 2017.
- AGGANIS, B. T. et al. Depression and cognitive function in maintenance hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 56, n. 4, p. 704–712, out. 2010.
- AJIRO, J. et al. Mortality Predictors after 10 Years of Dialysis: A Prospective Study of Japanese Hemodialysis Patients. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 2, n. 4, p. 653–660, jul. 2007.
- ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 122–129, 4 jun. 2018.
- ALPHONSUS, C. S.; RODSETH, R. N. The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. **Anaesthesia**, v. 69, n. 7, p. 777–784, jul. 2014.
- ANGERMANN, S. et al. Cognitive Impairment is Associated with Mortality in Hemodialysis Patients. **Journal of Alzheimer's disease: JAD**, v. 66, n. 4, p. 1529–1537, 2018.
- ANURADHA, S. et al. Angiotensin-2 levels in glucose intolerance, hypertension, and metabolic syndrome in Asian Indians (Chennai Urban Rural Epidemiology Study-74). **Metabolism: Clinical and Experimental**, v. 59, n. 6, p. 774–779, jun. 2010.
- ASSADI, F. The Growing Epidemic of Chronic Kidney Disease: Preventive Strategies to Delay the Risk for Progression to ESRD. In: KELISHADI, R. (Ed.). *Primordial Prevention of Non Communicable Disease*. **Cham**: Springer International Publishing, 2019. v. 1121p. 57–59.
- ATTALAH, M. F.; ADEL, L. A.; FAHMY, D. E. Diagnostic and prognostic values of adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1 and C-reactive protein in Egyptian patients with chronic kidney disease. **The Egyptian Journal of Immunology**, v. 18, n. 2, p. 59–66, 2011.
- BARRETO, S. M. et al. Chronic kidney disease among adult participants of the ELSA-Brasil cohort: association with race and socioeconomic position. **Journal of Epidemiology and Community Health**, v. 70, n. 4, p. 380–389, abr. 2016.

- BASTOS, M. G.; KIRSZTAJN, G. M. Chronic kidney disease: importance of early diagnosis, immediate referral and structured interdisciplinary approach to improve outcomes in patients not yet on dialysis. **Jornal Brasileiro de Nefrologia: órgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 33, n. 1, p. 93–108, mar. 2011.
- BERSAN, S. A. L. et al. Letalidade e internações de pacientes em hemodiálise em plano de saúde. **Revista de Saúde Pública**, v. 47, n. 3, p. 624–633, jun. 2013.
- BLESSED, G. et al. The Diagnosis of Dementia in the Elderly a Comparison of CAMCOG (the Cognitive Section of CAMDEX), the AGE-CAT Program, DSM-III, the Mini-Mental State Examination and Some Short Rating Scales. **British Journal of Psychiatry**, v. 159, n. 2, p. 193–198, ago. 1991.
- BONOMINI, M. et al. Serum levels of soluble adhesion molecules in chronic renal failure and dialysis patients. **Nephron**, v. 79, n. 4, p. 399–407, ago. 1998.
- BOTTINO, C. et al. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. **Arq Neuropsiquiatr**, v. 59, 2001.
- BREITSAMETER, G.; FIGUEIREDO, A. E.; KOCHHANN, D. S. Calculation of Kt/V in haemodialysis: a comparison between the formulas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia: Órgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 34, n. 1, p. 22–26, mar. 2012.
- BUGNICOURT, J.-M. et al. Cognitive Disorders and Dementia in CKD: The Neglected Kidney-Brain Axis. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 24, n. 3, p. 353–363, mar. 2013.
- BURNS, C. M. et al. Prevalence and Risk of Severe Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease. **The Journals of Gerontology: Series A**, v. 73, n. 3, p. 393–399, 2 mar. 2018.
- CAIXETA, L. **Demências do tipo não alzheimer: Demências focais frontotemporais**. 1a. ed. [s.l.] Artmed, 2010.
- CEDILLO-COUVERT, E. A. et al. Self-reported Medication Adherence and CKD Progression. **Kidney International Reports**, v. 3, n. 3, p. 645–651, maio 2018.
- CHANG, J.-F. et al. High soluble vascular cell adhesion molecule-1 concentrations predict long-term mortality in hemodialysis patients. **International Urology and Nephrology**, v. 45, n. 6, p. 1693–1701, dez. 2013.
- CHIRAKARNJANAKORN, S. et al. Cardiovascular impact in patients undergoing maintenance hemodialysis: Clinical management considerations. **International Journal of Cardiology**, v. 232, p. 12–23, 1 abr. 2017.
- COLLINS, L. E.; TROEBERG, L. Heparan sulfate as a regulator of inflammation and immunity. **Journal of Leukocyte Biology**, v. 105, n. 1, p. 81–92, jan. 2019.

CONDÉ, S. A. DE L. et al. Cognitive decline, depression and quality of life in patients at different stages of chronic kidney disease. **Jornal Brasileiro de Nefrologia: Órgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 32, n. 3, p. 242–248, set. 2010.

CURRY, F. E. Layer upon layer: the functional consequences of disrupting the glycocalyx-endothelial barrier in vivo and in vitro. **Cardiovascular Research**, v. 113, n. 6, p. 559–561, 1 maio 2017.

DALGALLARONDO, P. **Psicopatologia e semiologia dos transtornos mentais**. 2. ed. [s.l.] Artmed, 2008.

DANE, M. J. C. et al. Association of kidney function with changes in the endothelial surface layer. **Clinical journal of the American Society of Nephrology: CJASN**, v. 9, n. 4, p. 698–704, abr. 2014.

DE ALMONDES, K. M. et al. Insomnia and risk of dementia in older adults: Systematic review and meta-analysis. **Journal of Psychiatric Research**, v. 77, p. 109–115, jun. 2016.

DIAMOND, A. Executive Functions. **Annual Review of Psychology**, v. 64, n. 1, p. 135–168, 3 jan. 2013.

DILLON, C. et al. Behavioral symptoms related to cognitive impairment. **Neuropsychiatric Disease and Treatment**, v. 9, p. 1443–1455, 2013.

DREW, D. A. et al. Cognitive function and all-cause mortality in maintenance hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 65, n. 2, p. 303–311, fev. 2015.

DREW, D. A. et al. Cognitive Decline and Its Risk Factors in Prevalent Hemodialysis Patients. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 69, n. 6, p. 780–787, jun. 2017.

DREW, D. A.; WEINER, D. E.; SARNAK, M. J. Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, Management, and Prevention. **American Journal of Kidney Diseases**, p. S0272638619308285, ago. 2019.

EDALAT-NEJAD, M.; GHASEMIKHAH, R.; DELAVAR, M. Aluminum overload: still as a source of concern in hemodialysis patients. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia**, v. 25, n. 2, p. 412–414, mar. 2014.

ERKEN, E. et al. Impaired cognition in hemodialysis patients: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and important clues for testing. **Clinical Nephrology**, v. 91, n. 5, p. 275–283, maio 2019.

FADILI, W. et al. Prevalence and risk factors of cognitive dysfunction in chronic hemodialysis patients. **Aging & Mental Health**, v. 18, n. 2, p. 207–211, mar. 2014.

FLYTHE, J. E.; KIMMEL, S. E.; BRUNELLI, S. M. Rapid fluid removal during dialysis is associated with cardiovascular morbidity and mortality. **Kidney International**, v. 79, n. 2, p. 250–257, jan. 2011.

FOSTER, R. et al. Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease: The Canadian Frailty Observation and Interventions Trial. **American Journal of Nephrology**, v. 44, n. 6, p. 473–480, 2016.

GLISKY, E. L. Changes in Cognitive Function in Human Aging. In: RIDDLE, D. R. (Ed.). **Brain Aging: Models, Methods, and Mechanisms**. Frontiers in Neuroscience. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis, 2007.

GOODKIN, D. A. et al. Association of comorbid conditions and mortality in hemodialysis patients in Europe, Japan, and the United States: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 14, n. 12, p. 3270–3277, dez. 2003.

GOUVEIA, D. S. E S. et al. Analysis of economic impact among modalities of renal replacement therapy. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 2, 2017.

GRAHAM, J. E. et al. Prevalence and severity of cognitive impairment with and without dementia in an elderly population. **Lancet** (London, England), v. 349, n. 9068, p. 1793–1796, 21 jun. 1997.

GRIVA, K. et al. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 56, n. 4, p. 693–703, out. 2010.

INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA- IBGE. Pesquisa Nacional de Saúde - 2013. Percepção do estado de saúde, estilos de vida e doenças crônicas. Versão on line. Disponível em: <<ftp://ftp.ibge.gov.br/PNS/2013/pns2013.pdf>>. Acesso em: 02 set. 2019.

INTERNATIONAL SOCIETY OF NEPHROLOGY- ISN-2012. Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Versão on line. Disponível em: https://kdigo.org/wpcontent/uploads/2017/02/KDIGO_2012_CKD_GL.pdf. Acesso em: 30 jan.2020.

JAIPERSAD, A. S. et al. The Role of Monocytes in Angiogenesis and Atherosclerosis. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 63, n. 1, p. 1–11, jan. 2014.

JASPERS, K. **Psicopatologia Geral: Psicologia compreensiva, explicativa e fenomenológica**. 8. ed. [s.l.] Atheneu, [s.d.]. v. 1.

KALLENBERG, M. H. et al. Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD—A Systematic Review.

Clinical Journal of the American Society of Nephrology, v. 11, n. 9, p. 1624–1639, 7 set. 2016.

KIM, Y. H. et al. Endothelial Glycocalyx as Biomarker for Cardiovascular Diseases: Mechanistic and Clinical Implications. **Current Heart Failure Reports**, v. 14, n. 2, p. 117–126, abr. 2017.

KRÜGER-GENGE et al. Vascular Endothelial Cell Biology: An Update. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 18, p. 4411, 7 set. 2019.

KURELLA TAMURA, M. et al. Vascular Risk Factors and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease: The Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 6, n. 2, p. 248–256, fev. 2011.

KURELLA TAMURA, M. et al. Cognitive Impairment and Progression of CKD. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 68, n. 1, p. 77–83, jul. 2016.

LAU, W. L.; HUISA, B. N.; FISHER, M. The Cerebrovascular-Chronic Kidney Disease Connection: Perspectives and Mechanisms. **Translational Stroke Research**, v. 8, n. 1, p. 67–76, fev. 2017.

LEE, K. W.; LIP, G. Y. H.; BLANN, A. D. Plasma angiotensin-1, angiotensin-2, angiotensin receptor tie-2, and vascular endothelial growth factor levels in acute coronary syndromes. **Circulation**, v. 110, n. 16, p. 2355–2360, 19 out. 2004.

LIM, H. S. et al. Plasma vascular endothelial growth factor, angiotensin-1, and angiotensin-2 in diabetes: implications for cardiovascular risk and effects of multifactorial intervention. **Diabetes Care**, v. 27, n. 12, p. 2918–2924, dez. 2004.

LORBEER, R. et al. Circulating angiotensin-2, its soluble receptor Tie-2, and mortality in the general population. **European Journal of Heart Failure**, v. 15, n. 12, p. 1327–1334, dez. 2013.

LU, R. et al. Kidney–brain crosstalk in the acute and chronic setting. **Nature Reviews Nephrology**, v. 11, n. 12, p. 707–719, dez. 2015.

LUKASZ, A. et al. Endothelial glycocalyx breakdown is mediated by angiotensin-2. **Cardiovascular Research**, v. 113, n. 6, p. 671–680, 1 maio 2017.

MA, L.; ZHAO, S. Risk factors for mortality in patients undergoing hemodialysis: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 238, p. 151–158, jul. 2017.

MARINHO, A. W. G. B. et al. Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 25, n. 3, p. 379–388, 9 out. 2017.

MARTÍNEZ-CASTELAO, A. et al. [Consensus document for the detection and management of chronic kidney disease]. **Semergen**, v. 40, n. 8, p. 441–459, dez. 2014.

MARTINS, N. I. M. et al. Instrumentos de avaliação cognitiva utilizados nos últimos cinco anos em idosos brasileiros. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 24, n. 7, p. 2513–2530, jul. 2019.

MASTERS, C. L. et al. Alzheimer's disease. **Nature Reviews Disease Primers**, v. 1, n. 1, p. 15056, dez. 2015.

MILNER, B.; SQUIRE, L. R.; KANDEL, E. R. Cognitive neuroscience and the study of memory. **Neuron**, v. 20, n. 3, p. 445–468, mar. 1998.

MOGI, M.; HORIUCHI, M. Clinical Interaction between Brain and Kidney in Small Vessel Disease. **Cardiology Research and Practice**, v. 2011, p. 306189, 9 jan. 2011.

MOURÃO JÚNIOR, C. A.; FARIA, N. C. Memória. **Psicologia: Reflexão e Crítica**, v. 28, n. 4, p. 780–788, dez. 2015.

MURRAY, A. M. et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. **Neurology**, v. 67, n. 2, p. 216–223, 25 jul. 2006.

MUSIAŁ, K. et al. Serum VCAM-1, ICAM-1, and L-selectin levels in children and young adults with chronic renal failure. **Pediatric Nephrology** (Berlin, Germany), v. 20, n. 1, p. 52–55, jan. 2005.

NAGANUMA, T.; TAKEMOTO, Y. New aspects of cerebrovascular diseases in dialysis patients. **Contributions to Nephrology**, v. 185, p. 138–146, 2015.

NASSER, M. E. T. et al. Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation: An Official Publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia**, v. 23, n. 6, p. 1208–1214, nov. 2012.

NEUMANN, D. et al. Cognitive Testing in Patients with CKD: The Problem of Missing Cases. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology**, v. 12, n. 3, p. 391–398, 7 mar. 2017.

O'LONE, E. et al. Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 67, n. 6, p. 925–935, jun. 2016.

PADBERG, J.-S. et al. Damage of the endothelial glycocalyx in chronic kidney disease. **Atherosclerosis**, v. 234, n. 2, p. 335–343, jun. 2014.

PAPAGIANNI, A. et al. Carotid Atherosclerosis and Endothelial Cell Adhesion Molecules as Predictors of Long-Term Outcome in Chronic Hemodialysis Patients. **American Journal of Nephrology**, v. 28, n. 2, p. 265–274, 2008.

PEI, X. et al. Mild cognitive impairment in maintenance hemodialysis patients: a cross-sectional survey and cohort study. **Clinical Interventions in Aging**, v. 14, p. 27–32, dez. 2018.

PI, H.-C. et al. Cognitive Impairment and Structural Neuroimaging Abnormalities Among Patients with Chronic Kidney Disease. **Kidney and Blood Pressure Research**, v. 41, n. 6, p. 986–996, 2016.

RABB, H. et al. Alterations in soluble intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 in hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 27, n. 2, p. 239–243, fev. 1996.

ROBINSON, B. M. et al. Factors affecting outcomes in patients reaching end-stage kidney disease worldwide: differences in access to renal replacement therapy, modality use, and haemodialysis practices. **The Lancet**, v. 388, n. 10041, p. 294–306, jul. 2016.

ROCCO, M. V. et al. Risk factors for hospital utilization in chronic dialysis patients. Southeastern Kidney Council (Network 6). **Journal of the American Society of Nephrology: JASN**, v. 7, n. 6, p. 889–896, jun. 1996.

RODRIGUEZ, L. et al. Association of sleep disturbances with cognitive impairment and depression in maintenance hemodialysis patients. **Journal of Nephrology**, v. 26, n. 1, p. 101–110, 2013.

ROTH, M. et al. CAMDEX. A standardised instrument for the diagnosis of mental disorder in the elderly with special reference to the early detection of dementia. **The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science**, v. 149, p. 698–709, dez. 1986.

SABOIA, Z. M. R. M. et al. Association between syndecan-1 and renal function in adolescents with excess weight: evidence of subclinical kidney disease and endothelial dysfunction. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 51, n. 3, 11 jan. 2018.

SANTOS, P. Associação de qualidade de vida com hospitalização e óbito em pacientes portadores de doença renal crônica em hemodiálise. v. 27, n. 4, 2005.

SARAFIDIS, P. A. et al. Hypertension in dialysis patients: a consensus document by the European Renal and Cardiovascular Medicine (EURECA-m) working group of the European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) and the Hypertension and the Kidney working group of the European Society of Hypertension (ESH). **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, v. 32, n. 4, p. 620–640, 1 abr. 2017.

SEHGAL, A. R. et al. Prevalence, recognition, and implications of mental impairment among hemodialysis patients. **American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of the National Kidney Foundation**, v. 30, n. 1, p. 41–49, jul. 1997.

SELIGER, S. L. Moderate Renal Impairment and Risk of Dementia among Older Adults: The Cardiovascular Health Cognition Study. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 15, n. 7, p. 1904–1911, 1 jul. 2004.

SIEVE, I.; MÜNSTER-KÜHNEL, A. K.; HILFIKER-KLEINER, D. Regulation and function of endothelial glycocalyx layer in vascular diseases. **Vascular Pharmacology**, v. 100, p. 26–33, 2018.

SOLEYMANIAN, T. et al. Predictors of Clinical Outcomes in Hemodialysis Patients: a Multicenter Observational Study. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 11, n. 3, p. 229–236, maio 2017.

STEL, V. S. et al. International differences in chronic kidney disease prevalence: a key public health and epidemiologic research issue. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 32, n. suppl_2, p. ii129–ii135, abr. 2017.

STORBECK, J.; CLORE, G. L. On the interdependence of cognition and emotion. **Cognition & Emotion**, v. 21, n. 6, p. 1212–1237, 2007.

SUD, M.; NAIMARK, D. M. J. **Cardiovascular disease in chronic kidney disease in 2015**: Current Opinion in Nephrology and Hypertension, v. 25, n. 3, p. 203–207, mai. 2016.

SZERLIP, H. M. et al. Association Between Cognitive Impairment and Chronic Kidney Disease in Mexican Americans. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 63, n. 10, p. 2023–2028, out. 2015.

THOMÉ, F. S. et al. Brazilian chronic dialysis survey 2017. **Jornal Brasileiro de Nefrologia: Órgão Oficial de Sociedades Brasileira e Latino-Americana de Nefrologia**, v. 41, n. 2, p. 208–214, jun. 2019.

TORRES, R. V. et al. Risk for cognitive impairment across 22 measures of cognitive ability in early-stage chronic kidney disease. **Nephrology Dialysis Transplantation**, p. gfw005, 8 mar. 2016.

TSAI, Y. C. et al. Angiotensin-2 as a Prognostic Biomarker of Major Adverse Cardiovascular Events and All-Cause Mortality in Chronic Kidney Disease. **PloS One**, v. 10, n. 8, p. e0135181, 2015.

TSURUYA, K.; YOSHIDA, H. Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. **Contributions to Nephrology**, v. 196, p. 27–36, 2018.

USRDS COORDINATING CENTER. **2018 USRDS Annual Data Report**. Versão on line. Disponível em: <<https://www.usrds.org/adr.aspx>>. Acesso em: 28 jul. 2019.

VAN ZWIETEN, A. et al. Prevalence and patterns of cognitive impairment in adult hemodialysis patients: the COGNITIVE-HD study. **Nephrology, Dialysis, Transplantation**: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association, v. 33, n. 7, p. 1197–1206, 01 2018.

VAN ZWIETEN, A. et al. Associations of Cognitive Function and Education Level With All-Cause Mortality in Adults on Hemodialysis: Findings From the COGNITIVE-HD Study. **American Journal of Kidney Diseases**: The Official Journal of the National Kidney Foundation, v. 74, n. 4, p. 452–462, out. 2019.

VIANA, F. S. et al. Differences in quality of life and cognition between the elderly and the very elderly hemodialysis patients. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 3, p. 375–383, set. 2019.

VLAHU, C. A. et al. Damage of the Endothelial Glycocalyx in Dialysis Patients. **Journal of the American Society of Nephrology**, v. 23, n. 11, p. 1900–1908, nov. 2012.

WALLACE, M. A. Anatomy and Physiology of the Kidney. **AORN Journal**, v. 68, n. 5, p. 799–820, nov. 1998.

WEBSTER, A. C. et al. Chronic Kidney Disease. **Lancet** (London, England), v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 25 2017.

WOLFGRAM, D. F. Intradialytic Cerebral Hypoperfusion as Mechanism for Cognitive Impairment in Patients on Hemodialysis. **Journal of the American Society of Nephrology**: JASN, v. 30, n. 11, p. 2052–2058, nov. 2019.

YILMAZ, O. et al. The role of endothelial glycocalyx in health and disease. **Clinical Kidney Journal**, v. 12, n. 5, p. 611–619, 1 out. 2019.

ZAMMIT, A. R. et al. Cognitive Impairment and Dementia in Older Adults With Chronic Kidney Disease: A Review. **Alzheimer Disease & Associated Disorders**, v. 30, n. 4, p. 357–366, 2016.

ZHANG, L. et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey. **The Lancet**, v. 379, n. 9818, p. 815–822, mar. 2012.

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título da Pesquisa: Associação de marcadores de ativação endotelial e de lesão do glicocálix com alterações neuropsiquiátricas em pacientes em hemodiálise.

Prezado (a) participante,

Você está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos. Trata-se de uma pesquisa de observação, significando que seu tratamento não será alterado de forma alguma pela sua participação na pesquisa.

Ao participar desta pesquisa, você será convidado (a) a responder a algumas questões que buscam caracterizar seus dados pessoais, o ambiente em que você vive, seu passado médico e medicações em uso. Também serão utilizados 5 questionários que avaliarão depressão, qualidade de vida, alterações cognitivas, alterações do sono e síndrome das pernas inquietas. Suas respostas e dados pessoais ficarão em segredo, e o seu nome não aparecerá quando os resultados forem apresentados. Por seguinte, será coletada uma amostra de sangue (5ml – uma colher de sopa) que será armazenada para posterior realização de exames. Esses exames que serão realizados não são da prática médica do dia a dia e têm a finalidade de dosar marcadores de lesão endotelial.

A amostra de sangue será processada, sendo guardada uma amostra de soro (sangue sem as células) em um congelador especial (-80oC), para ser utilizada na pesquisa da qual você está fazendo parte. O material armazenado será identificado por código, sendo mantido o seu sigilo, e o seu acesso ao material guardado será garantido por meio do contato com o pesquisador, cujo nome se encontra abaixo. Após um período de seis meses, o material será descartado de forma apropriada. Essas amostras pertencem a você e apenas ficarão sob nossa guarda durante o período necessário para realizar a pesquisa.

Lembramos que a sua participação é voluntária. Você tem a liberdade de não querer participar desta pesquisa e pode desistir, em qualquer momento, mesmo após ter iniciado a resposta dos questionários, sem nenhum prejuízo para você e sem que isso cause qualquer problema no seu acompanhamento na instituição.

Os riscos para a participação na pesquisa são mínimos. Você poderá sentir desconforto durante a picada da agulha para a coleta do sangue, havendo, ainda, a possibilidade de algumas das afirmativas propostas pelos questionários poderem ser consideradas delicadas, gerando dúvidas. Qualquer constrangimento será evitado, mantendo-se o sigilo da sua pessoa.

A sua participação possibilitará o levantamento de informações sobre a sua saúde e favorecerá o estabelecimento de estratégias para melhorar o atendimento prestado nesta instituição.

As informações serão utilizadas em trabalhos, divulgadas em congressos ou publicadas em revista científica, sem que você seja identificado. Você poderá ter acesso às informações e poderá tirar dúvidas sobre este trabalho a qualquer momento.

Caso o (a) Sr. (a) aceite participar da pesquisa, NÃO receberá pagamento ou gratificação pela participação no estudo. Este termo será realizado em duas vias, permanecendo uma com o (a) senhor (a) e outra com a pesquisadora. Estaremos à disposição para dar informações sobre o nosso trabalho.

Caso o (a) senhor (a) precise entrar em contato com a gente, nosso endereço e telefone estão abaixo:

Dados da Responsável pela Pesquisa:

Camilla Maroni Marques Freire de Medeiros.

Endereço: Av. Dom Luis, 1200/ 602.

Telefone para contato: (85) 98889- 2020.

Horário de atendimento: segunda – sexta das 8:00 às 17:00 horas.

ATENÇÃO: Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a sua participação na pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da UFC/PROPESQ. Rua Coronel Nunes de Melo, 1000 – Rodolfo Teófilo, fone: 3366-8344 (Horário: 08:00 –12:00 horas de segunda a sexta-feira).

O CEP/UFC/PROPESQ é a instância da Universidade Federal do Ceará responsável pela avaliação e acompanhamento dos aspectos éticos de todas as pesquisas envolvendo seres humanos.

O abaixo assinado _____, ____ anos, RG: _____, declara que é de livre e espontânea vontade que está como participante de uma pesquisa. Eu declaro que li cuidadosamente este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e que, após sua leitura, tive a oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo, como também sobre a pesquisa, e recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas. E declaro, ainda, estar recebendo uma via assinada deste termo.

Fortaleza, ____/____/____

Nome do participante da pesquisa _____

Data _____ Assinatura _____

Nome da pesquisadora _____

Data _____ Assinatura _____

Nome da testemunha _____

Data _____ Assinatura _____

(se o voluntário não souber ler)

Nome de quem aplicou o TCLE _____

Data _____ Assinatura _____

APÊNDICE B – QUESTIONÁRIO SOCIODEMOGRÁFICO

1. Data da entrevista:		
2. Data de nascimento:		
3. Idade:		
4. Sexo:	(1) Masculino	(2) Feminino
5. Tempo em Hemodiálise (anos e meses):		
6. Escolaridade (anos completos):		
7. Estado civil:	(1) Solteiro (2) Casado(a)/ União estável	(3) Separado(a)/ Divorciado(a) (4) Viúvo (a)
9. Renda familiar: Somatório da renda de todos que contribuam com a renda familiar: Número de pessoas:		
11. Uso de álcool: Se sim: Quantidade/frequência/ tempo de uso:	(1) Sim	(2) Não
13. Fumante: Se sim: Quantidade/frequência/tempo de uso:	(1) Sim	(2) Não
14. Comorbidades e doenças de base:		

ANEXO A – FORMULÁRIO DE AVALIAÇÃO COGNITIVA
ESCALA DE AVALIAÇÃO COGNITIVA CAMCOG

Data da entrevista:

Entrevistador:

Hora do início do teste:

120. Em que dia da semana nós estamos?	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
Qual a data de hoje?			
121. Dia	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
122. Mês	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
123. Ano	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
124. Em que semestre do ano nós estamos?	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
125. Em que Estado nós estamos?	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
126. Qual o nome desta cidade?	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
127. Diga o nome de duas ruas principais perto daqui (se não souber pergunte : diga o nome de 2 ruas principais perto da sua casa). Escreva o nome das ruas	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
128. Em que andar deste prédio nós estamos?	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
129. Qual o nome deste lugar?	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9

A seguir, diga que vai pedir que faça algumas tarefas. Se o indivíduo não completar toda a sequência das tarefas, a instrução deve ser repetida integralmente, sem alteração no tom ou velocidade da voz, para assegurar que seja ouvida e compreendida. Não é permitido sugerir ou instruir o indivíduo tarefa por tarefa.

“Eu vou pedir que você faça algumas coisas. Por favor, ouça com atenção”.

130. Diga sim com a cabeça	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
131. Toque sua orelha direita com sua mão esquerda	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
132. Antes de olhar para o teto, por favor, olhe para o chão	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
133. Toque cada um dos seus ombros duas vezes com dois dedos, de olhos fechados	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9

Vou fazer algumas perguntas e gostaria que você respondesse sim ou não

134. Este lugar é um hotel?	Correto 1 (NÃO)	Errado 0	Não se aplica 9
135. Os bairros são maiores do que as cidades?	Correto 1 (NÃO)	Errado 0	Não se aplica 9
136. Existia rádio neste país antes da televisão ser inventada?	Correto 1 (SIM)	Errado 0	Não se aplica 9

Os itens 137- 138 precisam ser respondidos com o nome correto. Descrições de função ou respostas aproximadas não são aceitas. Respostas aceitáveis podem depender do uso local. Alguns itens podem ter mais de um nome correto. Erros incluem descrições de funções (i.e. ‘usado para escrever’ para lápis) e respostas aproximadas (i.e. ‘máquina de pesar’ para balança; ‘bolsa’ ou ‘carregador’ para mala; ‘toca discos’ para gramofone).

No caso de respostas aproximadas, você pode dizer: ‘Você poderia pensar em outra palavra para este objeto?’

Assinale cada item nomeado corretamente e coloque o número de respostas certas no campo ‘total’.

137. **Mostre um lápis:** Qual o nome disto?

Lápis

Mostre um relógio de pulso: Qual o nome disto?

Relógio

Total _____

Não se aplica 9

138. Vou lhe mostrar alguns objetos. Por favor, diga-me o nome de cada um deles

Mostre ‘Figuras para nomear’ no livreto

Sapato/ Sandália _____

Máquina de escrever _____

Balança _____

Mala, valise, pasta _____

Relógio de parede _____

Abajur, luminária _____

Total _____

Não se aplica 9

139. Agora diga-me o nome de quantos animais você puder lembrar. Você tem um minuto para isto.

Se este estiver hesitante, tente encorajá-lo com ‘Você se lembra de mais algum?’

Registre o número correto em um minuto (repetições não são consideradas, porém idade e variação de gênero serão contadas, por exemplo: bezerro, vaca, boi)

Total: _____

Recodificação:

0=0 1-4= 1 5-9= 2 10-14= 3 15-19 = 4 20-24 = 5 25+ = 6 Não se aplica 9

140. O que você faz com um martelo? Bater não é suficiente. Algum outro detalhe deve ser mencionado sem dicas.	Correto 1	Errado 2	Não se aplica 9
141. Onde as pessoas geralmente compram remédios?	Correto 1	Errado 2	Não se aplica 9

Nas questões 142-143, uma definição concreta recebe 1, e uma definição abstrata, 2.

Exemplos são dados ao lado de cada definição.

142. O que é uma ponte?	Errado 0	Atravessar a ponte 1	Atravessar por sobre o rio 2	Não se aplica 9
143. O que é uma opinião?	Errado 0	Uma boa opinião sobre alguém 1	Uma ideia pessoal sobre algo, o que você pensa 2	Não se aplica 9

Na próxima questão, não é permitido repetir a frase, por isso é essencial ler clara e pausadamente, enunciando todas as sílabas.

144. Eu vou dizer uma frase e gostaria que você repetisse depois que eu terminar: Nem aqui nem ali nem lá.	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9
---	-----------	----------	-----------------

NÃO MOSTRE AS FIGURAS NOVAMENTE

A descrição ou os nomes são aceitáveis. Assinale cada item corretamente evocado e registre o número de itens corretos no campo 'total'

146. Você pode me dizer quais eram os objetos nas figuras coloridas que eu lhe mostrei pouco tempo atrás? Sapato/ Sandália ____

Máquina de escrever ____

Balança ____

Mala, valise, pasta ____

Relógio de parede ____

Abajur, luminária ____

Total ____

Não se aplica 9

147. Quais destas figuras eu lhe mostrei antes? **Mostre 'Figuras para reconhecimento' no livreto. Assinale cada item corretamente lembrado e registre o número de itens corretos no campo 'total'**

Sapato/ Sandália ____

Máquina de escrever ____

Balança ____

Mala, valise, pasta ____

Relógio de parede ____

Abajur, luminária ____

Total ____

Não se aplica 9

Se, neste momento, ele corrigir o nome de algum item, faça a correção da pontuação do item 138.

Agora eu vou fazer algumas perguntas sobre o passado

148. Você poderia me dizer quando terminou a Segunda Guerra Mundial?	Correto 1 (1945)	Errado 0	Não se aplica 9
149. Quando aconteceu o último golpe militar no Brasil?	Correto 1 (1964)	Errado 0	Não se aplica 9
150. Quem foi o Presidente da República que construiu Brasília?	Correto 1 (Juscelino Kubitschek)	Errado 0	Não se aplica 9
151. Quem foi o Presidente da República que renunciou 7 meses depois de assumir o cargo?	Correto 1 (Jânio Quadros)	Errado 0	Não se aplica 9
152. Por qual motivo Carmem Miranda ficou famosa?	Correto 1 (atriz, cantora, dançarina)	Errado 0	Não se aplica 9
153. Qual o nome Presidente da República que se suicidou no cargo?	Correto 1 (Getúlio Vargas)	Errado 0	Não se aplica 9

154. Qual é o nome do(a) atual Presidente da República?	Correto 1 (Dilma Rouseff)	Errado 0	Não se aplica 9
155. Quem o(a) antecedeu? Era antes dele(a)?	Correto 1 (Luís Inácio Lula da Silva/ Lula)	Errado 0	Não se aplica 9
156. Qual é o nome do atual Governador do Estado?	Correto 1 (Camilo Santana)	Errado 0	Não se aplica 9
157. Você poderia me dizer alguma coisa que foi notícia nas últimas duas semanas? Se uma resposta geral for dada, i.e. 'guerra', pergunte por detalhes	Correto 1	Errado 0	Não se aplica 9

Eu vou dizer o nome de três objetos. Depois você vai repetir. Guarde na memória, porque eu vou perguntar novamente em alguns minutos.

158. Nomeie os 3 objetos, levando 1 segundo para dizer o nome de cada um: Vaso, carro, janela. Vaso ____
Carro ____
Janela ____
Total ____
Não se aplica 9
Assinale os itens corretos na primeira tentativa e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Se qualquer erro ou omissão for feito na primeira tentativa, repita todos os nomes até o indivíduo aprender os três (máximo de cinco repetições).

Registre o número de repetições (registre 0 se todas as respostas forem corretas na primeira tentativa).

Número de repetições: _____

159. Agora eu gostaria de que você contasse de 20 até 1, de trás para frente, numa contagem regressiva.

Correto 2 Um erro 1 Dois ou mais erros 0 Não se aplica 9

160. Agora eu gostaria de que você subtraísse 7 de 100. Em seguida, tire 7 do número que você obteve. Continue subtraindo 7 até eu lhe dizer para parar.

Registre as respostas. Dê 1 ponto cada vez que a diferença for 7, mesmo que a resposta anterior seja incorreta. Escore máximo=5 pontos

93 ____ 86 ____ 79 ____ 72 ____ 65 ____ Total:

161. Quais foram as três palavras que eu lhe pedi que guardasse na memória antes das contas?

Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de itens corretos no campo 'total'

vaso ____	Carro ____	Janela ____	Total ____	Não se aplica 9
-----------	------------	-------------	-------------------	-----------------

Mostre "Compreensão de leitura" no livreto. Não é necessário o indivíduo ler em voz alta. Se o indivíduo ler a instrução, porém não a executar, diga 'Agora faça o que está escrito.' Se a falha for secundária ao analfabetismo, pergunte se aprendeu a ler. Se for analfabeto, marque

7.

Leia esta frase e faça o que está escrito.

162. Feche seus olhos	Errado 0	Correto 1	Não se aplica 9
163. Se você tem mais do que 50 anos, coloque suas mãos atrás da cabeça.	Errado 0	Correto 1	Não se aplica 9

Mostre os desenhos para copiar:

164. Copie este desenho (pentágono) Cada pentágono deve possuir 5 lados e 5 cantos claramente definidos, e as intersecções devem formar um diamante. Espere-o terminar um desenho, pergunte se já acabou para solicitar o próximo desenho.	Errado 0	Correto 1	Não se aplica 9
165. Copie este desenho (espiral) Três alças conectadas na orientação correta	Errado 0	Correto 1	Não se aplica 9
166. Copie este desenho (casa em 3D) Requer janelas, porta e chaminé na posição correta e desenhados em 3D	Errado 0	Correto 1	Não se aplica 9

167. Desenhe um relógio grande e coloque todos os números nele.

Quando terminar, diga: ‘Agora coloque os ponteiros marcando onze e dez’.

Círculo (quadrado é aceitável) _____ Todos os números em posições corretas _____ Hora correta _____ Total _____ Não se aplica 9

168. Escreva uma frase nesta folha de papel

Entregue ao indivíduo a folha de respostas. Se a letra estiver ilegível, pergunte o que está escrito e transcreva na folha de respostas. A ortografia e a gramática não são importantes. A sentença deve ter sujeito (real ou implícito) e um verbo. ‘Socorro!’ ou ‘Vá embora’ são aceitáveis.

Errado 0	Correto 1	Não se aplica 9
----------	-----------	-----------------

169. Vou pedir para fazer algumas tarefas. Preste atenção, pois não poderei repetir.

Coloque a folha de papel em cima da mesa e fale com clareza e devagar depois que ele lhe der atenção. Não repita as instruções nem ajude. Pontue como correto um movimento apenas se ele tiver sido feito na sequência correta. Assinale cada movimento correto e registre o número de acertos no campo ‘total’.

Pegue este papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio, com as duas mãos, e coloque-o no seu colo.

Pontuação Máxima: 3 pontos

Pega com a mão direita _____
Dobra ao meio _____
Coloca no colo _____
Total _____
Não se aplica 9

Dê um envelope ao indivíduo e diga:

170. Coloque o papel no envelope e feche-o	Errado 0 Correto 1 Não se aplica 9
171. Escreva este nome e endereço no envelope: João da Silva R. Camargo, 42 Perdizes A ortografia e caligrafia não são importantes. O critério é se a carta chegará ou não ao destinatário: i.e. 'Jão da Siva' é aceitável; '24' e 'caixas' são incorretos. Em seguida diga: Se o indivíduo é incapaz de escrever, diga o endereço devagar, duas vezes, e peça para que ele memorize Por favor, tente se lembrar deste nome e endereço, pois eu pedirei que você os repita mais tarde.	Errado 0 Pobre mas aceitável 1 Correto 2 Não se aplica 9

Nos itens 172 – 174, a mímica correta é necessária. Se o indivíduo usar os dedos para representar tesoura ou escova diga, por exemplo, 'Faça de conta que você está segurando uma escova de dentes'. Dê 1 ponto se ele fizer movimentos de escovação, mas não se estiver apenas segurando uma escova de dentes.

172. Mostre-me como você acena dando adeus.	Errado 0	Correto 1		Não se aplica 9
173. Mostre-me como você corta com uma tesoura	Errado 0	Resposta concreta 1	Mímica Correta 2	Não se aplica 9
174. Mostre-me como você escova seus dentes com uma escova de dentes.	Errado 0	Resposta concreta 1	Mímica Correta 2	Não se aplica 9

175. Eu vou colocar um objeto em sua mão e quero que você me diga o que é sem olhar para ele. Coloque um prego e um parafuso, um de cada vez, na palma da mão do indivíduo. Assinale cada item correto e coloque o total de respostas corretas no total.	Prego _____ Parafuso _____ Total _____
--	--

Um cálculo mental é solicitado agora, papel e lápis não são permitidos.

176. Mostre uma nota de R\$10,00 e uma nota de R\$2,00 e pergunte: Quanto dinheiro tem aqui? Registre a resposta:	Errado 0 Correto 1 (12 reais) Não se aplica 9
177. Se alguém lhe der esta quantia de dinheiro como troco para 50 reais, quanto você gastou? Registre a resposta:	Errado 0 Correto 1 (38 reais) Não se aplica 9
178. Qual era o nome e o endereço que você escreveu no envelope pouco	João _____

tempo atrás? Assinale cada item correto e registre o número de respostas certas no 'total'	Da silva ____ R. Camargo ____ 42 ____ Perdizes ____ Não se aplica 9
---	---

As próximas questões investigam a capacidade de pensar de forma abstrata. Respostas abstratas recebem 2; respostas concretas, 1. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação. Se o indivíduo disser: 'Eles não são semelhantes', diga: 'Eles são semelhantes de alguma maneira. "Você poderia me dizer de que maneira eles são semelhantes? Em que se parecem? O que têm em comum?"

Eu vou lhe dizer o nome de duas coisas e gostaria de que você me dissesse de que maneira elas são semelhantes, em que se parecem, o que têm em comum. Por exemplo, um cachorro e um macaco são semelhantes porque são animais.

179. De que maneira uma maçã e uma banana se assemelham? O que têm em comum? Registre a resposta. Somente neste item, se a pontuação for menor que 2, diga: 'Elas também são semelhantes porque ambas são frutas'	Redondo, tem calorias 0 Alimento, germina, tem casca 1 Fruta 2 Não se aplica 9
180. De que maneira uma camisa e um vestido se assemelham? Registre a resposta	Tem botões Para vestir, feito de pano, mantém você aquecido 1 Roupa, vestimenta 2 Não se aplica 9
181. De que maneira uma mesa e uma cadeira se assemelham? Registre a resposta	De madeira, tem 4 pés, objeto doméstico 0 Usado para refeições 1 Móveis 2 Não se aplica 9
182. De que maneira uma planta e um animal se assemelham? Registre a resposta	Úteis ao homem, carregam germes 0 Crescem, precisam de comida, são da natureza 1 Seres vivos 2 Não se aplica 9

Mostre 'Reconhecimento de pessoas famosas' no livreto

183. Quem é? Pontue como correto se a figura for reconhecida. O nome correto não é requerido, mas registre qualquer resposta que não corresponda exatamente aos exemplos dados.	Pelé ____ Papa ____ Total ____
184. Estas são fotografias de objetos tiradas de ângulos pouco comuns. Você pode me dizer o que são estes objetos? O critério é se os objetos são reconhecidos, não importando se são nomeados corretamente. Assim, descrições de função são aceitáveis. Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de acertos no 'total'	Óculos ____ Sapato ____ Mala, Bolsa ____ Xícara e pires ____ Telefone ____ Cachimbo ____ Total ____ Não se aplica 9

<p>185. Você poderia me dizer o que esta pessoa faz ou quem é? Aponte qualquer pessoa disponível. Médico, faxineira, enfermeira, paciente, acompanhante. Se não há ninguém disponível, registre 9.</p>	<p>Errado 0 Correto 1 Não se aplica 9</p>
<p>186. Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer que horas são?</p>	<p>Errado 0 Correto 1 Não se aplica 9</p>
<p>205. Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer há quanto tempo nós estamos conversando?</p>	<p>Tempo em minutos _____ Não se aplica 999</p>

Registre:

Hora final da entrevista com o paciente:

Real duração da entrevista (minutos):

Confira a hora registrada no início do teste

ANEXO B – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.615.753

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Os riscos serão mínimos, visto que limita-se a algum desconforto gerada por alguma das perguntas dos questionários. A coleta de sangue também representa apenas riscos mínimos visto que será realizada durante a rotina de exames coletados na clínica

Benefícios:

Avaliar correlações e capacidades preditoras dos biomarcadores com os desfechos clínicos propostos, além disso, possibilidade de avaliar informações sobre a saúde geral da amostra e favorecer o estabelecimento de estratégias para melhorar o acompanhamento desses pacientes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo de coorte prospectivo com cerca de 350 pacientes dialíticos, em três serviços de nefrologia especializados- Pronefron Messejana, Pronefron Aldeota e Prontorim, na cidade de Fortaleza, no período de julho de 2016 à dezembro de 2018. Os pacientes serão seguidos por dois anos a partir da entrevista inicial, quando serão abordados novamente para nova aplicação dos questionários e nova coleta de biomarcadores. O término do follow up está previsto para dezembro de 2018. Serão aplicados os questionários: Alterações da cognição: Alterações do sono: Pernas inquietas: Depressão e Qualidade de vida relacionada a saúde e simultaneamente a Coletas de amostras de sangue e dosados os marcadores syndecan-1, VCAM-1, ICAM-1 e E-selectina através da técnica ELISA. Os pacientes selecionados serão acompanhados por 2 anos, quando será feita uma nova coleta das escalas e nova coleta de amostras de sangue.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados de maneira adequada: Carta de encaminhamento ao CEP; folha de rosto; anuência dos três locais onde será realizada a coleta de dados e do chefe do Departamento; concordância dos pesquisadores, cronograma, orçamento e TCLE.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_657547.pdf	07/06/2016 20:58:08		Aceito

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

UF: CE

Telefone: (85)3366-8344

CEP: 60.430-275

Município: FORTALEZA

E-mail: comepe@ufc.br

UNIVERSIDADE FEDERAL DO
CEARÁ/ PROPESQ



Continuação do Parecer: 1.615.753

Outros	Carta_apresentacao.pdf	29/02/2016 17:46:54	Medeiros	Aceito
Outros	Fiel_depositario_prontorim.pdf	29/02/2016 17:44:34	Camilla Maroni Marques Freire de Medeiros	Aceito
Outros	Fiel_depositario_Aldeota.pdf	29/02/2016 17:44:10	Camilla Maroni Marques Freire de Medeiros	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_concordancia.pdf	29/02/2016 16:46:35	Camilla Maroni Marques Freire de Medeiros	Aceito
Outros	Anuencia_prontorim.pdf	29/02/2016 16:46:05	Camilla Maroni Marques Freire de Medeiros	Aceito
Outros	Anuencia_aldeota.pdf	29/02/2016 16:44:00	Camilla Maroni Marques Freire de Medeiros	Aceito
Folha de Rosto	Folha_de_rosto.pdf	29/02/2016 16:38:11	Camilla Maroni Marques Freire de Medeiros	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

FORTALEZA, 30 de Junho de 2016

Assinado por:
FERNANDO ANTONIO FROTA BEZERRA
(Coordenador)

Endereço: Rua Cel. Nunes de Melo, 1000

Bairro: Rodolfo Teófilo

CEP: 60.430-275

UF: CE **Município:** FORTALEZA

Telefone: (85)3366-8344

E-mail: comepe@ufc.br