



UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS
APLICADAS À SAÚDE

CANDICE LIMA CRUZ

DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS E
SUA RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES NOS MARCADORES
SANGUÍNEOS

LAGARTO-SE
2019

CANDICE LIMA CRUZ

DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS E
SUA RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES NOS MARCADORES
SANGUÍNEOS

Dissertação apresentada à Banca Examinadora de Defesa do Programa de Pós-Graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências Aplicadas à Saúde.

ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a. Adriana Gibara Guimarães

CO-ORIENTADORA: Prof^a. Dr^a.Thallita Kelly Rabelo

LAGARTO-SE
2019

CANDICE LIMA CRUZ

DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS E
SUA RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES NOS MARCADORES
SANGUÍNEOS

Dissertação apresentada a à Banca Examinadora de
Defesa do Programa de Pós-Graduação em Ciências
Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe
como requisito à obtenção do grau de Mestre em Ciências
Aplicadas à Saúde.

Aprovada em: ____/____/____

1º Examinador: Profa. Dra. Adriana Gibara Guimarães

2º Examinador: Profa. Dra. Priscila Lima

3º Examinador: Profa. Dra. Luana Heimfarth

PARECER

A minha família que me fortalece a todo momento.

AGRADECIMENTOS

Ao finalizar esta apresentação quero fazer meus sinceros agradecimentos a todos aqueles que, de alguma forma, compartilharam comigo direta ou indiretamente da preparação dessa tese de mestrado, pois a sua convivência foi fundamental para o esforço e dedicação necessários ao cumprimento dessa árdua missão.

Aos meus pais, Ruth e Fernando, expresso a mais profunda gratidão pelo contínuo apoio e encorajamento, sempre presentes naqueles momentos de desânimo e nas sentidas ausências que as muitas tarefas assim as exigiam.

Agradeço especialmente às minhas orientadoras Profa Dra Adriana Gibara Guimarães e Profa Dra Thalita Kelly Rabelo, cujo conhecimento e dedicação merecem o meu irrestrito reconhecimento, o tempo dedicado a mim foi essencial para chegar onde estou. Aos professores André, Luana e Priscila pelo contínuo e valioso acompanhamento.

Ao meu esposo Emilio o meu amoroso reconhecimento pela sua enorme paciência e disponibilidade.

A minha irmã Clarissa, cunhado e sobrinhos por alegrar os meus momentos de tensão.

Aos amigos que o mestrado me trouxe Igor, Hugo, Flávio, Gennef e em especial Damaris pelos momentos de escuta e ajuda essenciais nessa trajetória.

Aos meus prestimosos pacientes, pois sem eles não seria possível concluir essa pesquisa, agradeço pelo apoio, disponibilidade e torcida de todos.

A Nefroclínica pela oportunidade de aprender sempre e pelo incentivo de alçar novos voos.

A Universidade Federal de Sergipe – Campus Lagarto e ao Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde (PPGCAS) pela oportunidade de adquirir novos conhecimentos essenciais para construção dessa dissertação.

Ao CAPES, pelo bolsa, incentivo essencial nessa jornada de aprendizado.

“Acredite em si mesmo em qualquer circunstância, pois você é o principal responsável pela sua felicidade”.

(Autor desconhecido)

RESUMO

DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS E SUA RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES NOS MARCADORES SANGUÍNEOS. CANDICE LIMA CRUZ, LAGARTO-SE, 2019.

A Doença Renal Crônica -DRC é caracterizada pelo acúmulo de toxinas no organismo, deficiência de proteínas e alterações hormonais, as quais afetam o funcionamento de vários sistemas, sendo necessário a instituição do tratamento hemodialítico. Nesta condição patológica diversos fatores contribuem para o desenvolvimento de desordens neurológicas podendo ser associadas as alterações no sistema vascular, hematológico e desequilíbrio redox. Deste modo, este trabalho objetivou avaliar o impacto das alterações do status redox e dos marcadores bioquímicos e hematológicos sobre o declínio cognitivo de 117 pacientes com DRC submetidos à hemodiálise. Trata-se de um estudo epidemiológico transversal analítico em uma unidade de diálise de Aracaju-SE, sob aprovação pelo CEP/UFS (CAAE: 82115717.0.000.5546). Os dados sociodemográficos e dialíticos foram obtidos através da busca ativa em prontuários. A avaliação cognitiva foi realizada utilizando o MEEM e BBRC. Foram coletadas amostras de sangue para a avaliação dos marcadores do status redox, bioquímicos e hematológicos. A tabulação dos dados foi realizada no Microsoft Office Excel e posteriormente transferido para o software Graph Pad Prisma versão 7.0.3. A amostra foi constituída principalmente por indivíduos do sexo masculino (60,7%) com idade entre 40-59 anos (45%), de etnia parda (46,1%), casados (59,8%) e com nível fundamental completo (47,8%). Quanto ao tratamento dialítico, o SUS foi a principal fonte pagadora (59,5%), com predominância da FAV como acesso à terapia (73,5%) e tempo de tratamento entre 1 e 5 anos (53%). De acordo com o MEEM, 56,8% dos pacientes apresentaram declínio cognitivo. Embora tenha sido verificada uma correlação positiva entre os resultados do MEEM e da BBRC, através deste último foi possível identificar declínio cognitivo em 10,5% dos pacientes, nos níveis leves (50,0%), moderados (37,5%) e graves (12,5%). Observou-se que os scores da BBRC diminuem proporcionalmente com a idade, independente do tempo de HD e do sexo. Além disso, foram detectadas alterações no aprendizado, reconhecimento e memória. Verificou-se ainda a existência de uma correlação positiva entre TBARS (plasma) e o tempo de HD, bem como deste marcador de dano lipídico com os domínios aprendizado e reconhecimento. Já com relação as defesas antioxidantes enzimáticas, encontrou-se correlação positiva entre a superóxido dismutase SOD (eritrócitos) e a memória imediata e aprendizado. Por fim, foram observadas correlações positivas entre a BBRC e os níveis de ferritina, bem como correlação negativa entre os níveis de SH total e GSH com a creatinina, além de correlação positiva entre SH total (plasma) com albumina e hemoglobina. Deste modo, os resultados obtidos indicam que os pacientes renais crônicos apresentam alterações cognitivas que podem estar relacionadas não somente ao desequilíbrio redox como também com as alterações hematológicas e bioquímicas inerentes a fisiopatologia, o qual parece agravar-se com a progressão da doença e o tempo de tratamento independente do sexo dos pacientes. Assim, o declínio da qualidade de domínios cognitivos como aprendizado, reconhecimento e memória podem contribuir para a redução da qualidade de vida dos pacientes, bem como para o aumento da necessidade de suporte para o cuidado e manejo dos portadores de DRC. Logo, este estudo poderá contribuir com pesquisas futuras para o melhor entendimento dos mecanismos pelo qual o declínio cognitivo acomete os pacientes com DRC, na perspectiva de que a triagem do status redox, marcadores bioquímicos e hematológicos possam ser usados como método alternativo a triagem de desordens neurológicas.

Descritores: Doença renal crônica, hemodiálise, cognição e estresse oxidativo.

ABSTRACT

COGNITIVE IMPAIRMENT IN HEMODIALYTIC PATIENTS AND THEIR RELATIONSHIP WITH CHANGES IN BLOOD MARKERS. Candice Lima Cruz, Lagarto-SE, 2019.

Chronic kidney disease-CKD is characterized by the accumulation of toxins in the body, protein deficiency and hormonal alterations, which affect the functioning of several systems, requiring the institution of hemodialysis treatment. In this pathological condition, several factors contribute to the development of neurological disorders and may be associated with alterations in the vascular system, hematological and redox imbalance. Thus, this study aimed to evaluate the impact of changes in redox status and biochemical and hematological markers on the cognitive decline of 117 patients with CKD undergoing hemodialysis. This is an analytical cross-sectional epidemiological study in a dialysis unit of Aracaju-SE, under approval by the CEP/UFS (CAAE: 82115717.0.000.5546). Socio-demographic and dialytic data were obtained through active search in medical records. The cognitive evaluation was performed using the MMME and BBRC. Blood samples were collected for the evaluation of redox, biochemical and hematological status markers. The data tabulation was performed in Microsoft Office Excel and subsequently transferred to the Graph Pad Prism software version 7.0.3. The sample consisted mainly of males (60.7%) aged 40-59 years (45%), mixed race (46.1%), married (59.8%) and with complete elementary level (47.8%). Regarding dialysis treatment, SUS was the main paying source (59.5%), with predominance of AVF as access to therapy (73.5%) and treatment time between 1 and 5 years (53%). According to MMSE, 56.8% of patients had cognitive decline. Although there was a positive correlation between MMSE and BBRC results, it was possible to identify cognitive decline in 10.5% of patients, at mild (50.0%), moderate (37.5%) and severe (12.5%). BBRC scores decreased with age, regardless of HD time and gender. In addition, changes in learning, recognition and memory were detected. There was also a positive correlation between TBRAS (plasma) and HD time, as well as this marker of lipid damage with the learning and recognition domains. Regarding enzymatic antioxidant defenses, a positive correlation was found between superoxide dismutase SOD (erythrocytes) and immediate memory and learning. Finally, positive correlations between BBRC and ferritin levels were observed, as well as a negative correlation between total SH and GSH levels with creatinine, and a positive correlation between total SH (plasma) with albumin and hemoglobin. Thus, the results obtained indicate that chronic renal patients present cognitive alterations that may be related not only to redox imbalance but also to the hematological and biochemical alterations inherent in the pathophysiology, which seems to be aggravated by disease progression and treatment time regardless of gender. Thus, the decline in the quality of cognitive domains such as learning, recognition and memory may contribute to reducing patients' quality of life, as well as increasing the need for support for the care and management of CKD patients. Therefore, this study may contribute to further research to better understand the mechanisms by which cognitive decline affects patients with CKD, from the perspective that screening for redox status, biochemical and hematological markers can be used as an alternative method for screening for disorders neurological.

Descriptors: Chronic kidney disease, cognition, hemodialysis and oxidative stress.

LISTA DE SIGLAS

ARCRESE – Associação dos Renais Crônicos e Transplantados do Estado de Sergipe

BBRC – Bateria Breve de Rastreio Cognitivo

CAT – Catalase

Cl – Cloro

CVC – Cateter Venoso Central

DM – Diabetes Mellitos

DP – Diálise Peritoneal

DRC – Doença renal crônica

ERNs – Espécies Reativas de Nitrogênio

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

ERs – Espécies Reativas

FAV – Fístula Artério Venosa

Fe – Ferro

GPx - Glutathione Peroxidase

GSH – Glutathione

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HD – Hemodiálise

MEEM – Mini Exame do Estado Mental

PMMs - Células Polimorfonucleares

RLs – Radicais Livres

SBN – Sociedade Brasileira de Nefrologia

SOD – Superóxido Desmutase

TBARS – Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

TRS – Terapia Renal Substitutiva

Tx – Transplante renal

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Notas de corte para a identificação de declínio cognitivo no MEEM no presente estudo.....	37
Tabela 2 - Notas de corte para a identificação de declínio cognitivo no BBRC no presente estudo.....	39
Tabela 3 - Perfil sociodemográfico e dialítico dos pacientes renais submetidos à HD.....	45
Tabela 4 - Comparação entre os escores dos domínios cognitivos dos pacientes avaliados pelo BBRC.	49
Tabela 5 - Comparação entre os marcadores redox dos pacientes com e sem declínio segundo a BBRC.....	49
Tabela 6 - Correlação entre os scores do MEEM ou BBRC com os parâmetros redox avaliados.	50
Tabela 7 - Correlação entre os domínios cognitivos da BBRC e cada parâmetro redox.....	51
Tabela 8 - Avaliação dos parâmetros ligados ao íon ferro nos pacientes com e sem declínio avaliados pelo BBRC.	52
Tabela 9 - Correlação entre os domínios cognitivos da BBRC e os marcadores relacionados ao íon ferro.	53
Tabela 10 - Correlação entre o tempo de hemodiálise ou idade com os scores cognitivos (MEEM, BBRC) ou parâmetros redox.	53
Tabela 11 – Correlação dos domínios cognitivos entre idade e tempo de hemodiálise.	54
Tabela 12 - Comparação ente os desfechos avaliados (BBRC, MEEM e Parâmetros Redox) entre os sexos.....	54
Tabela 13 - Comparação das variáveis cognitivas (MEEM, BBRC) com os parâmetros redox entre os grupos étnicos dos indivíduos incluídos no estudo.....	55
Tabela 14 - Correlação entre as variáveis cognitivas (MEEM, BBRC) ou parâmetros redox e as demais variáveis clínicas dos pacientes.	56

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Fisiologia da DRC.	16
Figura 2 - Classificação da DRC.	18
Figura 3 - Sinais e Sintomas decorrentes da uremia na DRC.....	19
Figura 4 - Funcionamento do sistema de Hemodiálise.	22
Figura 5 - Fatores que estimulam o estresse oxidativo na DRC.....	26
Figura 6 - Fluxograma do estudo.....	44
Figura 7 - Comparação entre os scores de cognição mensurados através do MEEM para os pacientes participantes do estudo. As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis dos pacientes sem (n=50) e com declínio cognitivo (n=67). Teste de Mann-Whitney (**** p < 0,0001).....	46
Figura 8 – Comparação entre os scores de cognição mensurados através do BBRC para os pacientes participantes do estudo. A) As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis dos pacientes sem (n=105) e com declínio cognitivo (n=12). Teste de Mann-Whitney (p < 0,0001****). B) Comparação entre os scores de cognição mensurados através do BBRC para os pacientes participantes do estudo normais e estratificados pela gravidade do declínio. As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis dos pacientes sem declínio (n=105), com declínio leve (n=4), com declínio moderado (n=6), com declínio grave (n=2). Teste de Kruskal-Wallis seguido de pós teste de Dunn’s (p < 0,09**; p < 0,01***; p < 0,52).	47
Figura 9 – Comparação entre os scores de cognição mensurados através do MEEM (A) ou BBRC (B) para os pacientes participantes estratificados pelo nível de escolaridade. As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis os respectivos scores para os pacientes analfabetos (n=6), com nível fundamental (n=56), médio (n=38) e superior (n=17). Teste de Kruskal-Wallis seguido de pós teste de Dunn’s (* p < 0,05; *** p < 0,001; **** p < 0,0001).	48
Figura 10 - Correlação entre MEEM e BBRC dos pacientes participantes do estudo.....	48

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	15
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA	15
2.2 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA - HEMODIÁLISE.....	20
2.3 DESEQUILÍBRIO REDOX NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E HEMODIÁLISE	23
2.4 DECLÍNIO COGNITIVO E ESTRESSE OXIDATIVO NA HEMODIÁLISE.....	26
2.5 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO COGNITIVA.....	30
3 OBJETIVOS	32
3.1 GERAL.....	32
3.2 ESPECÍFICOS	32
4 MATERIAL E MÉTODOS	33
4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	33
4.1.1 Tipo da pesquisa	33
4.1.2 População	33
4.1.3 Amostragem	33
4.1.4 Critérios de inclusão e exclusão	33
4.2 ASPECTOS ÉTICOS/BIOSSEGURANÇA.....	34
4.3 RISCOS E BENEFÍCIOS.....	34
4.4 COLETA DE DADOS	35
4.4.1 Perfil sociodemográfico e dialítico.....	35
4.4.2 Avaliação da cognição.....	35
4.4.2.1 Mini Exame Do Estado Mental (MEEM).....	36
4.4.2.2 Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC).....	38
4.4.3 Coleta das amostras sanguíneas.....	40
4.4.3.1 Análises bioquímicas	40
4.4.3.2 Análises hematológicas	40
4.4.3.3 Perfil redox	41
4.4.3.3.1 Lipoperoxidação	41
4.4.3.3.3 Determinação de grupamento sulfidrila	41
4.4.3.3.4 Status Antioxidante Enzimático	42
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA	42
5 RESULTADOS	44

6 DISCUSSÃO	57
7 CONCLUSÃO	62
PESPECTIVAS	63
RESUMO PARA A SOCIEDADE	634
REFERÊNCIAS	65
ANEXO A – APROVAÇÃO DA PLATAFORMA BRASIL	79
ANEXO B: MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)	83
ANEXO C: BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO	86
APÊNDICE A - TERMO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO.....	87
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)	88
APÊNDICE C - PERFIL DO PACIENTE RENAL CRÔNICO.....	90

1 INTRODUÇÃO

A Doença Renal Crônica (DRC) corresponde à uma condição patológica que acomete de 8 a 16% da população mundial anualmente (KDIGO, 2013), sendo considerada um grave problema de saúde pública. Nas últimas duas décadas, a incidência da DRC vem crescendo em todos os países, tornando-se uma pandemia. Segundo o “*Global Burden of Disease Study – 2010*”, a DRC ocupava a 27^a colocação em relação a mortalidade global em 1990, passando à 18^a em 2010 (JHA et al., 2013).

Já no contexto nacional, a prevalência da DRC é estimada em 11 a 22 milhões de indivíduos que apresentam algum grau de comprometimento renal (SARMENTO et al., 2018), sendo descrita numa proporção de 640 portadores a cada 100.00 habitantes (SBN, 2019), destes, 6,5% apresentam alterações com necessidade de realizar alguma terapia renal substitutiva (TRS) (SBN, 2019). Além disso, estima-se que foram realizadas mais de 12 milhões de sessões de diálise em 2014, com gasto de 2,3 bilhões de reais, correspondendo a 5% dos gastos do SUS (MENEZES et al., 2015; MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A DRC caracteriza-se pela perda gradativa e irreversível das funções dos rins, apresentando comprometimento na produção de hormônios, controle hidro-eletrolítico, equilíbrio ácido básico e excreção de escórias do metabolismo celular (BARRETO et al., 2014; BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; LEAL; LEITE JÚNIOR; MAFRA, 2008). Por estas razões esta disfunção renal resulta em alterações no sistema vascular, hematológico e neurológico (BASTOS; KIRSZTAJN, 2011; KRATA et al., 2018; THOMAS; ALCHIERI, 2005).

Deste modo, quando os rins deixam de exercer a função de manter o equilíbrio homeostático, se faz necessária a instituição de TRS, entre as quais destacam-se a hemodiálise (HD), diálise peritoneal (DP) e transplante renal (CAMARGO et al., 2018; COVIC et al., 2017). Apesar da eficiência dialítica, as TRS podem trazer consequências inerentes a própria terapia, tais como sobrecarga cardíaca, devido ao excesso de volume interdialítico, aumento da produção de espécies reativas de oxigênio (EROs) e alterações do sistema nervoso central (SNC) (AYAR et al., 2018; BUCHARLES et al., 2010; POULIANITI et al., 2016).

Sob condições fisiológicas as espécies reativas (ERs) atuam em diversos processos biológicos envolvidos na respiração celular, resposta imune e inflamatória, assim como no processo de diferenciação celular. Todavia, o aumento na produção de oxidantes (ERs e radicais livres - RLs) e diminuição das defesas antioxidantes enzimáticas e não enzimáticas levam ao desequilíbrio redox (MARALDI et al., 2015; ZHANG et al., 2017). Além disso, este

desequilíbrio está envolvido na patogênese de diversas doenças como também na fisiopatologia da DRC (HALLIWELL; CLEMENT; LONG, 2000; PIECHOTA-POLANCZYK; FICHNA, 2014; SILVA; FINLEY; VOGEL, 2015).

Na fisiopatologia da DRC ocorre estímulos nocivos pelo acúmulo de escórias advindas do metabolismo natural os quais levam a alterações sistêmicas desde o desequilíbrio redox, como também alterações do estado cognitivo. Isso ocorre em virtude da DRC e o declínio cognitivo serem patologias multifatoriais e sofrerem intensa ação do estresse oxidativo característico em ambas, o qual é potencializado pela diálise, tornando ineficiente os sistemas antioxidantes. Deste modo, o desequilíbrio redox quando instalado promove danos oxidativos de estruturas celulares, como lipídeos, carboidratos, além das proteínas e DNA (HALLIWELL; CLEMENT; LONG, 2000; SILVA; FINLEY; VOGEL, 2015; SZUSTER et al., 2012). O aumento de ERs pela não efetividade dos sistemas antioxidantes na DRC levam a várias comorbidades e tem sido relacionadas ao desenvolvimento do câncer, processos inflamatórios, doenças cardiovasculares e neurodegenerativas (HALLIWELL; CLEMENT; LONG, 2000; PIECHOTA-POLANCZYK; FICHNA, 2014; SILVA; FINLEY; VOGEL, 2015).

Neste aspecto, as lesões neuronais que causam o declínio cognitivo ocorrem frequentemente em pacientes submetidos à diálise, que são associados à isquemia cerebral pela retirada de líquido intravascular ou troca de fluidos no sistema extracorpóreo durante as sessões. Além disso, durante estas trocas pode ocorrer hemólise, comprometendo a perfusão cerebral através da redução do transporte de oxigênio, o que contribui para a isquemia (MATTA et al., 2014). Em virtude destes aspectos, pacientes renais crônicos tem maior risco de apresentar prejuízo nas funções cerebrais em todas as fases da sua doença quando comparados a pacientes sem lesão renal (CHEN et al., 2018).

Deste modo, considerando o fato do comprometimento renal com a necessidade de TRS como a hemodiálise contribuir para inúmeras alterações bioquímicas, hematológicas além do desequilíbrio redox, essa patologia acarreta fatores que tem sido associados ao declínio cognitivo. Sendo assim, este trabalho buscou avaliar o impacto das alterações do status redox e dos marcadores bioquímicos e hematológicos sobre o declínio cognitivo de pacientes com DRC submetidos à HD, visto que a identificação das alterações desses marcadores podem auxiliar na identificação de novos biomarcadores usados para o diagnóstico precoce do déficit cognitivo nesses indivíduos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

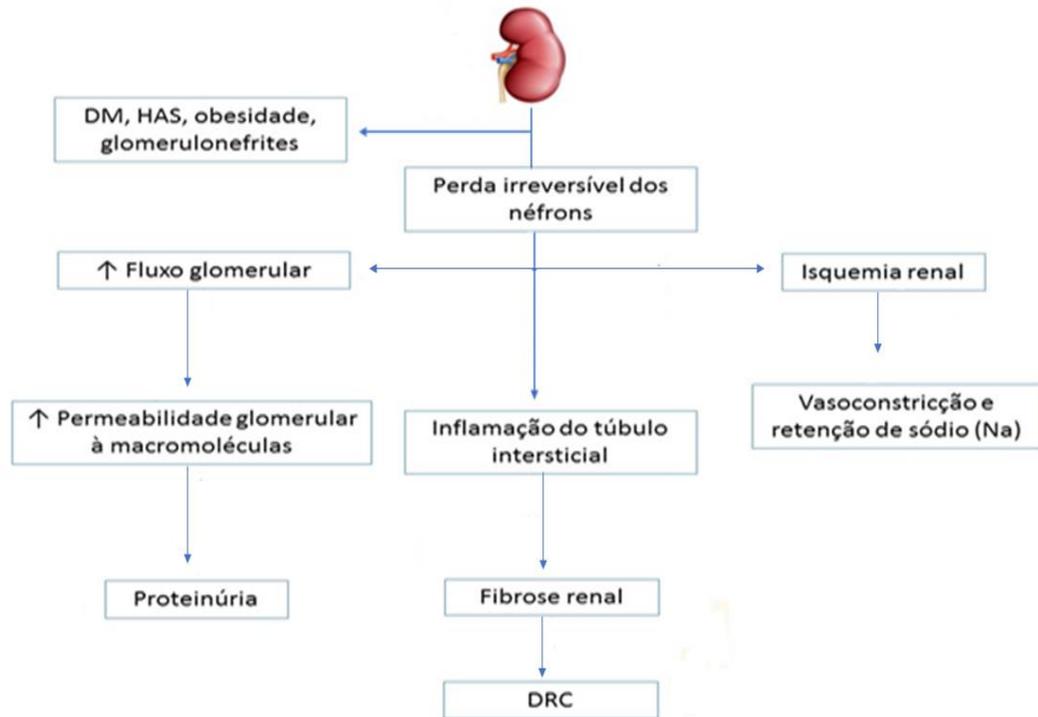
2.1 DOENÇA RENAL CRÔNICA

A DRC é uma patologia que atinge os rins de forma lenta, progressiva e irreversível (TUCKER; SCANLAN; DALBO, 2015) caracterizada pela redução da taxa de filtração glomerular (TFG) (WEBSTER et al., 2017). Como consequência esta síndrome promove déficit nas funções do sistema renal que são imprescindíveis à manutenção do equilíbrio homeostático, com destaque para o controle hidroeletrólítico, controle dos níveis pressóricos, produção de hormônios (KUCZERA; ADAMCZAK; WIECEK, 2015), além de filtração, reabsorção e excreção dos metabólitos tóxicos (ELOOT et al., 2011; LISOWSKA-MYJAK, 2014).

O desenvolvimento da DRC está, na maioria dos casos, associado a comorbidades como diabetes mellitus (DM), hipertensão arterial sistêmica (HAS) (FRASER et al., 2013; GANSEVOORT et al., 2013; MALLAPPALLIL et al., 2014; WEBSTER et al., 2017), além de outras condições patológicas como obesidade (FRASER et al., 2013) e glomerulonefrite (GARCIA-GARCIA et al., 2015), as quais contribuem para a piora gradativa e irreversível das funções renais, sobretudo com a perda dos néfrons, unidade funcional responsável pela filtração das escórias. Todos esses fatores estão correlacionados com o aumento da morbimortalidade anual estimada entre 5 e 10 milhões de óbitos no mundo (LUYCKX; TONELLI; STANIFER, 2018).

Nesta condição, os néfrons sinalizam mecanismos compensatórios através de respostas mediadas pela liberação de substâncias vasodilatadoras como prostaglandinas, óxido nítrico, citocinas e hormônios, levando à hiperfiltração (MATOVINOVIĆ, 2009; MEYER; HOSTETTER, 2014). Esta resposta tem como objetivo minimizar o processo isquêmico nos glomérulos, de modo que os néfrons remanescentes sejam capazes de suprir o declínio funcional característico da doença (BIRD; WALKER, 2015).

Entretanto, esse mecanismo é temporário e o déficit renal persistente leva à retenção de sódio, o qual promove vasoconstrição com consequente aumento da permeabilidade vascular a macromoléculas (WEBSTER et al., 2017). Diante desta condição, ocorre a eliminação de proteínas na urina, aumento do processo inflamatório, acúmulo de metabólitos tóxicos como ureia, creatinina e potássio, os quais contribuem para isquemia e fibrose renal, caracterizando o estado renal terminal (BIRD; WALKER, 2015) (Figura 1).

Figura 1- Fisiologia da DRC.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Do ponto de vista epidemiológico, a DRC vem apresentando notável relevância mundial, visto que a prevalência da doença na população é de aproximadamente 8 a 16% (KDIGO, 2013) sendo que 10% das pessoas em todo o mundo apresentam algum nível de comprometimento renal (HILL et al., 2016; MARINHO et al., 2017). Além disso, estima-se um aumento no número de pacientes acometidos pela DRC de aproximadamente 26 milhões em 2016 para 52,5 milhões em 2040 (FRASER; RODERICK, 2019).

No Brasil, a taxa de prevalência é de 640 portadores de DRC para cada 500.000 habitantes, dos quais 133.464 mil estão em TRS, distribuindo-se majoritariamente entre as regiões Sudeste (25.434 pacientes) e Nordeste (11.911) (SBN, 2019). Os portadores de DRC apresentam um perfil característico, sendo na sua maioria do sexo masculino (58%), idade entre 45 e 54 anos (41,5%) e com doença de base HAS (34%) e DM (31%). Devido à gravidade da DRC, verifica-se uma elevada taxa de mortalidade anual de aproximadamente 25.986 óbitos (SBN, 2019).

Já do ponto de vista econômico, o comprometimento renal apresenta um grande impacto global, uma vez que países desenvolvidos destinam anualmente 2 a 3% do seu orçamento ao tratamento dos pacientes renais (LUYCKX; TONELLI; STANIFER, 2018). A grandiosidade desses gastos pode ser comprovada através de levantamentos epidemiológicos anualmente

publicados por alguns países como os Estados Unidos (US\$ 48 bilhões), Uruguai (US\$ 23 bilhões) e Austrália (US\$12 bilhões) (DAUGIRDAS et al., 2015). Os países que apresentam uma maior concentração na prestação de cuidados dedicados aos pacientes renais são os Estados Unidos, Japão, Alemanha, Brasil e Itália (COUSER et al., 2011).

No contexto nacional, percebe-se também um elevado investimento destinado aos cuidados na DRC, sendo gastos aproximadamente 1,4 bilhões de reais por ano (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018) o que representa 5% dos gastos do Sistema Único de Saúde (SUS) com pacientes em estágios de 3 a 5 da DRC (MENEZES et al., 2015). No entanto, os indivíduos que conseguem dispor do tratamento compõem apenas 0,02 a 0,03% da população mundial, o que ressalta o quão urgente e necessário é o aumento de recursos para uma melhor assistência à saúde desse grupo de pacientes (PERICO; REMUZZI, 2012).

Segundo o *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), a presença de alterações nos marcadores clássicos da função renal como ureia (> 40 mg/dL), creatinina ($> 1,3$ mg/dL), albumina (> 30 mg/24h), relação albumina/creatinina (> 30 mg/g) e TFG (< 60 ml/min/1,73 m²) refletem a progressão da DRC. Esta pode ser classificada em seis níveis que contemplam desde a presença de lesão renal com TFG normal a insuficiência renal com necessidade de TRS (KDIGO, 2013), sendo descritas em:

- G1 – função normal ou TFG alta (TFG ≥ 90 mL/min/1,73m²): compreendem normalmente pacientes de grupos de risco para o desenvolvimento da doença, como DM, HAS, obesos e com histórico familiar de doença renal;
- G2 – diminuição ligeira da TFG (TFG entre 60 e 89 mL/min/1,73m²): indivíduos que já possuem lesão renal em estágio inicial, mas mantém níveis de filtração glomerular dentro da normalidade;
- G3a – diminuição moderada da TFG (TFG entre 45 e 59 mL/min/1,73m²): indivíduos que ainda possuem a capacidade de manter o controle dos fluidos corporais, mas já apresenta perda da função renal;
- G3b – diminuição pouco severa da TFG (TFG entre 30 e 44 mL/min/1,73m²): indivíduos que mantém o estado clínico dentro da normalidade, mas, já apresenta alterações nos exames laboratoriais simples como creatinina e ureia sanguínea;
- G4 – diminuição grave da TFG (TFG entre 15 e 29 mL/min/1,73m²): apresentam sinais e sintomas clínicos de uremia, como náuseas, êmese, fraqueza, mal-estar, anemia, edema e HAS;
- G5 – falência renal (TFG ≤ 15 mL/min/1,73m²): o rim deixa de exercer a função de controle e regulação da homeostase, sendo imprescindível a instituição de TRS.

Figura 2 - Classificação da DRC.

				Categorias dos níveis de albuminúria		
				Descrição e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal para ligeiro aumento	Aumento moderado	Aumento grave
				<30 mg/g <3 mg/mmol	30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	>300 mg/g >30 mg/mmol
				Categorias de GFR (ml/min/ 1.73m ²) Descrição e intervalo	G1	Normal ou alto
G2	Diminuição ligeira	60-89				
G3a	Diminuição moderada	45-59				
G3b	Diminuição pouco severa	30-44				
G4	Diminuição grave	15-29				
G5	Falência renal	<15				

Fonte: KDIGO (2013).

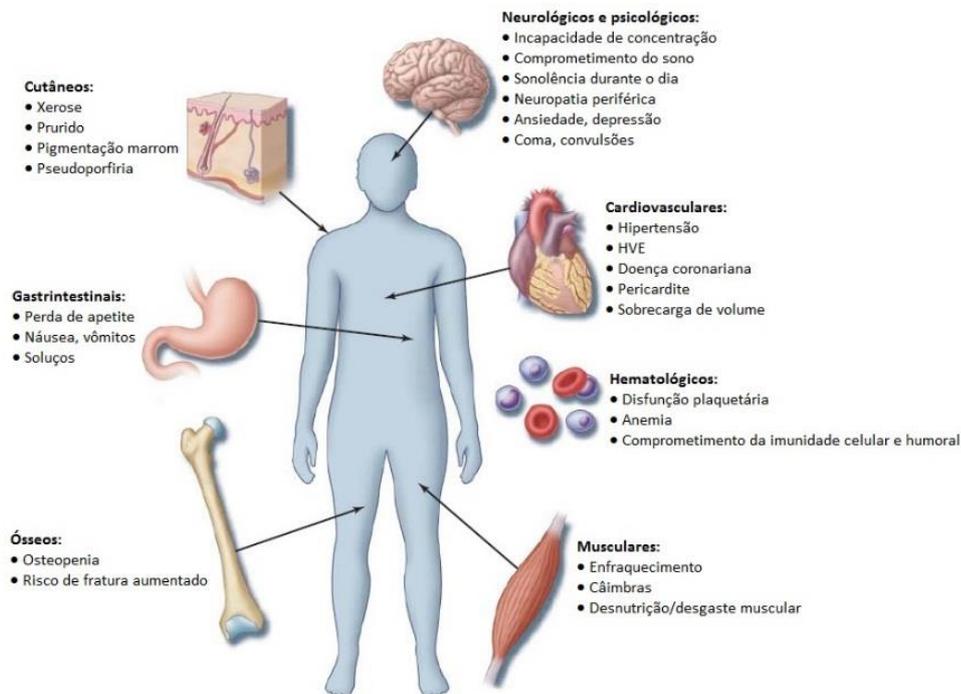
A partir do momento que se instala a doença renal, ocorrem simultaneamente inúmeros distúrbios endócrinos, metabólicos e hidroeletrólíticos que alteram o funcionamento de vários sistemas. Isso ocorre em virtude do acúmulo de toxinas no organismo, deficiência de proteínas e alterações hormonais, as quais levam ao desenvolvimento de sinais e sintomas, como ilustrado na figura 3 (NATIONAL KIDNEY FOUNDATION, 2017).

No sistema hematológico ocorre a anemia, em virtude do déficit na produção do hormônio eritropoietina, o qual é responsável pela eritropoiese (GAFTER-GVILI; SCHECHTER; ROZEN-ZVI, 2019). De fato, a deficiência desta proteína é responsável pelos episódios de letargia (WEBSTER et al., 2017), intolerância ao pequeno esforço, alteração do padrão do sono e diminuição da cognição, reduzindo o aprendizado e o raciocínio (BABITT; LIN, 2012). Por estas razões, faz-se necessária a suplementação do hormônio sintético alfapoetina e do ferro endovenoso (BABITT; LIN, 2012; CASES et al., 2018). O controle adequado nos níveis férricos melhoram os índices de hemoglobina, proteína presente nas hemácias que armazenam o íon ferro, reduz a necessidade de doses de alfapoetina e também tem efeitos não hematológicos como melhoria no desempenho físico e cognitivo através da melhora na velocidade de resposta (SINGH; AGARWAL, 2012). Já no sistema tegumentar as alterações são caracterizadas pela presença de prurido, devido ao acúmulo de fósforo, e de edema pela excreção inadequada de sódio (DURVASULA; HIMMELFARB, 2011).

Além disso, nos estágios mais avançados da DRC podem ocorrer complicações ósseas em virtude da deficiência de vitamina D e, conseqüentemente desequilíbrio de cálcio e fósforo, levando a fragilidade óssea (JEAN; SOUBERBIELLE; CHAZOT, 2017; WEBSTER et al., 2017). Este mecanismo é mediado por alterações na secreção do hormônio paratireoideano (PTH), a fim de reestabelecer o equilíbrio destes íons. Porém, a longo prazo, esta via de controle demonstra-se ineficaz e conduz ao distúrbio mineral e ósseo, caracterizado por deformações e fragilidade óssea (WEBSTER et al., 2017).

Já no sistema nervoso ocorrem mudanças neurológicas e psicológicas devido ao acúmulo de metabólitos urêmicos, principalmente o potássio e a ureia, (ZHANG et al., 2017) os quais levam a episódios de sonolência, fraqueza muscular e desorientação, como ilustrado na figura 3 (DURVASULA; HIMMELFARB, 2011). Neste contexto, o mal funcionamento cognitivo nos pacientes renais pode reduzir sua capacidade de aderência a orientações terapêuticas e nutricionais, o que impediria de participar das decisões do seu tratamento. De fato, a perda gradativa da função renal muitas vezes é acompanhada da redução das habilidades cognitivas, como atenção, memória e concentração, com retorno ao padrão normal após transplante renal (JOSHEE et al., 2017).

Figura 3 - Sinais e Sintomas decorrentes da uremia na DRC.



Fonte: Durvasula; Himmelfarb (2011).

Em virtude da complexidade da fisiopatologia da DRC, associado ao seu elevado impacto clínico e manifestações sistêmicas, na persistência do déficit renal faz-se necessária a instituição de TRS. Estas, por sua vez, contribuem para a regulação e controle das alterações metabólicas, objetivando o equilíbrio homeostático do organismo, através do reestabelecimento do níveis ácido-básico, eletrolítico e volêmico (DHONDUP; QIAN, 2017).

2.2 TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA - HEMODIÁLISE

Atualmente existem três principais tipos de TRS, a diálise peritoneal (DP), o transplante renal (Tx) e a hemodiálise (HD) (WEBSTER et al., 2017). A DP baseia-se na filtração diária do sangue através do peritônio, de forma gradativa e contínua através de um cateter flexível inserido na cavidade abdominal (VADAKEDATH; KANDI, 2017). Normalmente, esta TRS corresponde à primeira escolha de tratamento, uma vez que aumenta as taxas de preservação vascular e favorece à manutenção da independência social, por ser uma terapia que apresenta maior adequação ao estilo de vida de cada paciente (CHUGH et al., 2014; SCHMITT; AUFRICHT, 2017).

Isso se deve ao fato da DP ser, normalmente, realizada no próprio ambiente domiciliar, no qual o paciente ou cuidador são os principais responsáveis pela realização dos procedimentos (CULLIS et al., 2014). Contudo, são necessárias infraestrutura e higiene básica adequadas para a realização da técnica, além da logística de transporte e distribuição mensal de materiais e soluções a serem entregues nas residências de cada paciente (VADAKEDATH; KANDI, 2017). Em virtude disso, estima-se que cerca de 11% dos pacientes com DRC sejam submetidos a DP ao redor do mundo (JAIN et al., 2015), representando apenas 7,7% da TRS realizada no Brasil (SBN, 2019).

Já o Tx é caracterizado pela inserção de um rim obtido a partir de um doador compatível, o qual corresponde a um importante entrave para a realização deste procedimento. Além disso, para o efetivo controle das reações imunológicas de rejeição (BAKER et al., 2017; BICALHO et al., 2019), faz-se necessária a utilização de medicamentos imunossupressores, o que pode aumentar o risco de infecção e desenvolvimento de outras doenças oportunistas (SALAMZADEH et al., 2014). Apesar disso, o Brasil apresenta o 2º maior programa de Tx do mundo, ocupando a 33ª posição na escala global de volume cirúrgico (ABTO, 2017; JOLISSAINT; TULLIUS, 2017).

Outro aspecto relevante quanto ao Tx é a infraestrutura física e, sobretudo, recursos humanos especializados (GARCIA; HARDEN; CHAPMAN, 2012; GORDON et al., 2010),

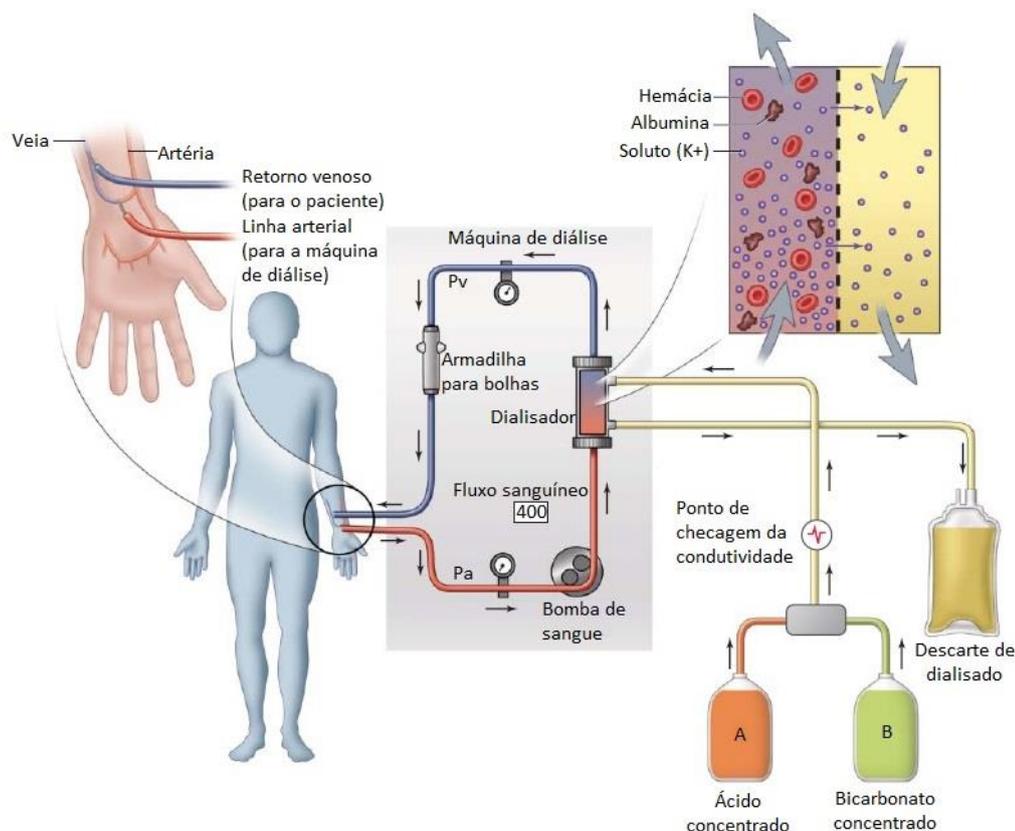
cuja a falta de incentivo e retorno financeiro pelo SUS constituem um fator limitante. De fato, este tipo de terapia é responsável por um custo anual médio de U\$ 6500 por paciente (SALAMZADEH et al., 2014), fator este que contribui para a elevada demanda de pacientes à espera de Tx. No Brasil, o censo da SBN estimou que existam em torno de 29.545 indivíduos na fila de espera pelo Tx (SBN, 2019).

Por outro lado, a HD destaca-se entre as TRS por ser a mais utilizada no mundo (90,0%) e no Brasil (93,1%) (SBN, 2019). Esta terapia consiste na remoção do excesso de líquidos e substâncias tóxicas produzidas pelo metabolismo celular, através de processos físicos de difusão e ultrafiltração (VADAKEDATH; KANDI, 2017).

A difusão acontece na presença de uma concentração maior de soluto em um meio controlado por uma membrana semipermeável. Para que haja o equilíbrio, deve ocorrer a passagem de solutos do lado concentrado para o menos concentrado (VADAKEDATH; KANDI, 2017). Já o processo de ultrafiltração (UF) ocorre pela remoção de líquidos por meio de um gradiente de pressão osmótica através da membrana. Dessa forma, o fluido atravessa a membrana do local de maior para o de menor pressão (DURVASULA; HIMMELFARB, 2011; HIMMELFARB; IKIZLER, 2010).

Para realização desta terapia é necessário um sistema extracorpóreo composto por dialisador, máquina de hemodiálise para impulsionar a retirada e devolução sanguínea, além do uso de soluções dialisantes. Esses componentes participam ativamente do processo de limpeza e transporte de solutos e fluidos (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018a). Este procedimento ocorre normalmente na frequência de três vezes por semana por quatro horas, onde o sangue é retirado do indivíduo através de um acesso implantado na corrente sanguínea cateter venoso central (CVC) ou fístula arteriovenosa (FAV) e transportado para o dialisador, o qual é constituído por uma membrana semipermeável que funciona como filtro. Nesta câmara ocorre a troca de solutos entre a circulação extracorpórea e a solução dialisante, a favor do gradiente de concentração, sendo o sangue filtrado e posteriormente devolvido ao paciente, como ilustrado na figura 4 (DURVASULA; HIMMELFARB, 2011).

Figura 4 - Funcionamento do sistema de Hemodiálise.



Fonte: Durvasula; Himmelfarb (2011).

Esta terapia tem como benefícios a rápida reversão da toxicidade urêmica e estabilização das escórias metabólicas já nas primeiras sessões de tratamento, retirando o paciente do risco iminente de morte. Além disso, a realização dos procedimentos em uma unidade de saúde ambulatorial favorece o frequente acompanhamento do paciente pelos membros da equipe de saúde, contribuindo para o seu controle nutricional e clínico. Deste modo, a assistência contínua do paciente em HD favorece o controle dos níveis pressóricos e sobrecarga cardíaca (GANSEVOORT et al., 2013), fatores estes responsáveis por grande parte das complicações, tais como acidente vascular cerebral (AVC) (MASSON et al., 2015), crises hipertensivas e edema agudo pulmonar (EAP) pelo não cumprimento da restrição hídrica necessária (DAUGIRDAS et al., 2015; DURVASULA; HIMMELFARB, 2011).

Porém, embora seja imprescindível a TRS, muitas complicações podem ocorrer durante a HD. A curto prazo, destacam-se infecção do acesso vascular (SINNAKIROUCHENAN; HOLLEY, 2011), embolia, reações alérgicas e alterações hemodinâmicas (SAHA; ALLON, 2017). Já a longo prazo, podem ocorrer complicações cardiológicas pela sobrecarga cardíaca, ósseas e neurológicas. Além disso, verifica-se a ocorrência de distúrbios hematológicos, os

quais podem ser induzidos pela hemólise durante a passagem das hemácias pelo dialisador e agravada pela ineficiência na produção da eritropoietina característica da DRC (HIMMELFARB, 2005; SAHA; ALLON, 2017). Em consequência dessa alteração, ocorre a queda nos estoques férricos, uma vez que a hemoglobina presente nas hemácias possui em sua estrutura o íon ferro, a qual é responsável pela fixação do oxigênio nos eritrócitos (CASES et al., 2018).

Vale ressaltar que, apesar de ter grande eficiência terapêutica, os procedimentos dialíticos não equivalem à função renal normal, apesar de controlar algumas alterações bioquímicas como a uremia e o excesso de volume extracelular. Além disso, a exposição ao sistema extracorpóreo causam alterações na hemocompatibilidade promovendo o aumento da síntese e liberação de citocinas pró-inflamatórias, desequilíbrio do sistema imunológico e produção de ERs (PIENIAZEK et al., 2009; VADAKEDATH; KANDI, 2017), sendo as proteínas e o grupo tiol, um dos alvos dessas espécies mais susceptíveis a essas reações. Sendo assim, as proteínas plasmáticas alteradas pela ação das ERs podem ser consideradas um bom marcador do nível de estresse celular (HIMMELFARB; MCMONAGLE, 2001; PIENIAZEK et al., 2009).

Por estas razões, embora o tratamento dialítico aumente a sobrevida dos pacientes portadores de insuficiência renal, essa terapia contribui desencadeando alterações hematológicas e clínicas, além de favorecer o desequilíbrio redox, característica intrínseca da própria doença (BUGNICOURT et al., 2013; MODARESI; NAFAR; SAHRAEI, 2015).

2.3 DESEQUILÍBRIO REDOX NA DOENÇA RENAL CRÔNICA E HEMODIÁLISE

Embora sejam produzidas constitutivamente pelo metabolismo celular e exerçam importante função fisiológica sobre as células, as espécies reativas (ERs) e os radicais livres desencadeiam efeitos patológicos quando produzidas em excesso (BIRBEN et al., 2012; ESPINOSA-DIEZ et al., 2015). Por esta razão, mecanismos antioxidantes enzimáticos e não enzimáticos são necessários para a manutenção do status oxidante dentro dos limites fisiológicos, garantindo o equilíbrio redox (BIRBEN et al., 2012; ESPINOSA-DIEZ et al., 2015; GUPTA; SAHNI, 2012).

Do ponto de vista conceitual, a maioria das ERs são RLs que podem ser definidos como moléculas altamente reativas e instáveis, caracterizadas pela presença de um ou mais elétrons desemparelhados localizados em seus orbitais mais externo (BARBOSA et al., 2010). As ERs

são classificadas de acordo com o tipo de elétron centrado nos átomos de oxigênio (Espécies Reativas de Oxigênio – EROs) e nitrogênio (Espécies Reativas de Nitrogênio – ERNs), entre outras. As EROs são compostas por espécies radicalares, como o ânion superóxido ($O_2^{\bullet-}$), radical hidroxila ($OH^{\bullet-}$) e por outras espécies não radicalares, tais como o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e oxigênio singlete (1O_2). (BIRBEN et al., 2012; SMALL et al., 2012). Já as espécies reativas de nitrogênio (ERNs) são formadas por: óxido nítrico (NO), dióxido de nitrogênio (NO_2^{\bullet}) e peroxinitrito ($ONOO^-$) (HALLIWELL; GUTTERIDGE, 2015).

Estas moléculas são originadas nos sistemas biológicos a partir do metabolismo e apresentam importantes funções, como a proliferação celular, defesa do hospedeiro, transdução de sinal e expressão gênica (BIRBEN et al., 2012; ESPINOSA-DIEZ et al., 2015; MURPHY et al., 2011; NITA; GRZYBOWSKI, 2016), entretanto podem promover danos celulares em virtude da sua elevada reatividade às macromoléculas, tais como DNA, lipídios, carboidratos e proteínas (BIRBEN et al., 2012; PISOSCHI; POP, 2015; PIZZINO et al., 2017; SOI; YEE, 2017; TAMADON et al., 2017).

Frente a estes radicais, existem mecanismos de defesa para manter as células protegidas dos danos oxidativos, os quais correspondem aos sistemas antioxidantes de modulação não-enzimático e enzimático (KURUTAS, 2016). Os antioxidantes não-enzimáticos podem ser obtidas a partir da dieta e suplementação, atuando diretamente na neutralização dos ERs e RLs (HALLIWELL; WHITEMAN, 2004). Um desses antioxidantes, o tripeptídeo glutathiona (GSH), formado glutamato, glicina e principalmente pelo aminoácido cisteína que é portador do grupamento sulfidríla (SH), é considerado o antioxidante não enzimático mais importante da defesa celular eritrocitária (MAURYA; KUMAR; CHANDRA, 2015). Isso se deve principalmente ao fato da GSH atuar no processo de tamponamento redox dos eritrócitos e manter o estado reduzido dos grupamentos SH das membranas das células. Além de atuar na remoção das EROs e ERNs, esse antioxidante também funciona como substrato das enzimas glutathiona peroxidase (GPx) e glutathiona-s-transferase sendo responsável por modular fatores de transcrição da sinalização redox e (KURUTAS, 2016).

Além dos sistemas não enzimáticos, o organismo apresenta mecanismos de defesas enzimáticos composto por três enzimas o superóxido dismutase (SOD) que tem a função de catalisar a dismutação do radical $O_2^{\bullet-}$ em H_2O_2 que será degradado pela enzima catalase (CAT) que atua juntamente com a enzima GPx na remoção dos hidroperóxidos. (LING; KUO, 2018) Tais enzimas, modulam reações biossintéticas de ERs, reduzindo os danos e consequentemente

restaurando o status redox (BIRBEN et al., 2012; HALLIWELL; WHITEMAN, 2004; KOGA et al., 2018; SIES et al., 1972).

Todavia, quando ocorre o aumento da produção de EROs e ERNs em relação as defesas antioxidantes das células, estabelece respectivamente o dano oxidativo e nitrosativo . Essa alteração está diretamente relacionado ao desequilíbrio do status redox, sendo este associado à patogênese de diversas doenças, incluindo o câncer (SOSA et al., 2013) , doenças cardiovasculares (CERVANTES GRACIA; LLANAS-CORNEJO; HUSI, 2017), neurodegenerativas (HALLIWELL, 2001) e a própria DRC (DAENEN et al., 2019).

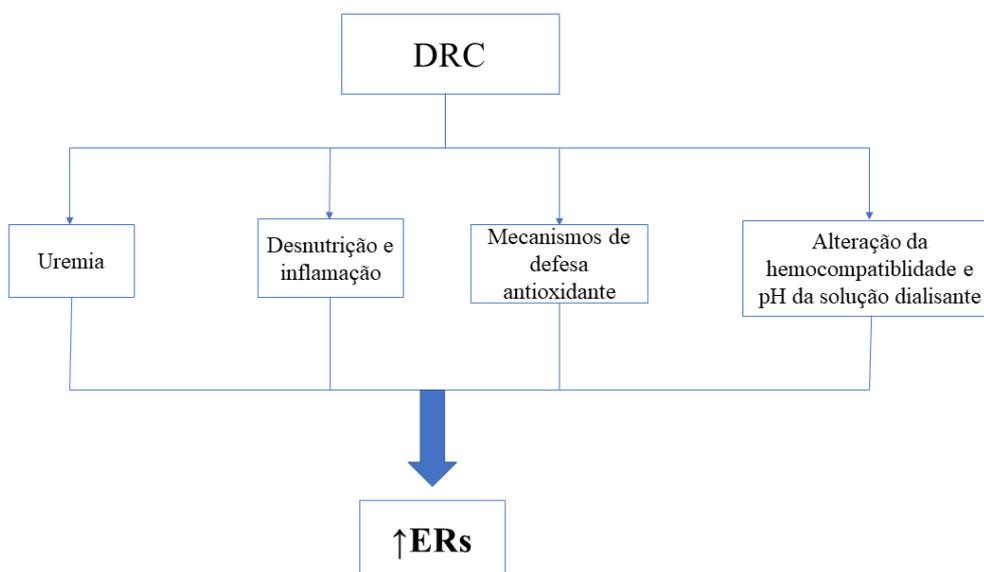
Já está bem estabelecido na literatura que a alteração do status redox na DRC é decorrente do acúmulo de toxinas urêmicas, dos biomarcadores de dano oxidativo e nitrosativo, assim como diminuição das defesas antioxidantes (TBAHRITI et al., 2013). Dentre estas, destacam-se o estado urêmico, as limitações nutricionais e consequente desnutrição (KUCZERA; ADAMCZAK; WIECEK, 2015), caracterizada pela limitada ingestão proteica e de vitaminas, como também, pela perda de antioxidantes durante o procedimento de HD (LIAKOPOULOS et al., 2017). A restrição alimentar é necessária devido à ausência na excreção de metabólitos como potássio, ureia, creatinina e fósforo que se tornam prejudiciais à saúde pela não eliminação adequada. A redução do consumo de frutas, alimentos ricos em antioxidantes, deve-se pela presença de grande quantidade do íon potássio, esse, pode causar alterações musculares e cardíacas levando a complicações clínicas (MALINSKA et al., 2010; SULTANA; PERLUIGI; BUTTERFIELD, 2013; TUCKER; SCANLAN; DALBO, 2015).

Além desses fatores, acrescenta-se o processo inflamatório instalado pela disfunção renal (TUCKER; SCANLAN; DALBO, 2015), redução dos mecanismos antioxidantes endógenos, além da contínua alteração na hemocompatibilidade do sistema extracorpóreo necessário para a realização do procedimento dialítico (MORENA et al., 2005), bem como ao pH da solução dialisante (Figura 5) (LING; KUO, 2018), desencadeando a ativação do sistema complemento, plaquetas e células polimorfonucleares (PMNs). Como consequência, ocorre a produção excessiva de marcadores inflamatórios e de EROs e ERNs poucos minutos após o contato do sangue com o sistema extracorpóreo. Por esta razão, mesmo diante dos avanços tecnológicos atingidos ao longo dos anos, como impregnação de antioxidantes na membrana do capilar, utilização de água ultra pura (SCHIFFL et al., 2000), os sistemas extracorpóreos ainda causam de forma controlada interações entre o sangue e a membrana do dialisador (COVIC et al., 2017).

De fato, a HD potencializa o desequilíbrio redox pela capacidade de reduzir as defesas antioxidantes durante o processo de ultrafiltração havendo perdas de antioxidantes solúveis em água e de baixo peso molecular, o que contribui para a intensificação do estresse oxidativo,

além disso, contribui para o agravamento da anemia devido à hemólise recorrente e ao déficit na eritropoiese induzida pela deficiência da eritropoetina renal (OGUNLEYE et al., 2018).

Figura 5 - Fatores que estimulam o estresse oxidativo na DRC.



Fonte: Adaptado LING; KUO, (2018).

Com isso percebe-se que o desequilíbrio redox característico dos pacientes com DRC submetidos à HD corresponde a um processo complexo e multifatorial. E neste contexto, o excesso de ERs nestes pacientes constituem a patogênese de diversas comorbidades e agravos, principalmente as desordens neurológicas, que alteram o estado cognitivo do indivíduo (ANDREAZZA et al., 2007; HALL; GUYTON, 2017).

2.4 DECLÍNIO COGNITIVO E ESTRESSE OXIDATIVO NA HEMODIÁLISE

O estresse oxidativo está intrinsecamente interligado com as doenças neurodegenerativas e a investigação da gênese destas desordens tem despertado grande interesse científico (HALLIWELL; CLEMENT; LONG, 2000; MACIEJCZYK et al., 2018; PIECHOTA-POLANCZYK; FICHNA, 2014; SILVA; FINLEY; VOGEL, 2015). De fato, o SNC é um importante alvo do estresse oxidativo, em virtude do alto consumo de oxigênio, o qual é estimado em cerca de 20% do suprimento total do organismo (COBLEY; FIORELLO; BAILEY, 2018) como também, o cérebro necessita de taxas adequadas do íon ferro para seu

desenvolvimento normal, e este íon é um importante fator que contribui com as alterações do balanço redox (HALLIWELL, 2001). Além disso, esse órgão possui uma baixa defesa antioxidante intrínseca, elevando as alterações do status redox (COBLEY; FIORELLO; BAILEY, 2018; MAHADIK; EVANS; LAL, 2001; SULTANA; PERLUIGI; BUTTERFIELD, 2013).

Do ponto de vista morfológico, o cérebro e os rins apresentam características anatômicas e vasculares comuns, pois possuem baixa resistência e alto fluxo sanguíneo. Por estas razões, o tecido nervoso está facilmente expostos a danos vasculares, os quais podem levar a alterações cognitivas (BUGNICOURT et al., 2013). Muitos destes danos tem sido atribuído à toxicidade induzida por retenção de metabólitos tóxicos que, na DRC incluem os produtos urêmicos. Estas substâncias alteram a microcirculação e a estrutura dos neurônios, contribuindo para a hipóxia cerebral e declínio cognitivo (JAYANTI et al., 2016; MURRAY, 2008; NASSER et al., 2012).

De fato, estudos tem demonstrado que pacientes portadores de DRC possuem um risco maior de apresentar alterações do estado cognitivo quando comparados a pessoas saudáveis (BUGNICOURT et al., 2013; KURELLA TAMURA et al., 2011). Nestes estudos foram demonstrados que a gravidade do déficit cognitivo é proporcional ao declínio da função renal (BUGNICOURT et al., 2013; KURELLA TAMURA et al., 2011), principalmente na fase dialítica. Esta condição dificulta a capacidade destes pacientes de entender e processar as informações relacionadas ao tratamento, contribuindo para a não adesão terapêutica (SORENSEN et al., 2012; WEBSTER et al., 2017). Consequentemente, verifica-se o aumento do risco de hospitalizações mais prolongadas, mortalidade, piora da qualidade de vida, além de maior progressão da doença cerebrovascular (ELIAS et al., 2009; KURELLA TAMURA et al., 2011; NEUMANN et al., 2018; O'LONE et al., 2016).

Neste contexto, os mecanismos que induzem as alterações cognitivas nos pacientes portadores da DRC podem ser divididos em dois: neurodegenerativas e cérebro-vasculares (BUGNICOURT et al., 2013). As alterações neurodegenerativas estão relacionadas com neurotoxicidade das toxinas urêmicas no quadro de uremia, caracterizado por apatia, obtusão do intelecto, lentidão e sonolência, resultantes de alterações do status redox cerebral (ASSEM et al., 2018). Esta condição se instala devido à neurotoxicidade das toxinas no SNC, pois o estado urêmico recorrente estimula a lipoperoxidação, alterando a estrutura e a função celular (HALLIWELL, 2001; MAGGI et al., 1994; PAUL et al., 1993).

Já as alterações cerebrovasculares ocorrem devido ao comprometimento hemodinâmico do sistema cerebral induzido pelas toxinas urêmicas, causando efeito direto no endotélio cerebral, as quais intensificam o estresse oxidativo, além de desencadear inflamação,

hipercoagulabilidade, quebra da barreira hematoencefálica e alterações no transporte celular de água. Como consequência, estes indivíduos apresentam encefalopatia urêmica como uma das manifestações cerebrais mais precoces na DRC, sendo caracterizada pelo comprometimento do estado de alerta e de consciência (SCAINI; FERREIRA; STRECK, 2010), além de afetar a aprendizagem, comunicação verbal, atenção visual, flexibilidade mental e funcionamento executivo (ELIAS et al., 2009).

Além disso, o próprio tratamento dialítico contribui para o desequilíbrio redox e, conseqüentemente para alterações da cognição. Durante o tratamento, o sistema extracorpóreo utilizado estimula a liberação de fatores pró-trombóticos, causando disfunções endoteliais e produção excessiva de RLs. Neste tipo de morbidade também verifica-se a recorrente isquemia cerebral aguda, perfusão e reperfusão, devido à exposição a fluidos volumosos (O'LONE et al., 2016), resultando em edema cerebral e contribuindo para a redução do suporte sanguíneo durante a diálise (JOSHEE et al., 2017; NASSER et al., 2012; RADIC; ET AL., 2010).

De fato, a associação entre as variações de volemia e o declínio cognitivo podem ocorrer devido a alterações da perfusão cerebral, em virtude de danos na estrutura microvascular, inflamação e estresse oxidativo (DOGUKAN et al., 2009). Por esta razão, pacientes com volumes elevados de ultrafiltrado possuem maior risco de alterações na perfusão quando comparado a HD sem perdas de líquido (REISING et al., 2013). Ainda durante o tratamento dialítico, são verificados frequentes episódios de picos hipertensivos ou hipotensivos, comprometendo o fornecimento de suprimento sanguíneo e o funcionamento adequado do encéfalo. Neste aspecto, a frequência de episódios de hipotensão tem sido associada a um declínio na atenção, devido a danos frequentes no lobo frontal (CAMPESE et al., 1981).

Além disso, a anemia contribui para redução do aporte de oxigênio no cérebro pois ocorre na doença renal inúmeros fatores que contribuem para a redução de eritrócitos, desde a perda sanguínea durante o tratamento de HD como também o déficit nas reservas de ferro e o declínio na produção da eritropoetina secretada pelos rins (NAKHOUL; SIMON, 2016). Fatores esses que contribuem para o déficit da eritropoiese, sendo necessária a suplementação adequada de ferro endovenoso (FISHBANE; SPINOWITZ, 2018) e do hormônio alfapoeitina sintético, para compensação e controle dessa perda (BABITT; LIN, 2012). Vale ressaltar que o ferro é um complemento essencial envolvido na função normal do tecido nervoso, porém o excesso deste metal também contribuem para o desequilíbrio redox pelo aumento da LPO, levando a danos nas membranas celulares das células do organismo (HALLIWELL, 2006).

O desequilíbrio redox na DRC ocorre devido ao aumento ERs proveniente da disfunção das mitocôndrias e do metabolismo de neurotransmissores, na presença de elevadas taxas de

metais de transição, como ferro e cobre. Na presença do ferro no tecido neuronal ocorre a estimulação da reação de Fenton (BIRBEN et al., 2012; GUTTERIDGE; HALLIWELL, 2010; SMALL et al., 2012). Esta reação, é frequente na DRC devido a suplementação de ferro para o tratamento da anemia, seu excesso pode levar ao aumento das alterações no status redox, o qual pode contribuir nas alterações cognitivas (ARAÚJO et al., 2014; CASES et al., 2018; WEBSTER et al., 2017).

No âmbito cognitivo pode-se acrescentar a relação do sistema antioxidante não enzimático com seu declínio pois, a presença de baixos índices GSH estão associados a alterações neurodegenerativas e cognitivas, possuindo importante função na manutenção homeostática participando da modulação e transdução de sinais, porém, apesar dos neurônios não possuem grande reserva de GSH e terem baixa atividade antioxidante, é necessário aporte de GSH proveniente do citoplasma para a região cerebral (HALLIWELL, 2001). No entanto, o organismo durante o envelhecimento tem um declínio nas taxas de GSH a qual leva a redução na atividade neuronal e aumenta os riscos de susceptibilidade ao estresse oxidativo nos neurônios (AQUILANO; BALDELLI; CIRIOLO, 2014).

Fatores psicossociais também podem contribuir para as alterações emocionais, uma vez que o tratamento requer disciplina de horários e dedicação mínima de 12 horas semanais dos pacientes, afastando-os do convívio familiar e laboral o que ocasiona o aumento das taxas de depressão nessa população (MATTA et al., 2014; WATANABE; WATANABE; NAKAYAMA, 2014). Por estas razões, 70% dos pacientes em hemodiálise com 55 anos ou mais podem apresentar comprometimento cognitivo moderado a severo (KURELLA TAMURA et al., 2011; MURRAY, 2008).

A partir do exposto, observa-se que o declínio cognitivo dos pacientes portadores de DRC é uma condição inerente à patologia, em virtude das diversas alterações sistêmicas bioquímicas, hematológicas e do status redox induzidas pela não funcionalidade dos rins e como consequência do tratamento dialítico, os quais intensificam essas alterações. Por esta razão, faz-se necessário o monitoramento das funções cognitivas destes pacientes, a fim de que estratégias terapêuticas sejam estabelecidas para adequada identificação dos danos induzidos pelo declínio cognitivo.

2.5 MÉTODOS DE AVALIAÇÃO COGNITIVA

Conceitualmente, o termo “cognição” designa o ato ou processo de aquisição do conhecimento que se dá através da percepção e da atenção associada à memória, raciocínio, juízo, imaginação, pensamento e linguagem (MATTA et al., 2014). Já a disfunção cognitiva corresponde a uma condição patológica que inclui redução do estado de alerta mental, deficiência intelectual, diminuição da atenção e concentração, déficits de memória e diminuição da coordenação perceptivo-motora (NASSER et al., 2012; REISING et al., 2013). O prejuízo da função cognitiva pode ser entendido como um declínio das funções basais do paciente, que pode ser suficientemente grave a ponto de interferir nas atividades habituais do indivíduo, com evolução crônica e progressiva (LIMA; ÂNGELA, 2007; O’LONE et al., 2016).

Uma das ferramentas não invasivas mais utilizadas para avaliação da função cognitiva é o Mini Exame do Estado Mental (MEEM), recomendado pelo Ministério da Saúde (MS) e Academia Brasileira de Neurologia (ABN) criado por Folstein *et al.* em 1975 e validado no Brasil por Bertolucci *et al.* em 1994, é considerado um teste de fácil aplicação e reaplicação, não sendo necessário, conhecimentos específicos podendo ser utilizado por qualquer profissional da área de saúde. O MEEM é considerado um instrumento de rastreamento das funções cognitivas, as quais são avaliadas em cinco domínios: "orientação", "registro", "atenção e cálculo", "recuperação" e "linguagem". A facilidade e rapidez na aplicação, bem como a dispensável necessidade de material específico, faz deste teste um dos mais utilizados na literatura para avaliar a função cognitiva (BERTOLUCCI et al., 1994).

Estruturalmente, o MEEM é composto por onze questões, das quais sete são respostas simples e as demais requerem respostas ao comando verbal, escrita, destreza manual com desenho ou coordenação motora (CHAVES, 2008). Desta forma, o MEEM é útil para identificar a redução do comprometimento cognitivo, documentando mudanças cognitivas ao longo do tempo e avaliando os efeitos de agentes terapêuticos na cognição (BERNARD; GOLDMAN, 2010). Entretanto, este teste apresenta a desvantagem de não ser bem reconhecido por pacientes de baixa escolaridade e por não substituir uma avaliação mais detalhada, pois, apesar de avaliar vários domínios (orientação espacial, temporal, memória imediata e de evocação, cálculo, linguagem-nomeação, repetição, compreensão, escrita e cópia de desenho), não fornece dados suficientes para ser considerado um teste diagnóstico, sendo útil apenas para identificar funções que precisam ser mais investigadas (BERTOLUCCI et al., 1994).

Além do MEEM, há também o conjunto de testes intitulado Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC) elaborado por *Nitrini et al.*, (1994), juntamente com o Grupo de Neurologia

Cognitiva e Comportamental do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo (GNCC HC/USP). Este teste é considerado um dos melhores para avaliação da cognição em indivíduos com baixa escolaridade, uma vez que é constituído por figuras, propiciando uma análise mais específica e sensível de possíveis distúrbios executivos e de domínios afetados (CARAMELLI; NITRINI, 2000; NITRINI et al., 1994, 2007).

A BBRC é uma bateria de testes aplicável em no máximo sete minutos, composto por figuras comuns em preto e branco. Através destas ilustrações é possível avaliar sete domínios da cognição correspondentes à capacidade de identificação e nomeação, memória incidental, memória imediata, aprendizado, fluência verbal, memória tardia e reconhecimento. Esta bateria além de identificar se há presença do declínio cognitivo, identifica os possíveis domínios alterados como também a gravidade dessa alteração (CARAMELLI; NITRINI, 2000; NITRINI et al., 1994).

3 OBJETIVOS

3.1 GERAL

- Avaliar o impacto das alterações do status redox, dos marcadores bioquímicos e hematológicos sobre o declínio cognitivo de pacientes com DRC submetidos à hemodiálise.

3.2 ESPECÍFICOS

- Traçar o perfil sociodemográfico e dialítico dos pacientes que realizam hemodiálise;
- Avaliar o declínio cognitivo da população estudada;
- Mensurar os marcadores de estresse oxidativo no plasma e nos eritrócitos em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise;
- Correlacionar as alterações do status redox com o declínio cognitivo destes pacientes;
- Verificar as alterações dos marcadores bioquímicos e hematológicos em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise;
- Correlacionar as alterações bioquímicas e hematológicas com o declínio cognitivo.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

4.1.1 Tipo da pesquisa

Trata-se de um estudo epidemiológico transversal analítico em uma unidade de hemodiálise da cidade de Aracaju, Sergipe.

4.1.2 População

O universo estudado é composto 1200 pacientes com DRC que realizavam HD em Sergipe, no período da coleta de dados de 16 de abril a 22 de maio de 2018. Estes pacientes estão distribuídos em cinco clínicas pelo estado, três localizadas na capital Aracaju e duas em outros municípios. A unidade escolhida está situada em Aracaju-SE e era composta por 295 pacientes que realizavam HD.

4.1.3 Amostragem

O tamanho da amostra 295 pacientes, correspondente a 24,5% do total de pacientes em hemodiálise no estado de Sergipe. O recrutamento dos participantes ocorreu entre os meses de abril e maio de 2018 em uma clínica de hemodiálise localizada na capital do estado.

4.1.4 Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão foram os seguintes: idade a partir de 18 anos e estar realizando hemodiálise.

Os critérios de exclusão foram pacientes portadores de hepatite B (HbsAg), hepatite C (HCV), síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV) e pacientes com déficit visual.

4.2 ASPECTOS ÉTICOS/BIOSSEGURANÇA

Este estudo foi regido pela Resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde onde foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos (CEP) da Universidade Federal de Sergipe (UFS) através da Plataforma Brasil com CAAE: 82115717.0.000.5546 (Anexo A), após prévia autorização do responsável legal pela instituição na qual foi realizado o estudo (Apêndice A). Antes da entrevista, o projeto foi apresentado aos pacientes, destacando os riscos e benefícios envolvidos na pesquisa e, posteriormente os voluntários que aceitaram participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice B).

4.3 RISCOS E BENEFÍCIOS

De acordo com a RESOLUÇÃO 466/2012, toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e graduações variadas, com possibilidade de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do ser humano. Desta forma, os riscos não devem superar os benefícios do desenvolvimento da pesquisa, para que sejam eticamente aceitos, sendo importante ressaltar que todos os pacientes tiveram autonomia de retirar a sua participação na pesquisa a qualquer momento durante o estudo.

As possibilidades de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual do sujeito envolvido neste projeto foram minimizadas através do sigilo e preservação da identidade dos pacientes e imparcialidade nas respostas relatadas pelos voluntários.

Na coleta de dados foram esclarecidos qualquer tipo de questionamentos que pudesse ocorrer em qualquer etapa da pesquisa, desde a entrevista, aplicação dos questionários até o preparo e coleta das amostras sanguíneas, tais informações foram disponibilizadas por profissionais devidamente qualificados e treinados da instituição responsável, os quais cumpriram as normas de biossegurança deste procedimento.

As coletas das amostras de sangue foram realizadas utilizando material descartável e estéril, minimizando o risco de infecção e ausência de transmissão de doenças. Vale ressaltar que a coleta foi realizada diretamente no sistema de HD e não através de punção venosa, com exceção das já habituais no caso de pacientes com FAV. Para os demais, a coleta foi realizada

pela linha arterial, evitando dor e hematoma. Todas as amostras coletadas foram acondicionadas de forma segura conforme protocolo do laboratório envolvido na pesquisa, a fim de minimizar os possíveis riscos biológicos.

Por considerar uma necessidade maior proporcionar o máximo de benefícios e mínimo de riscos, o desenvolvimento de todo projeto contou com uma série de benefícios diretos e indiretos. Os benefícios diretos desse estudo possibilitaram aos pacientes entrevistados a mensuração dos índices dos marcadores de estresse oxidativo, avaliação e conhecimento dos seus índices hematológicos e bioquímicos além de avaliação do estado de cognição contribuindo com a realização de um tratamento mais efetivo e individualizado. De forma indireta, contribuirá para o conhecimento científico sobre as alterações cognitivas desenvolvidas no paciente renal e a correlação destes desfechos com o estresse oxidativo, hematológico e bioquímico. Além disso, os resultados encontrados poderão auxiliar outras pesquisas e as autoridades de saúde ligadas a área da nefrologia para elaboração de ações que possam melhorar de modo efetivo a saúde do indivíduo e seu tratamento. Como também será compartilhado o conhecimento e os resultados do estudo com a equipe da instituição, seus pacientes e familiares.

4.4 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados através de revisão de prontuários, utilizando o formulário (Apêndice C) por dois avaliadores devidamente treinados para as avaliações.

4.4.1 Perfil sociodemográfico e dialítico

Foram avaliadas as condições sociodemográficas e dialíticas como sexo, raça, faixa etária, estado civil, nível de escolaridade, tempo de tratamento, patologia de base e tipo de acesso no intuito de traçar o perfil dos pacientes.

4.4.2 Avaliação da cognição

Todos os participantes da pesquisa foram submetidos ao mesmo protocolo de investigação neuropsicológica, em uma entrevista composta por tarefas validadas em diferentes estudos para avaliar habilidades como atenção, memória episódica, memória semântica,

habilidades visuoespaciais/construtivas, funções executivas e linguagem. Esses testes neuropsicológicos foram aplicados individualmente, em uma sala preparada na clínica em estudo. A aplicação dos testes foi realizada antes da 1ª sessão de hemodiálise da semana, evitando assim prejuízo cognitivo já que o próprio tratamento dialítico poderia interferir na avaliação do indivíduo, com isso objetivamos avaliar o declínio cognitivo da população estudada.

Os instrumentos utilizados na avaliação cognitiva foram: MEEM e BBRC. Através desses dois questionários.

4.4.2.1 Mini Exame Do Estado Mental (MEEM)

Trata-se de um teste breve de rastreio cognitivo para identificação de demência. A pontuação máxima é de 30 pontos que pode ser influenciada pela escolaridade do indivíduo. Os itens avaliados pelo MEEM são: orientação; memória imediata; atenção e cálculo; memória de evocação e linguagem (BERTOLUCCI et al., 1994b; BRUCKI et al., 2003; FOLSTEIN; FOLSTEIN; MCHUGH, 1975).

Para a aplicação do teste o paciente ficou à vontade sem se sentir julgado com relação a suas respostas. Os eventuais erros cometidos por ele durante a aplicação não foram demonstrados, pois esta correção poderia retrá-lo.

Modo de aplicação:

Inicialmente, o entrevistador perguntou “posso testar sua memória?”, a fim de permitir que a entrevista ocorra mais informalmente deixando o paciente tranquilo. Na sequência, as perguntas referentes à orientação foram realizadas, além do nome do local onde está sendo realizada a entrevista e os itens restantes deste tópico. Para cada resposta correta foi atribuído um ponto e zero para as respostas erradas ou não respondidas.

Posteriormente, o entrevistador mencionou três palavras (ÁRVORES, MESA E CACHORRO) e solicitou que o voluntário repetisse-as, em qualquer ordem. O entrevistador alertou que o participante deveria memorizar as palavras, pois mais tarde voltaria a perguntar. Um ponto foi contabilizado para cada resposta correta e zero para incorreta ou para os casos nos quais o paciente foi incapaz de repetir as três palavras.

Foi solicitado ao voluntário que realizasse alguns cálculos, sendo considerado os resultados corretos mesmo quando o paciente errou uma das contas intermediária. Quando ao subtrair 7 do resultado errado, o participante forneceu uma resposta correta, foi considerada a errada e um ponto foi concedido para cada resposta correta.

Nos casos em que o paciente não conseguiu desenvolver a tarefa anterior, foi solicitado que ele soletrasse a palavra “mundo” de trás para frente.

Em seguida solicitou-se ao paciente que repetisse as três palavras anteriormente solicitadas. Posteriormente, foi requisitado ao paciente para ler uma folha contendo o comando “FECHE OS OLHOS” e fazer a ação descrita na folha. Quando o participante executou o comando corretamente, foi concedido um ponto. Posteriormente, solicitou-se ao paciente para escrever uma frase espontânea, sendo considerada apenas uma frase completa e desconsiderada palavras soltas ou o seu nome completo.

Por fim, foi solicitado que o participante observasse o desenho de dois losangos intercalados. Posteriormente, solicitou-se que o participante realizasse a cópia do desenho. O desenho foi considerado correto quando apresentava dez lados e, portanto, dez ângulos. Neste caso também foi considerado importante que as figuras estivessem intersectadas.

Após a aplicação do teste foi realizada a somatória dos pontos obtidos, os valores abaixo dessas notas sinalizaram presença de declínio cognitivo.

Tabela 1 - Notas de corte para a identificação de declínio cognitivo no MEEM no presente estudo.

Teste	Nota de corte		Referência
MEEM	Escolaridade	Pontos	(BRUCKI et al., 2003)
	Analfabetos	≤ 20	
	Nível Fundamental	< 25	
	Nível Médio	< 26	
	Nível Superior	< 29	

Fonte: Próprio autor, (2019).

4.4.2.2 Bateria Breve de Rastreio Cognitivo (BBRC)

Trata-se de um teste que avalia os seguintes itens: identificação e nomeação de dez figuras; memória incidental; memória imediata; aprendizado; fluência verbal (animais); memória tardia e reconhecimento (NITRINI et al., 1994b, 2007).

Primeiro foi apresentado uma folha de papel com as dez figuras desenhadas e perguntado:

Que figuras são estas? Para cada nomeação correta um ponto. Caso o paciente não fosse capaz de perceber adequadamente um ou dois itens ou de não nomeá-los, não foi corrigido, e foi aceito o nome que o paciente deu e o considerado correto na avaliação da memória.

Após terminado a nomeação, foi escondido a folha e perguntado:

Que figuras eu tinha acabado de mostrar? O número de itens evocados forneceu o score de memória incidental.

Ao terminar, foi entregue novamente a folha ao examinado e dito:

Olhe bem e procure memorizar estas figuras. O tempo máximo permitido foi de 30 segundos.

Novamente, foi escondido a folha e perguntado:

Que figuras eu acabei de lhe mostrar? O número de itens evocados forneceu o score de memória imediata.

Ao terminar, entreguei novamente a folha ao examinado e disse:

Olhe bem e procure memorizar estas figuras. O tempo máximo permitido foi de 30 segundos.

Novamente, foi escondido a folha e perguntado:

Que figuras eu acabei de lhe mostrar? O número de itens evocados forneceu o score do aprendizado.

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL

No teste foi solicitado ao examinado:

Você deve falar nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar.

Anote o número de animais lembrados em 1 minuto: _____

MEMÓRIA TARDIA

Ao terminar de falar o nome dos animais pergunte:

- Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos? Se necessário, reforce, dizendo as figuras desenhadas numa folha de papel.

O examinado teve 60 segundos para responder.

O número de itens evocados forneceu o score de memória tardia _____

RECONHECIMENTO

Mostre a folha agora contendo 20 figuras e diga:

- Aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas. Quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.

Itens inseridos erroneamente devem ser descontados de modo que se lembrar de oito itens corretos e incluir um item errado, seu score será 8 (acertos) menos 1 (erro) = 7.

Após a aplicação do teste foi realizada a somatória dos pontos obtidos, os valores abaixo destas notas sinalizaram presença de declínio cognitivo.

Tabela 2 - Notas de corte para a identificação de declínio cognitivo no BBRC no presente estudo.

Teste	Nota de corte	Referência	
BBRC	Memória Imediata	<5	(CARAMELLI; NITRINI, 2000)
	Aprendizado	<7	
	Memória Tardia	<6	
	Reconhecimento	<10	
	Fluência Verbal	Analfabeto <9 Alfabetizado < 13	

Fonte: Próprio autor, (2019).

4.4.3 COLETA DAS AMOSTRAS SANGUÍNEAS

Todos os indivíduos participantes receberam uma numeração de identificação a fim de evitar interferência na análise dos dados. Foram obtidas amostras de sangue dos pacientes (15 ml), na primeira sessão da semana, através da punção da FAV ou pelo ramo arterial do sistema extracorpóreo, com intervalo de oito horas de jejum, para mensurar os marcadores de estresse oxidativo no plasma e nos eritrócitos e dos marcadores bioquímicos e hematológicos dos indivíduos da pesquisa.

Os números de identificação das amostras recebidas foram tabulados no Excel para alimentação dos resultados encontrados após a leitura das amostras. Para as análises bioquímicas foram utilizados tubos a vácuo (Vacutainer[®], Franklin Lakes, NJ, EUA), sem anticoagulante. Já para os parâmetros hematológicos, os tubos utilizados foram a vácuo (Vacutainer[®], Franklyn Lakes, NJ, EUA) com EDTA.

4.4.3.1 Análises bioquímica

As amostras foram centrifugadas a 830 rpm durante 15 minutos e o soro obtido foi utilizado para dosagem de creatinina, albumina, ferritina, saturação de transferrina, ferro sérico e alumínio, utilizando kits Clinical Chemistry[®] (Abbott Architect, C800, Abbott Laboratories, Wiesbaden, Alemanha) por método colorimétrico com espectofotômetro. Para evitar interferências da farmacoterapia, todos os pacientes que faziam uso regular de ferro parenteral durante a hemodiálise foram suspensos a medicação por pelo menos uma semana antes do procedimento de coleta.

4.4.3.2 Análises hematológicas

Foram realizadas coletas antes da diálise para medições da hemoglobina e hematócrito de acordo com a técnica automatizada através do aparelho XE2100 da marca Sismex.

4.4.3.3 Perfil redox

Os parâmetros do perfil redox foram analisados nas amostras de plasma e eritrócitos. As amostras de sangue foram coletadas em tubos com heparina sódica da marca Vacuette e posteriormente centrifugadas (5000 rpm, 10 minutos a 4°C) para a separação do plasma e dos eritrócitos. O plasma foi armazenado a - 80°C, para posterior análise dos níveis de lipoperoxidação, grupamentos sulfidríla (SH- total e GSH) e atividades do SOD e da CAT. Os eritrócitos foram lavados 3 vezes com uma solução de Tampão Fosfato (PB) 0,1 M, pH 7,4 e centrifugadas (700 x g, 5 minutos a 4°C). Após esse processamento, os eritrócitos foram hemolisados pelo método de congelamento e descongelamento. Para isso, 200 µL de hemácias foram homogeneizadas com 800 µL de Tampão Fosfato Salina (PBS 50 mM), posteriormente congeladas e descongeladas 7 vezes - armazenados a - 80°C para a análise da atividade da enzimas SOD e CAT, assim como dos grupamentos sulfidrílas.

Para a realização de todos os parâmetros redox, foram dosadas as proteínas das amostras pelo método de Bradford e normalizados pelo conteúdo de proteína, utilizando o BSA (albumina do soro bovino) como padrão (BRADFORD, 1976).

4.4.3.3.1 Lipoperoxidação

A determinação do conteúdo de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) foi usada como indicativo de dano oxidativo a lipídios, conforme previamente descrito por Draper e Hadley (1990). Após o processamento das amostras, 100 µl do homogenado, foram misturados com 200 µl de ácido tricloacético (TCA, 15%) e centrifugados a 10.000 x g, 10 minutos a 4° C. Posteriormente 100 µl do sobrenadante será incubado com 100 µl de ácido tiobarbitúrico (TBARS, solução 0,67%) e aquecido a 100°C por 30 minutos. Após resfriamento, as amostras foram lidas em espectrofotômetro SpectraMax i3X (Molecular Devices) no comprimento de onda de 535 nm e a concentração de TBARS foi expressa (pmol TBARS/mg de proteína) (ESTERBAUER; CHEESEMAN, 1990).

4.4.3.3.3 Determinação de grupamento sulfidríla

A quantificação dos grupamentos sulfidrílas (SH), SH-total (protéico) e GSH (SH- não protéico) foram utilizados como índice de oxidação de grupamentos tiol de proteínas e

peptídeos, que estão relacionados a identificação de dano protéico (ELLMAN, 1959a). Para a dosagem do SH-total, 50 µl do homogenado foi misturado com 35 µl de tampão forte (ácido bórico-EDTA) e 10 µl de 5,5-ditiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) 10 mM. Com relação a dosagem do GSH, as proteínas foram inicialmente precipitadas com TCA 10% final e posteriormente o sobrenadante foi incubado com 10 µl de 5,5-ditiobis-(2-nitrobenzoic acid) (DTNB) 10 mM. As amostras foram incubadas por 1 hora a temperatura ambiente e em seguida foram lidas em espectrofotômetro a 412 nm e comparadas com uma curva padrão de cisteína. Os resultados foram expressos como nmol de SH/mg de proteína (ELLMAN, 1959b).

4.4.3.3.4 Status Antioxidante Enzimático

A atividade das enzimas CAT e SOD foram determinadas através das técnicas descritas abaixo.

Para determinar a atividade da CAT (E.C. 1.11.1.6) 20µl as amostras foram adicionadas a 170µl do tampão fosfato (50 mM, pH 7,0). Posteriormente, 10µl de H₂O₂ (10 mM) foram encubados juntamente com as amostras. A atividade da CAT foi medida através da avaliação da taxa de decaimento (cinética) do H₂O₂ por espectrometria no ultravioleta a 240 nm (AEBI, 1984). Os resultados foram expressos como U CAT/mg proteína.

A atividade da SOD foi determinada através da medida da inibição da autoxidação da adrenalina durante 10 minutos a (480 nm). As amostras foram encubadas em tampão fosfato contendo adrenalina a 37 °C, e a atividade foi medida pela taxa de inibição da formação autocatalítica de adrenocromo, através da quantificação do adrenocromo (480 nm) por espectro. Os resultados foram expressos como U SOD/mg proteína (MISRA; FRIDOVICH, 1972).

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

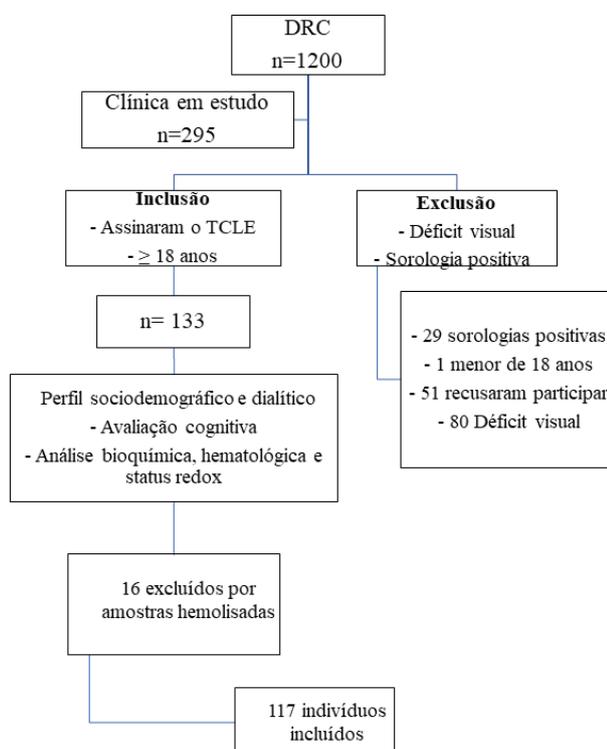
A tabulação dos dados foi realizada no Microsoft Office Excel e posteriormente transferido para o software Graph Pad prisma versão 7.0.3. Os testes de avaliação cognitiva foram avaliados com relação a porcentagem de acertos e média com base nos valores de referência padronizado por cada teste. A estatística descritiva foi empregada para apresentação do perfil sociodemográfico, dialítico e do status cognitivo dos participantes.

As variáveis contínuas quantitativas foram expressas como média \pm desvio padrão (DP) e percentual ou como medianas e intervalos interquartílicos. Para avaliar a normalidade das variáveis foi aplicado o teste de Shapiro-Wilk. Por se tratarem de dados não paramétricos, foi aplicado o teste de Mann-Whitney para comparações aos pares, e o teste de de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn's para mais de duas categorias a um nível de significância de 5%. As avaliações das associações entre as variáveis e estimativa do risco relativo foram realizadas pelo teste de qui-quadrado. A fim de medir a intensidade da relação entre as variáveis foi utilizada a análise de correlação de postos de Spearman, considerada uma medida não paramétrica, a qual não requer que a suposição de normalidade dos dados e/ou a suposição que a relação entre as variáveis seja linear. A correlação é uma medida que varia de -1 a 1, tendo como objetivo medir o grau de relacionamento entre as variáveis. A análise do coeficiente de correlação foi utilizada para testar as possíveis relações entre os marcadores de estresse oxidativos, parâmetros bioquímicos e hematológicos e os testes de cognição.

5 RESULTADOS

Segundo dados da ARCRESE (Associação de Renais Crônicos e Transplantados do Estado de Sergipe), o estado de Sergipe era composto de cinco unidades de TRS no ano de 2018 abrangendo o atendimento de 1200 pacientes com DRC em HD. Após seleção da unidade de estudo composta por 295 pacientes, estes foram avaliados para aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, sendo 161 excluídos. Dos 133 indivíduos elegíveis habilitados, aplicou-se os testes cognitivos seguido da coleta das amostras sanguíneas, porém 16 foram retirados do estudo em virtude de amostras hemolisadas não permitindo a adequada leitura, representando uma perda de 12%. A amostra final foi de 117 pacientes, os quais realizavam HD 3 vezes por semana durante 4 horas, conforme descrito na figura 6.

Figura 6 - Fluxograma do estudo.



Fonte: Próprio autor, (2019).

A Tabela 3 apresenta o perfil sociodemográfico e dialítico dos indivíduos deste estudo. Os voluntários apresentavam idade mínima de 18 e máxima de 85 anos, com média de 56(\pm 14,6), havendo a predominância de indivíduos do sexo masculino (n=71; 60,7%), de etnia parda (n=54; 46,1%), com idade entre 40-59 anos (n=53; 35,3%) e casados (n=70; 59,8%). Já com relação ao grau de instrução predominaram os indivíduos com nível fundamental (n=56; 47,8%). Quanto ao tratamento de HD, observou-se a predominância do SUS como fonte

pagadora (n=70; 59,8%), da FAV como acesso à terapia (n=86; 73,5%) e tempo de tratamento entre 1 e 5 anos (n=62; 52,5%). Quanto a variável patologia de base a hipertensão (n=62; 53%) apresentou uma maior incidência em comparação ao diabetes com (n=54; 46,2%).

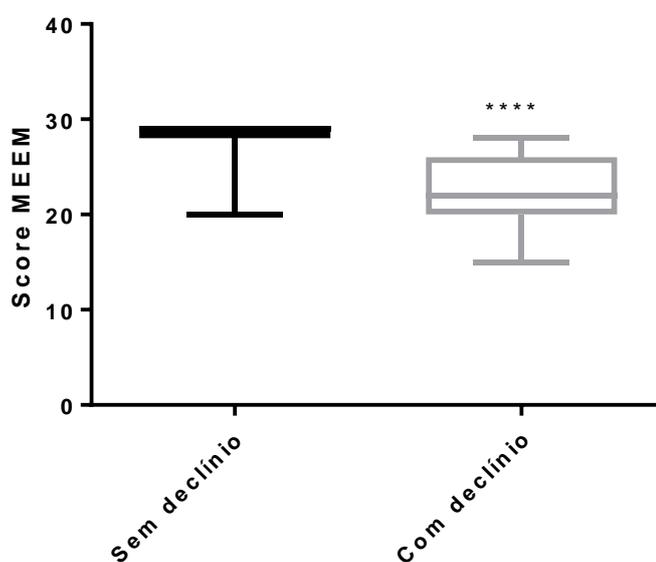
Tabela 3 - Perfil sociodemográfico e dialítico dos pacientes renais submetidos à HD.

VARIÁVEIS	CATEGORIAS	FREQUÊNCIA ABSOLUTA	FREQUÊNCIA RELATIVA
Sexo	Masculino	71	60,7%
	Feminino	46	39,3%
Etnia	Branca	36	30,8%
	Parda	54	46,1%
	Negra	27	23,1%
Faixa etária	20-39 Anos	20	17,1%
	40-59 Anos	53	35,3%
	>60 Anos	44	37,6%
Situação conjugal	Casado	70	59,8%
	Divorciado	5	4,3%
	Solteiro	36	30,7%
	Viúvo	6	5,2%
Escolaridade	Analfabeto	6	5,2%
	Fundamental	56	47,8%
	Médio	38	32,5%
	Superior	17	14,5%
Fonte pagadora	SUS	70	59,8%
	Convênio	47	34,2%
Tipo de acesso	FAV	86	73,5%
	CVC	31	26,5%
Tempo de tratamento em hemodiálise	< 1 Ano	21	18%
	1 a 5 Anos	62	53%
	5 a 10 Anos	25	21,3%
Hipertensos	Sim	62	53%
	Não	55	47%
Diabéticos	Sim	54	46,2%
	Não	63	53,8%

Fonte: Próprio autor, (2019).

Após a caracterização do perfil sociodemográfico e dialítico foram avaliados os scores da função cognitiva através do MEEM, sendo observado que 56,8% (n=67) dos pacientes apresentaram declínio cognitivo, nos quais verificou-se uma redução significativa ($p < 0,0001$ ****) dos scores de cognição, quando comparados aos pacientes com perfil cognitivo normal (Figura 7), com diferença de 7 pontos entre as medianas.

Figura 7 - Comparação entre os scores de cognição mensurados através do MEEM para os pacientes participantes do estudo. As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis dos pacientes sem (n=50) e com declínio cognitivo (n=67). Teste de Mann-Whitney (**** $p < 0,0001$).

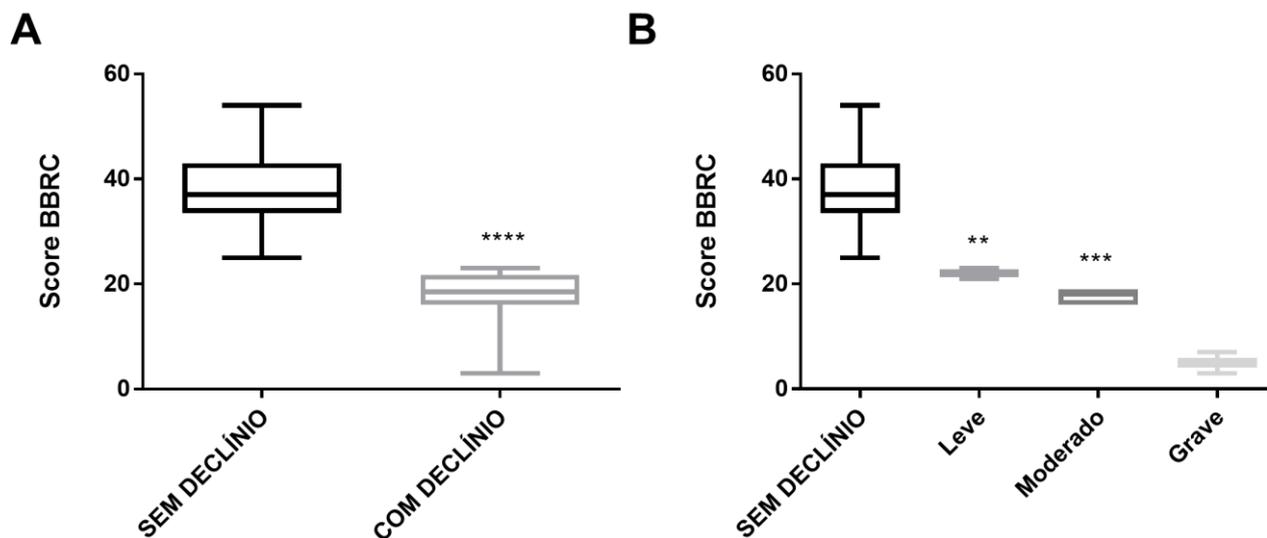


Fonte: Próprio autor, (2019).

Já através da utilização da BBRC, foi observado que 89,7% (n=105) dos indivíduos da amostra não apresentaram nenhuma alteração cognitiva. Entre os pacientes com declínio cognitivo 10,5% (n=12), foi verificada uma redução significativa ($p < 0,0001$ ****) dos scores da BBRC (Figura 8A), quando comparados com os pacientes sem declínio, com uma diferença de 20 pontos entre as medianas de cada grupo.

Além disso, considerando a gravidade do declínio mensurado (Figura 8B) a partir dos dados da BBRC, verificaram-se alterações leves, moderadas e graves em 33,4% (n=4), 50% (n=6) e 16,6% (n=2), respectivamente. Para cada um destes níveis de declínio foi observada uma razão significativa ($p < 0,0096$ ** ; $p < 0,0002$ *** ; $p < 0,0519$, respectivamente) quando comparados ao grupo de pacientes sem declínio cognitivo (Figura 8B), com uma diferença de 17, 21 e 34 pontos entre as medianas de cada nível.

Figura 8 – Comparação entre os scores de cognição mensurados através do BBRC para os pacientes participantes do estudo. **A)** As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis dos pacientes sem (n=105) e com declínio cognitivo (n=12). Teste de Mann-Whitney ($p < 0,0001$ ****). **B)** Comparação entre os scores de cognição mensurados através do BBRC para os pacientes participantes do estudo normais e estratificados pela gravidade do declínio. As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis dos pacientes sem declínio (n=105), com declínio leve (n=4), com declínio moderado (n=6), com declínio grave (n=2). Teste de Kruskal-Wallis seguido de pós teste de Dunn's ($p < 0,09$ ** ; $p < 0,01$ *** ; $p < 0,52$).

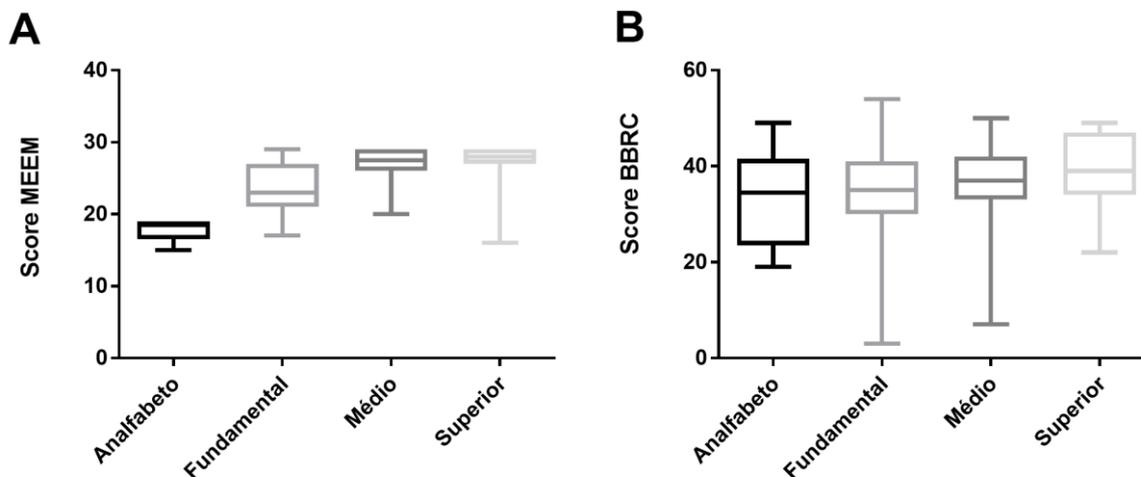


Fonte: Próprio autor, (2019).

Na figura 9 foram comparados o nível de escolaridade com os scores encontrados em ambos os testes cognitivos. Foi possível verificar que o nível de escolaridade apresenta forte influência para os resultados obtidos a partir do MEEM (Figura 9A), sendo verificadas diferenças significativas entre os scores dos pacientes classificados de acordo com seu respectivo nível de escolaridade.

Entretanto, este parâmetro não promoveu alterações significativas entre os scores de cognição obtidos pela Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo, como pode ser observado na figura 9B, no qual não foram observadas diferenças significativas entre os grupos de pacientes subdivididos por nível de escolaridade.

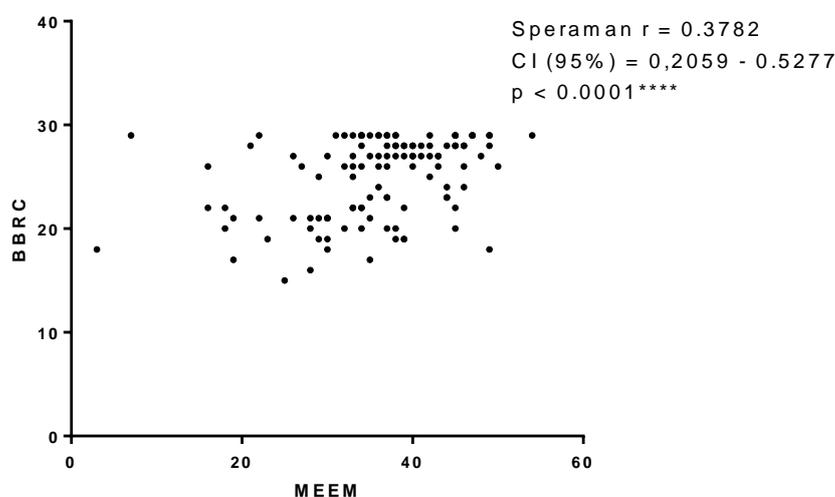
Figura 9 – Comparação entre os scores de cognição mensurados através do MEEM (A) ou BBRC (B) para os pacientes participantes estratificados pelo nível de escolaridade. As barras expressam a mediana e os intervalos interquartis os respectivos scores para os pacientes analfabetos (n=6), com nível fundamental (n=56), médio (n=38) e superior (n=17). Teste de Kruskal-Wallis seguido de pós teste de Dunn's (* p < 0,05; *** p < 0,001; **** p < 0,0001).



Fonte: Próprio autor, (2019).

Na Figura 10 está a representação gráfica da correlação existente entre os scores mensurados através do MEEM e BBRC para todos os indivíduos inseridos no estudo, na qual verificou-se uma associação positiva fraca ($p = 0,01$), porém estatisticamente significativa entre os dados ($p < 0,05$), quando ocorre aumento de uma consequentemente ocorre aumento da outra variável.

Figura 10 - Correlação entre MEEM e BBRC dos pacientes participantes do estudo.



Fonte: Próprio autor, (2019).

Já com relação aos domínios cognitivos investigados através da BBRC (Tabela 4), quando comparados entre os grupos com e sem declínio observa-se que houve alteração entre os domínios cognitivos memória imediata, aprendizado, memória tardia e reconhecimento, apresentando uma redução significativa dos scores quando comparados com os pacientes sem declínio. Posteriormente, foram mensurados marcadores redox e realizada comparação entre os grupos de pacientes classificados com e sem declínio cognitivo (Tabela 5), foi verificado alteração significativa do indicador TBARS ($p = 0,0425^*$) nos pacientes com declínio cognitivo quando comparados com os sem alterações cognitivas.

Tabela 4 - Comparação entre os escores dos domínios cognitivos dos pacientes avaliados pelo BBRC.

Domínios cognitivos	Grupo (Média ± DP)		P-valor
	Com Declínio Cognitivo	Sem Declínio Cognitivo	
Memória Imediata	4,16 ± 2,69	5,93 ± 3,21	<0,0001****
Aprendizado	3,50 ± 3,28	7,43 ± 1,98	<0,0001****
Memória Tardia	2,75 ± 3,13	6,80 ± 2,21	<0,0001****
Reconhecimento	3,91 ± 3,17	9,20 ± 1,76	<0,0001****
Linguagem	4,16 ± 4,40	12,23 ± 5,56	<0,2715

Teste de Mann-Whitney U *. P-valor significativo ao nível de 5%. **Fonte:** Próprio autor, (2019).

Tabela 5 - Comparação entre os marcadores redox dos pacientes com e sem declínio segundo a BBRC

Variável	Média ± DP	Grupo (Média ± DP)		P-valor
		Com Declínio Cognitivo	Sem Declínio Cognitivo	
SH Total (plasma)	15,9 ± 8,2 (nmol SH/mg de proteína)	13,9 ± 6,9	16,1 ± 8,3	0,3580
GSH (plasma)	2,0 ± 2,0 (nmol SH/mg de proteína)	1,74 ± 0,93	2,0 ± 2,13	0,7746
TBARS (plasma)	28,6 ± 21,8 (pmol TBARS/mg de proteína)	43,0 ± 27,81	26,9 ± 20,56	0,0425*
CAT (eritrócitos)	164,7 ± 64,6 (U CAT/mg de proteína)	205,9 ± 59,21	171,12 ± 64,53	0,9010
SOD	30,8 ± 11,7 (U SOD/mg de proteína)	33,21 ± 10,40	30,56 ± 11,86	0,6216
SH Total (eritrócitos)	33,27 ± 11,2 (nmol SH/mg de proteína)	33,34 ± 9,68	33,26 ± 12,46	0,6684
GSH (eritrócitos)	2,85 ± 2,0 (nmol SH/mg de proteína)	3,10 ± 3,52	2,82 ± 1,83	0,4198

Teste de Mann Whitney. * P-valor significativo ao nível de 5%. **Fonte:** Próprio autor, (2019).

Na Tabela 6 são expostas as correlações existentes entre as variáveis MEEM ou BBRC com cada um dos marcadores redox. Observa-se a existência significativa na correlação entre BBRC e o TBARS (plasma) ($p < 0,05$), com coeficiente ($r = -0,2561$).

Tabela 6 - Correlação entre os scores do MEEM ou BBRC com os parâmetros redox avaliados.

Variáveis		MEEM	BBRC
SH total (plasma)	R	0,13	0,06635
	P-valor	0,1665	0,4772
GSH (plasma)	R	0,05379	-0,0001689
	P-valor	0,5646	0,9986
TBARS (plasma)	R	-0,04639	-0,2561
	P-valor	0,6194	0,005*
CAT (eritrócitos)	R	-0,08383	-0,001508
	P-valor	0,3689	0,8718
SOD (eritrócitos)	R	0,02367	0,05619
	P-valor	0,800	0,5473
SH Total (eritrócitos)	R	0,08165	0,1115
	P-valor	0,3815	0,2314
GSH (eritrócitos)	R	0,1391	-0,0001689
	P-valor	0,1349	0,9986

Teste de correlação de Spearman r. * P-valor significativo ao nível de 5%.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Na Tabela 7 são apresentadas as correlações existentes entre os domínios cognitivos da BBRC e os marcadores redox. Como pode ser observado foram detectados quatro correlações significativas ($p < 0,05$). O TBARS (plasma) apresentou correlação negativa para os domínios cognitivos aprendizado e reconhecimento com $r = -0,2584$ e $r = -0,2225$, respectivamente. Já a SOD (eritrócitos) correlacionou-se positivamente com os domínios cognitivos memória imediata e aprendizado, com $r = 0,049$ e $r = 0,0159$, respectivamente, entretanto correlações fracas.

Tabela 7 - Correlação entre os domínios cognitivos da BBRC e cada parâmetro redox.

Variáveis		Memória Imediata	Aprendizado	Memória Tardia	Reconhecimento	Linguagem
SH total (plasma)	r	-0,01211	-0,01555	0,008483	-0,04452	-0,005528
	P-valor	0,8969	0,8678	0,9277	0,6336	0,9528
GSH (plasma)	r	0,0461	0,01556	-,009572	-0,05146	0,1256
	P-valor	0,6216	0,8678	0,9184	0,5816	0,1773
TBARS (plasma)	r	0,07925	-0,2584	-0,1223	-0,2225	-0,1415
	P-valor	0,3957	0,0049*	0,1888	0,0159*	0,1281
CAT (eritrócitos)	r	0,09142	-0,01142	0,04417	0,001476	0,05559
	P-valor	0,3270	0,9027	0,6363	0,8745	0,5517
SOD (eritrócitos)	r	0,1818	0,2021	0,0798	0,04273	-0,08579
	P-valor	0,0497*	0,0288*	0,3924	0,6474	0,3577
SH Total (eritrócitos)	r	0,1096	0,1383	0,1345	0,003812	0,04023
	P-valor	0,2396	0,1370	0,1481	0,9675	0,6667
GSH (eritrócitos)	r	0,07481	0,03243	0,009998	0,08267	0,03636
	P-valor	0,4228	0,7285	0,9148	0,3756	0,6972

Teste de correlação de Spearman r. * P-valor significativo ao nível de 5%.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Na tabela 8 foram avaliados os marcadores hematológicos nos grupos com e sem declínio, descritos por média \pm desvio padrão com seus respectivos riscos relativos, sendo verificadas associações entre os marcadores ferro sérico ($p < 0,0001^{****}$) e saturação de transferrina ($p < 0,0045^{**}$).

Tabela 8 - Avaliação dos parâmetros ligados ao íon ferro nos pacientes com e sem declínio avaliados pelo BBRC.

Parâmetros	Média ± DP	Presença de alteração nos valores	Sem declínio n (%) Média ± DP	Com declínio n (%) Média ± DP	RR	IC (95%)	P-valor
Hemoglobina	34,3 ± 7,0	Não	33 (94,3%) 11,8 ± 0,5	2 (5,7%) 13,5 ± 0,4	1,076	0,954 – 1,207	0,2817
		Sim	71 (87,6%) 10,6 ± 2,6	10 (12,4%) 10,0 ± 2,0			
Hematócrito	10,9 ± 2,2	Não	44 (91,6%) 40,2 ± 3,9	4 (8,4%) 39,0 ± 2,7	1,037	0,919 – 1,17	0,5674
		Sim	61 (88,4%) 30,2 ± 5,9	8 (11,6%) 29,0 ± 3,6			
Ferro Sérico	60,3 ± 23,6	Não	71 (98,6%) 73,4 ± 18,6	1 (1,4%) 92	1,305	1,103 – 1,545	< 0,0001****
		Sim	34 (75,5%) 36,4 ± 9,5	11 (24,5%) 46,9 ± 15,6			
Ferritina	612,5 ± 554,3	Não	29 (87,8%) 380,5 ± 282,4	4 (12,2%) 268,8 ± 30,9	0,9713	0,8406 – 1,122	0,6769
		Sim	76 (90,5%) 722,4 ± 624,4	8 (9,5%) 661,3 ± 413,7			
Saturação de transferrina	30,3 ± 23,0	Não	61 (83,5%) 29,2 ± 5,7	12 (16,5%) 24,7 ± 11,8	0,8356	0,7548 – 0,9251	0,0045**
		Sim	44 (100%) 33,1 ± 36,5	0			

Teste de Qui-quadrado de igualdade; RR = Risco relativo; IC = Intervalo de confiança.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Já tabela 9 são apresentadas as correlações existentes entre os domínios cognitivos da BBRC e os marcadores hematológicos e bioquímicos. Como pode ser observado houve uma correlação positiva significativa ($p < 0,05$) entre o domínio aprendido e a ferritina ($r = 0,187$). Através dos resultados expostos na tabela 10 verificou-se uma correlação negativa significativa ($p < 0,0001^*$) entre a idade dos pacientes submetidos à hemodiálise e os scores da BBRC. Além disso, os níveis do TBARS apresentaram correlação positiva significativa ($p = 0,0044^*$) com o tempo de tratamento hemodialítico.

Tabela 9 - Correlação entre os domínios cognitivos da BBRC e os marcadores relacionados ao íon ferro.

Variáveis		Memória Imediata	Aprendizado	Memória Tardia	Reconhecimento	Linguagem
Hemoglobina	R	0,01161	0,036	-0,04413	0,05213	0,07062
	P-valor	0,9011	0,700	0,6366	0,5767	0,4493
Hematócrito	R	-0,03159	0,03314	-0,06225	0,04572	0,07536
	P-valor	0,7353	0,7228	0,5040	0,6245	0,4306
Ferro sérico	R	-0,05711	-0,01691	-0,04111	0,132	0,07211
	P-valor	0,5408	0,8564	0,6598	0,1558	0,4398
Ferritina	R	0,05023	0,187	0,08569	0,08765	-0,1121
	P-valor	0,5907	0,0435*	0,3583	0,3474	0,2286
Saturação de Transferrina	R	0,03218	0,09631	0,03239	0,08453	0,0417
	P-valor	0,7306	0,3016	0,7288	0,3648	0,6553

Teste de correlação de Spearman r. *A correlação é significativa no nível 0,05.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Tabela 10 - Correlação entre o tempo de hemodiálise ou idade com os scores cognitivos (MEEM, BBRC) ou parâmetros redox.

Variáveis		Idade	Tempo de Diálise
MEEM	R	-0,1522	-0,08921
	P-valor	0,1014	0,3388
BBRC	R	-0,4061	-0,1004
	P-valor	<0,0001*	0,2816
SH total (plasma)	R	-0,1689	-0,01842
	P-valor	0,0688	0,8437
GSH (plasma)	R	0,1535	-0,1634
	P-valor	0,0986	0,0783
TBARS (plasma)	R	0,05382	0,2618
	P-valor	0,5775	0,0044*
CAT (eritrócitos)	R	-0,06426	0,1125
	P-valor	0,4912	0,2274
SOD (eritrócitos)	R	0,01208	0,1452
	P-valor	0,8971	0,1183
SH Total (eritrócitos)	R	-0,06169	-0,116
	P-valor	0,5088	0,2130
GSH (eritrócitos)	R	0,01196	-0,07471
	P-valor	0,8981	0,4234

Teste de correlação de Spearman r. *A correlação é significativa no nível 0,05.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Além disso, verificou-se que os domínios cognitivos associados apresentaram correlação negativa significativa com a idade, sem, no entanto, demonstrar correlação com o tempo de tratamento (tabela 11). A Tabela 12, verifica a independência da BBRC e os parâmetros REDOX em função do sexo, e como pode-se observar nenhuma variável foi significativa ($p > 0,05$), implicando dizer que os pacientes de ambos os grupos (homem ou mulher) são semelhantes ao nível de 5% de significância, ou seja, ambos os sexos se comportam de forma semelhante em relação a BBRC e aos marcadores redox exceto no âmbito do GSH (eritrócitos) que apresentou uma relação positiva com os indivíduos do sexo masculino. Já no MEEM relacionando ao sexo houve significância quando relacionando ao sexo masculino apresentando uma $p < 0,04$.

Tabela 11 – Correlação dos domínios cognitivos entre idade e tempo de hemodiálise.

Variáveis		Idade	Tempo de Diálise
Memória Imediata	R	-0,2787	-0,05325
	P-valor	0,0023**	0,5686
Memória Tardia	R	-0,3299	0,02368
	P-valor	0,0003***	0,7999
Aprendizado	R	-0,302	-0,06976
	P-valor	0,0009***	0,4548
Reconhecimento	r	-0,2406	0,01102
	P-valor	0,0090***	0,9061
Linguagem	r	-0,2194	0,01975
	P-valor	0,0175*	0,8326

Teste de correlação de Spearman r. *A correlação é significativa no nível 0,05.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Tabela 12 - Comparação entre os desfechos avaliados (BBRC, MEEM e Parâmetros Redox) entre os sexos.

Variável	Grupo (Média ± Desvio)		P-valor
	Feminino	Masculino	
MEEM	24,39 ± 3,6	25,3 ± 3,9	0,04*
BBRC	36,0 ± 10,7	35,6 ± 7,6	0,4465
SH Total (plasma)	17,6 ± 9,7	14,8 ± 6,9	0,0945
GSH (plasma)	1,9 ± 1,8	2,0 ± 2,2	0,9945
TBARS (plasma)	32,1 ± 25,6	26,3 ± 18,8	0,3756
CAT (eritrócitos)	182,5 ± 58,3	169,6 ± 68,4	0,2087
SOD (eritrócitos)	29,5 ± 10,8	31,7 ± 12,3	0,2242
SH Total (eritrócitos)	31,7 ± 10,1	34,3 ± 13,4	0,3817
GSH (eritrócitos)	2,5 ± 1,3	3,1 ± 2,4	<0,0001****

Teste de Mann Whitney.

Fonte: Próprio autor, (2019).

De acordo com os resultados expostos na tabela 13 foi possível observar que os pacientes de etnia negra apresentaram menores níveis de SH total (plasma) em comparação com os pacientes brancos e pardos.

Tabela 13 - Comparação das variáveis cognitivas (MEEM, BBRC) com os parâmetros redox entre os grupos étnicos dos indivíduos incluídos no estudo.

Variável	Grupo (Média ± Desvio)			P-valor
	Branco	Pardo	Negra	
MEEM	25,1 ± 3,9	25,0 ± 3,9	24,5 ± 3,6	0,6170
BRC	32,9 ± 10,9	36,9 ± 8,3	37,1 ± 3,5	0,2802
SH total (plasma)	16,8 ± 10,3	17,5 ± 6,7	11,5 ± 6,2	0,0010**
GSH (plasma)	2,2 ± 1,8	1,9 ± 2,4	1,7 ± 1,5	0,3386
TBARS (plasma)	28,9 ± 25,7	27,6 ± 2,0	30,1 ± 20,3	0,7508
CAT (eritrócitos)	176,4 ± 59,6	171,6 ± 72,4	178,6 ± 56,4	0,9130
SOD (eritrócitos)	32,5 ± 11,4	29,7 ± 11,8	30,7 ± 12,0	0,6000
SH Total (eritrócitos)	33,9 ± 11,4	33,2 ± 13,0	32,5 ± 11,7	0,8148
GSH (eritrócitos)	2,8 ± 2,2	2,9 ± 2,2	2,6 ± 1,5	0,9118

Teste de Kruskal-Wallis com pós teste de Dunn's. *A correlação é significativa no nível 0,05.

Fonte: Próprio autor, (2019).

Na tabela 14 estão apresentadas as correlações existentes entre a BBRC, MEEM e os parâmetros redox com marcadores hematológicos e bioquímicos. Verificou-se correlação significativa ($p < 0,05$) entre a ferritina e a BBRC ($r = -0,2008$), e entre a hemoglobina e o SH Total (plasma) ($r = 0,1871$). Já a variável creatinina apresentou uma correlação negativa significativa com os parâmetros GSH (plasma) ($r = 0,26551$), SH total (eritrócitos) ($r = -0,2078$) e GSH (eritrócitos) ($r = -0,268$). Além disso, a albumina apresentou correlação positiva significativa com SH total (plasma) ($r = 0,2383$)

Tabela 14 - Correlação entre as variáveis cognitivas (MEEM, BBRC) ou parâmetros redox e as demais variáveis clínicas dos pacientes.

Variáveis		Ferritina	Hematocrito	Hemoglobina	Ferro Sérico	Saturação de Transferrina	Albumina	Alumínio	Creatinina
MEEM	r	-0,06375	0,0487	0,0573	0,00887	-00,147	-0,02662	0,005753	-0,0397
	P-valor	0,4945	0,6021	0,5395	0,9244	0,8744	0,7758	0,9509	0,6709
BBRC	r	-0,2008	-0,09439	-0,07666	0,04869	0,1071	0,06267	0,004139	0,0219
	P-valor	0,00300*	0,3114	0,4114	0,6022	0,2504	0,5020	0,6577	0,8147
SH Total (plasma)	r	0,04721	0,176	0,1871	-0,07566	-0,0006541	0,2383	-0,1503	-0,0601
	P-valor	0,6133	0,0577	0,0433*	0,4175	0,9944	0,0097*	0,1057	0,5198
GSH (plasma)	r	-0,171	-0,0005738	0,03361	0,03464	-0,0118	-0,1349	0,1185	-0,2551
	P-valor	0,0652	0,9951	0,7191	0,7108	0,8996	0,1471	0,2031	0,0055*
TBARS (plasma)	r	-0,06086	0,1063	0,07465	0,0197	-0,08805	0,05359	0,01949	0,1425
	P-valor	0,4542	0,2539	0,4238	0,8330	0,3452	0,5660	0,8347	0,1253
CAT (eritrócitos)	r	0,05185	0,07505	0,07091	0,08561	0,001125	-0,04457	0,009255	0,1344
	P-valor	0,5788	0,4213	0,4474	0,3588	0,9904	0,6332	0,9211	0,1484
SOD (eritrócitos)	r	0,1137	0,1009	0,9977	0,01103	0,04783	0,1668	0,04203	0,00931
	P-valor	0,2222	0,2792	0,3304	0,9061	0,6086	0,0723	0,6528	0,9206
SH Total (eritrócitos)	r	0,1618	-0,1634	-0,131	-0,07365	-0,0585	0,005606	-0,01497	-0,2078
	P-valor	0,0814	0,0783	0,1593	0,4300	0,5310	0,5483	0,8727	0,0246*
GSH (eritrócitos)	r	0,03577	0,04261	0,03514	0,09587	0,05196	-0,004568	-0,1127	-0,268
	P-valor	0,7018	0,6483	0,7068	0,3038	0,5780	0,9610	0,2264	0,0035*

Teste de correlação de Spearman r. *A correlação é significativa no nível 5%.

Fonte: Próprio autor, (2019).

6 DISCUSSÃO

A DRC é considerada uma pandemia em constante crescimento e junto a sua fisiopatologia agrega-se as alterações em inúmeros sistemas, dentre eles destaca-se os distúrbios cognitivos. Logo, a identificação das alterações de marcadores do status redox, hematológicos e bioquímicos presentes nas alterações cognitivas contribuem para o diagnóstico precoce do declínio cognitivo.

Neste estudo, a amostra de pacientes foi composta predominantemente por homens, adultos e casados, assim como observado por Ferreira e Silva Filho (2011), Halle et al. (2015), Oliveira, Formiga e Alexandre (2014). De fato, os indivíduos do sexo masculino apresentam maior risco para a DRC, devido à sua baixa preocupação e cuidados com a saúde. Além disso, outros fatores de risco podem levar ao aumento na incidência dessa doença como dislipdemia e tabagismos (CHAIBEN et al., 2019), as quais influenciam negativamente também em vários domínios cognitivos no sexo masculino (JÚNIOR et al., 2014). Interessantemente, com relação ao nível de escolaridade, a taxa de analfabetismo foi menor quando comparado com os estudos publicados por Cavanaugh et al., (2010), Ferreira e Silva Filho, (2011). Porém, percebe-se que os analfabetos ainda representam uma parcela elevada entre esta população. Vale ressaltar que o perfil sociodemográfico apresentado pelos pacientes incluídos no estudo estão de acordo com os dados do censo brasileiro de diálise da SBN (2019), sendo, portanto, características desta população no contexto nacional.

Após caracterização do perfil sociodemográfico verificou-se que o SUS permanece como o principal responsável pelo financiamento desta terapia. De fato, no Brasil, o custeio dos procedimentos de acesso, tratamento e internações relacionadas à TRS é financiado pelo SUS (ALCALDE; KIRSZTAJN, 2018b; SBN, 2019). Este achado pode estar relacionado ao baixo poder aquisitivo e de escolaridade destes pacientes, o que contribui para o diagnóstico tardio e agravamento do estado clínico (MENEZES et al., 2015a). No entanto, uma parcela considerável dos pacientes apresentou financiamento dos seus procedimentos por planos de saúde. Ressalta-se que esta é uma característica da unidade de TRS na qual foi realizado o estudo, visto que esta apresenta taxa de conveniados superior às demais unidades do município de Aracaju-SE, segundo dados da ARCRESE (dados não publicados).

Com relação ao tempo de tratamento hemodialítico, apesar da TRS aumentar a sobrevida ela pode induzir alterações dos marcadores hematológicos (KHADER ALGHYTHAN; ALSAEED, 2012) e dano oxidativo (LIAKOPOULOS et al., 2017). Sendo

assim, a alta mortalidade dos pacientes é proveniente da própria doença e de outras comorbidades associadas, como diabetes e hipertensão (ROBINSON et al., 2014; SAMEIRO-FARIA et al., 2013), doenças estas que apresentaram elevada prevalência entre os participantes deste estudo. Além disso, observou-se a predominância de pacientes com 1 a 5 anos de TRS, possivelmente devido à elevada mortalidade relacionada à DRC e aos agravos a ela associados. De fato, a crescente incidência no Brasil (SBN, 2019) e em diversas partes do mundo estão associadas à elevada taxa de mortalidade de 25.986 óbitos (SBN, 2019), o que contribui para o maior número de casos em fase inicial do tratamento assim como descrito por Hill et al., (2016).

Durante a realização da HD, faz-se necessário um acesso vascular que interligue a máquina de diálise ao sistema sanguíneo do paciente, com destaque CVC e a FAV. Este último corresponde a um tipo de acesso definitivo e preconizado segundo as normas da Sociedade Brasileira de Nefrologia SBN (2019) e pelo Ministério da Saúde (2018), em virtude dos inúmeros benefícios e menor taxa de complicações conforme descrito por Santoro et al. (2014). Nos pacientes participantes deste estudo observou-se a predominância da FAV, o que se justifica pela política de confecção e preservação de acesso presente na unidade.

Adicionalmente, após a descrição do perfil sociodemográfico e dialítico dos pacientes renais submetidos a HD, foi aplicado os testes para identificar a presença do declínio cognitivo. Através da utilização do MEEM verificou-se que mais da metade dos pacientes apresentavam declínio cognitivo corroborando com o estudo de Nasser et al. (2012), o qual demonstrou uma relação negativa, entre a função renal através do cálculo da TFG e a piora dos scores cognitivos.

O MEEM é o teste de rastreio cognitivo mais difundido em todo o mundo, sendo empregado para avaliar as funções cognitivas e estados de demência (MELO; BARBOSA, 2015). Porém, não é recomendado o uso isolado desta ferramenta, uma vez que indivíduos com baixa escolaridade tendem a apresentar pior desempenho, além das alterações observadas para grupos de diferentes características culturais (BERTOLUCCI et al., 1994, 2001; BRUCKI et al., 2003). Destaca-se também na comparação entre os sexos e o MEEM onde observou-se que as mulheres apresentaram menor score cognitivo quando comparado ao sexo masculino, fato este ainda bastante controverso pois não há consenso definido sobre essa variabilidade (LOURENÇO; VERAS, 2006).

Deste modo, para complementar a avaliação cognitiva foi utilizada a BBRC, a qual apresenta maior robustez quanto à aplicabilidade, identificação e intensidade dessas alterações, uma vez que permite a classificação por gravidade, além de possibilitar a análise dos diferentes

domínios cognitivos possivelmente afetados (CARAMELLI; NITRINI, 2000; NITRINI et al., 1994, 2007). Deste modo, através da BBRC também foi possível identificar alterações cognitivas entre os participantes do estudo, sobretudo para os domínios memória imediata, memória tardia, aprendizado e reconhecimento quando comparado ao grupo sem alteração.

Entretanto, foi observado uma discrepância na identificação de pacientes com declínio cognitivo entre o MEEM e a BBRC, a qual pode ser explicada pela influência do nível de escolaridade dos participantes. De fato, existe uma vasta discussão na literatura acerca da influência da escolaridade e os resultados obtidos a partir do MEEM, fato que limita a aplicabilidade destes resultados (CHIN et al., 2012; CRUM et al., 1993; MELO; BARBOSA, 2015; TOMBAUGH; MCINTYRE, 1992). Porém, mesmo com esta limitação, esse instrumento continua sendo amplamente utilizado em todo o mundo (AREVALO-RODRIGUEZ et al., 2015; MELO; BARBOSA, 2015). Entretanto, o MEEM não apresenta uma adequada acurácia na avaliação da memória executiva, exigindo conhecimento prévio relacionado com a retenção de informações, facilitadas pelo grau de instrução (CAO et al., 2012; MALMSTROM et al., 2015; MORLEY, 2017).

Apesar da divergência no quantitativo de pacientes com alterações cognitivas observou-se uma correlação positiva significativa entre os scores do MEEM e da BBRC, assim como observado em estudo anteriormente publicado (MOTA et al., 2008). Estes achados reforçam que, independentemente do método de avaliação, a DRC pode constituir um fator de risco para o desenvolvimento de alterações cognitivas (BUGNICOURT et al., 2013; MATTA et al., 2014).

A partir da identificação do perfil dos indivíduos que apresentaram comprometimento cognitivo foi avaliado o status redox dos pacientes, sendo verificado que a peroxidação lipídica estimada através da dosagem TBARS, aumenta com o tempo de TRS independente da idade o que só confirma que apesar da eficiência dialítica, a HD pode trazer consequências inerentes a própria terapia como o aumento da produção de ERs (AYAR et al., 2018; BUCHARLES et al., 2010; POULIANITI et al., 2016).

Além disso, verificou-se que o declínio da função renal, estimado pelos níveis plasmáticos de creatinina, pode contribuir para o declínio das defesas antioxidantes, como a diminuição do GSH como demonstrado por Modaresi, Nafar e Sahraei (2015). Além disso, foi possível verificar que o aumento da atividade do SOD pode contribuir para o aprimoramento das funções cognitivas associadas ao aprendizado. Esta enzima tem a importante função de dismutar o $O_2^{\bullet-}$, radical altamente reativo e nocivo para o organismo que é neutralizado por

essa enzima. (JOSHEE et al., 2017; LING; KUO, 2018). O impacto desta molécula sobre o tecido neural tem sido reportado por alguns estudos, indicando seu elevado poder destrutivo sobre o sistema nervoso através de vias moleculares indutoras da morte celular (GUPTA; SAHNI, 2012; TUCKER; SCANLAN; DALBO, 2015).

Em contrapartida, os scores da BBRC pioram com o avançar da idade. De fato, durante o envelhecimento ocorre a redução na atividade neuronal (AQUILANO; BALDELLI; CIRIOLO, 2014), além do declínio das defesas antioxidantes, aumentando a suscetibilidade para a ocorrência do desequilíbrio redox nos neurônios e o desenvolvimento de doenças neurodegenerativas (PERRY; CASH; SMITH, 2002; BERNHARDI; EUGENÍN, 2012). Neste aspecto, a idade é o fator de risco mais expressivo para a demência na população geral, como demonstrado por Kurella et al. (2006).

Na avaliação dos marcadores do status redox verificou-se que o SH total apresenta relação positiva com a albumina, importante marcador nutricional e proteína transportadora relacionada aos níveis de oxidação plasmática, outra importante função no combate ao RLs na presença do grupo tiol (KAWAI et al., 2018; KDIGO, 2013b; TAVERNA et al., 2013). Apesar dos pacientes em estudo não apresentarem sinais de desnutrição e nem necessidade de suplementação protéica, observa-se a presença de alterações no balanço redox confirmadas pela redução do SH total no grupo com declínio quando comparados ao grupo com função cognitiva normal.

Ainda com relação ao SH total plasmático foi possível observar que seus níveis apresentaram relação positiva com a hemoglobina (PIZZINO et al., 2017; RIFKIND; MOHANTY; NAGABABU, 2015). De fato, o aumento do grupo tiol reflete um meio redutor o que pode ter contribuído para o melhor controle das reações do estresse oxidativo e consequentemente melhores scores cognitivos em contrapartida os indivíduos com alteração cognitiva apresentaram SH total plasmático reduzidos quando comparados ao grupo sem declínio o que reflete na queda das taxas de hemoglobina tanto pela hemólise como também pelo déficit na eritropoiese, fato este comprovado pelo déficit nos valores de hemoglobina de 83,3% destes pacientes com declínio cognitivo

Como também o SH total no plasma e nos eritrócitos, além do GSH nos eritrócitos apresentaram uma relação negativa com a creatinina. A creatinina é um dos principais marcadores da função renal, ou seja, com a piora da função, a creatinina tende a aumentar como sinal da degradação renal (KDIGO, 2013b). Portanto pacientes que apresentam alterações com

maior dano oxidativo celular consequentemente apresentam maior declínio cognitivo por acarretar a perda de proteínas tão importantes.

Já nos parâmetros bioquímicos relacionados ao íon ferro destaca-se a atividade da ferritina, proteína essencial no armazenamento do ferro para o adequado funcionamento do organismo (WANG; PANTOPOULOS, 2011). No estudo em questão houve a presença de correlação negativa desse marcador com os scores da BRRC. Acredita-se que os valores alterados dessa proteína contribuam para alterações cognitivas visto que 66,7% dos pacientes que foram identificados com declínio apresentaram valores fora da referência o que favorece as desordens metabólicas.

Já no âmbito cerebral, a descompensação das taxas de ferro sanguíneo estão presentes nas alterações neurodegenerativas, quando há um excesso ou desregulação na homeostase do ferro em áreas cerebrais acarretam alterações no seu funcionamento, pois o cérebro necessita de taxas adequadas deste íon para seu desenvolvimento normal (HALLIWELL, 2001; WANG; PANTOPOULOS, 2011). Para tanto é necessário o controle das taxas de ferritina para o armazenamento do ferro extra celular como também adequada suplementação que refletirá no suporte cerebral e consequentemente no ganho cognitivo.

Os resultados apresentados sugerem que vários fatores de risco podem contribuir para o desequilíbrio redox e declínio cognitivo da população estudada. Como consequência, diversos problemas podem agravar ainda mais a condição clínica e social destes pacientes, uma vez que o declínio progressivo das funções cognitivas fomenta maiores cuidados no tratamento e na assistência a estes pacientes. Por esta razão, as alterações cognitivas vêm apresentando grande relevância nos indivíduos com DRC apesar de ainda pouco discutida nas unidades de TRS, não só pelo aumento de sua incidência, como também pelo comprometimento da qualidade de vida, interferindo diretamente no poder de decisão e independência do indivíduo. (Berger et al., 2016).

7 CONCLUSÃO

O presente estudo possibilitou conhecer o perfil dos pacientes em tratamento hemodialítico de uma instituição de TRS, residentes na cidade de Aracaju, SE e seus scores cognitivos como também os valores dos parâmetros redox, hematológicos e bioquímicos desta amostra. Grande parte dos pacientes apresentam declínio cognitivo, com impacto sobre habilidades como aprendizado e reconhecimento. Além disso, diversos fatores contribuem para a redução das funções cognitivas nestes pacientes, com destaque para o tempo de dialise e a lipoperoxidação. Em contrapartida há uma relação benéfica entre a atividade da SOD e os domínios aprendizado e memória imediata, a qual poderia contribuir no retardo das alterações cognitivas advindas da DRC. Além do controle de biomarcadores hematológicos como a hemoglobina e bioquímicos relacionados ao ferro onde pacientes com alterações apresentaram maiores riscos cognitivos. Sendo assim é importante ressaltar a importância do controle adequado desses níveis para melhor suporte nestes pacientes.

8 PESPECTIVAS

Contribuir com pesquisas futuras para o melhor entendimento dos mecanismos pelos quais esses marcadores induzem ao declínio das funções cognitivas, na perspectiva de que sejam identificadas biomarcadores que possam contribuir para a identificação precoce deste agravo.

RESUMO PARA A SOCIEDADE

A doença nos rins pode ocorrer principalmente pelo diabetes e hipertensão, essa doença faz com que os rins não limpem a sujeira produzida pelo corpo, as quais afetam o funcionamento de vários órgãos, sendo necessário iniciar um tratamento que faça a função do rim artificialmente chamado hemodiálise. Na doença dos rins ocorrem diversos fatores que ajudam no desenvolvimento de alterações na memória podendo estar associadas com alterações no sangue e ao desequilíbrio no controle de mecanismos que controlam a produção de substâncias que danificam as células do corpo quando produzidas exageradamente e não ocorre o adequado combate podendo ser dividido em antioxidante enzimático produzido pelo organismo ou não enzimático absorvido pela alimentação. Deste modo, este trabalho objetivou avaliar o impacto das alterações do declínio cognitivo em pacientes com problema renal e as alterações no sangue pacientes com DRC submetidos à hemodiálise. Dos 117 pacientes participantes a maioria das pessoas eram do sexo masculino com idade entre 40-59 anos, pardos, casados e com nível fundamental completo. O SUS foi a principal responsável por pagar esse tratamento. Após a aplicação de um teste para avaliar a memória chamado Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo foi possível identificar alterações na memória em 12 pacientes, nos níveis leves (6), moderados (4) e grave (2). Além disso, observou-se que a memória diminui naturalmente com a idade porém quando o paciente realiza a hemodiálise essa alteração na memória tende a piorar independente da idade. Observou-se também que ocorre uma alteração no sangue que identificaram que a hemodiálise danifica a membrana que cobre as células que são formadas por gordura. Já com relação as defesas do organismo na tentativa de combater essa produção dessas substâncias que danificam as células, houve um benefício confirmado entre uma enzima chamada SOD o melhor resposta ao questionário da memória. Por fim, foram observadas alterações no teste de memória e níveis alterados no controle do ferro. Deste modo, os resultados obtidos indicam que os pacientes que tem problemas nos rins e que necessitam fazer hemodiálise apresentam alterações na memória que podem estar relacionadas com as substâncias que danificam as células e níveis do ferro inerentes a fisiopatologia, o qual parece agravar-se com a piora da doença e o tempo de tratamento. Assim, a piora da memória podem contribuir para a redução da qualidade de vida dos pacientes, bem como para o aumento da necessidade de suporte para o cuidado e manejo dos portadores de DRC.

REFERÊNCIAS

- ABTO. **Dimensionamento dos Transplantes no Brasil e em cada estado (2010-2017)**., 2017.
- AEBI, H. Catalase in vitro. In: **Methods in Enzymology**. Oxygen Radicals in Biological Systems. Academic Press, v. 105p. 121–126, 1984.
- ALCALDE, P. R.; KIRSZTAJN, G. M. Expenses of the Brazilian Public Healthcare System with chronic kidney disease. **Brazilian Journal of Nephrology**, 2018.
- ANDREAZZA, A. C. et al. DNA damage in bipolar disorder. **Psychiatry Research**, v. 153, n. 1, p. 27–32, 2007.
- AQUILANO, K.; BALDELLI, S.; CIRIOLO, M. R. Glutathione: new roles in redox signaling for an old antioxidant. **Frontiers in Pharmacology**, v. 5, 2014.
- ARAÚJO, A. DA S. et al. Guidelines on the treatment of anemia of chronic renal failure using recombinant human erythropoietin: Associação Brasileira de Hematologia, Hemoterapia e Terapia Celular Guidelines Project. **Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia**, v. 36, p. 450–453, 2014.
- AREVALO-RODRIGUEZ, I. et al. Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). **Cochrane Database of Systematic Reviews**, n. 3, 2015.
- ASSEM, M. et al. The Impact of Uremic Toxins on Cerebrovascular and Cognitive Disorders. **Toxins**, v. 10, n. 7, p. 303, 2018.
- AYAR, G. et al. Effects of Hemodialysis on Thiol-Disulphide Homeostasis in Critically Ill Pediatric Patients with Acute Kidney Injury. **BioMed Research International**, vol. 2018, Article ID 1898671, 6 pages, 2018.
- BABITT, J. L.; LIN, H. Y. Mechanisms of Anemia in CKD. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 23, n. 10, p. 1631–1634, 2012.
- BAKER, R. J. et al. Renal association clinical practice guideline in post-operative care in the kidney transplant recipient. **BMC Nephrology**, v. 18, 2017.
- BARBOSA, K. B. F. et al. Oxidative stress: concept, implications and modulating factors. **Revista de Nutrição**, v. 23, n. 4, p. 629–643, 2010.
- BARRETO, F. C. et al. The quest for a better understanding of chronic kidney disease complications: an update on uremic toxins. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 2, p. 221–235, 2014.

- 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. **Brazilian Journal of Nephrology**, v 33(1):93-108, 2011
- BERNARD, B. A.; GOLDMAN, J. G. MMSE - Mini-Mental State Examination. In: KOMPOLITI, K.; METMAN, L. V. (Eds.). . **Encyclopedia of Movement Disorders**. Oxford: Academic Press, 2010. p. 187–189.
- BERTOLUCCI, P. H. F. et al. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 1, p. 01–07, mar. 1994.
- BERTOLUCCI, P. H. F. et al. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 59, n. 3A, p. 532–536, 2001.
- BICALHO, P. R. et al. Long-Term Outcomes among Kidney Transplant Recipients and after Graft Failure: A Single-Center Cohort Study in Brazil. **BioMed Research International**, vol. 2019, Article ID 7105084, 10 pages, 2019.
- BIRBEN, E. et al. Oxidative Stress and Antioxidant Defense. **The World Allergy Organization journal**, v. 5, n. 1, p. 9–19, 2012.
- BIRD, L.; WALKER, D. Pathophysiology of chronic kidney disease. **Companion Animal**, v. 20, n. 1, p. 15–19, 2015.
- BRADFORD, M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. **Analytical Biochemistry**, v. 72, n. 1, p. 248–254, 1976.
- BRUCKI, S. M. D. et al. Sugestões para o uso do mini-exame do estado mental no Brasil. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 61, n. 3B, p. 777–781, 2003.
- BUCHARLES, S. G. E. et al. Avaliação e manejo da doença cardiovascular em pacientes com doença renal crônica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 32, n. 1, p. 120–127, 2010.
- 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, 2013.
- CAMARGO, M. F. C. DE et al. Cost analysis of substitutive renal therapies in children. **Jornal de Pediatria**, v. 94, n. 1, p. 93–99, 2018.
- CAMPESE, V. M. et al. Mechanisms of autonomic nervous system dysfunction in uremia. **Kidney International**, v. 20, n. 2, p. 246–253, 1981.
- CAO, L. et al. Comparison of the Saint Louis University Mental Status Examination, the Mini-Mental State Examination, and the Montreal Cognitive Assessment in Detection of

- Cognitive Impairment in Chinese Elderly from the Geriatric Department. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 13, n. 7, p. 626–629, 2012.
- CARAMELLI, P.; NITRINI, R. Como avaliar de forma breve e objetiva o estado mental de um paciente? **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 46, n. 4, p. 301–301, 2000.
- CASES, A. et al. Anemia of chronic kidney disease: Protocol of study, management and referral to Nephrology. **Nefrología (English Edition)**, v. 38, n. 1, p. 8–12, 2018.
- CERVANTES GRACIA, K.; LLANAS-CORNEJO, D.; HUSI, H. CVD and Oxidative Stress. **Journal of Clinical Medicine**, v. 6, n. 2, 2017.
- CHAIBEN, V. B. DE O. et al. Cognition and renal function: findings from a Brazilian population. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 41, n. 2, p. 200–207, 2019.
- CHAVES, M. L. F. Testes de avaliação cognitiva : Mini-Exame do Estado Mental. p. 30, 2008.
- CHEN, H. J. et al. Re-Establishing Brain Networks in Patients with ESRD after Successful Kidney Transplantation. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 13, n. 1, p. 109–117, 2018.
- CHIN, A. L. et al. Quality, and not just quantity, of education accounts for differences in psychometric performance between African Americans and White Non-Hispanics with Alzheimer's disease. **Journal of the International Neuropsychological Society : JINS**, v. 18, n. 2, p. 277–285, 2012.
- CHUGH, S. et al. Peritoneal Membrane Injury and Peritoneal Dialysis. **Advances in Nephrology**, vol. 2014, Article ID 573685, 10 pages, 2014.
- COBLEY, J. N.; FIORELLO, M. L.; BAILEY, D. M. 13 reasons why the brain is susceptible to oxidative stress. **Redox Biology**, v. 15, p. 490–503, 2018.
- COUSER, W. G. et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. **Kidney International**, v. 80, n. 12, p. 1258–1270, 2011.
- COVIC, A. et al. Bone and mineral disorders in chronic kidney disease: implications for cardiovascular health and ageing in the general population. **The Lancet. Diabetes & Endocrinology**, 2017.
- CRUM, R. M. et al. Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. **JAMA**, v. 269, n. 18, p. 2386–2391, 1993.
- CULLIS, B. et al. Peritoneal Dialysis for Acute Kidney Injury. **Peritoneal Dialysis International : Journal of the International Society for Peritoneal Dialysis**, v. 34, n. 5, p. 494–517, 2014.

- DAENEN, K. et al. Oxidative stress in chronic kidney disease. **Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)**, v. 34, n. 6, p. 975–991, 2019.
- DAUGIRDAS, J. T. et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 Update. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 66, n. 5, p. 884–930, 2015.
- DHONDUP, T.; QIAN, Q. Acid-Base and Electrolyte Disorders in Patients with and without Chronic Kidney Disease: An Update. **Kidney Diseases**, v. 3, n. 4, p. 136–148, 2017.
- DOGUKAN, A. et al. The effect of strict volume control on cognitive functions in chronic hemodialysis patients. **Renal Failure**, v. 31, n. 8, p. 641–646, 2009.
- DURVASULA, R. V.; HIMMELFARB, J. Chronic renal failure and dialysis. **Chronic renal failure and dialysis**, 2011.
- ELIAS, M. F. et al. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 24, n. 8, p. 2446–2452, 2009.
- ELLMAN, G. L. Tissue sulfhydryl groups. **Archives of Biochemistry and Biophysics**, v. 82, n. 1, p. 70–77, 1959.
- ELOOT, S. et al. Estimated Glomerular Filtration Rate Is a Poor Predictor of Concentration for a Broad Range of Uremic Toxins. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 6, n. 6, p. 1266–1273, 2011.
- ESPINOSA-DIEZ, C. et al. Antioxidant responses and cellular adjustments to oxidative stress. **Redox Biology**, v. 6, p. 183–197, 2015.
- ESTERBAUER, H.; CHEESEMAN, K. H. Determination of aldehydic lipid peroxidation products: malonaldehyde and 4-hydroxynonenal. **Methods in Enzymology**, v. 186, p. 407–421, 1990.
- FERREIRA, R. C.; SILVA FILHO, C. R. DA. Quality of life of chronic renal patients on hemodialysis in Marília, SP, Brazil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 33, n. 2, p. 129–135, 2011.
- FISHBANE, S.; SPINOWITZ, B. Update on Anemia in ESRD and Earlier Stages of CKD: Core Curriculum 2018. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 71, n. 3, p. 423–435, 2018.
- FOLSTEIN, M. F.; FOLSTEIN, S. E.; MCHUGH, P. R. “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **Journal of Psychiatric Research**, v. 12, n. 3, p. 189–198, 1975.

- FRASER, S. D. S. et al. Prevalence and associations of limited health literacy in chronic kidney disease: a systematic review. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 28, n. 1, p. 129–137, 2013.
- FRASER, S. D. S.; RODERICK, P. J. Kidney disease in the Global Burden of Disease Study 2017. **Nature Reviews Nephrology**, 2019.
- GAFTER-GVILI, A.; SCHECHTER, A.; ROZEN-ZVI, B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. **Acta Haematologica**, v. 142, n. 1, p. 44–50, 2019.
- GANSEVOORT, R. T. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. **The Lancet**, v. 382, n. 9889, p. 339–352, 2013.
- GARCIA, G. G.; HARDEN, P.; CHAPMAN, J. O papel global do transplante renal. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 34, n. 1, p. 01–07, 2012.
- GARCIA-GARCIA, G. et al. Chronic kidney disease in disadvantaged populations. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 48, n. 5, p. 377–381, 2015.
- GORDON, E. J. et al. Disparities in kidney transplant outcomes: a review. **Seminars in Nephrology**, v. 30, n. 1, p. 81–89, 2010.
- GUTTERIDGE, J. M. C.; HALLIWELL, B. Antioxidants: Molecules, medicines, and myths. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 393, n. 4, p. 561–564, 2010.
- HALL, J.; GUYTON, A. Guyton & Hall tratado de fisiologia médica. Rio de Janeiro: **Elsevier**, v. 13, 2017.
- HALLE, M. P. et al. Epidemiological profile of patients with end stage renal disease in a referral hospital in Cameroon. **BMC Nephrology**, v. 16, 2015.
- HALLIWELL, B. Role of Free Radicals in the Neurodegenerative Diseases: Therapeutic Implications for Antioxidant Treatment. **Drugs & Aging**, v. 18, n. 9, p. 685–716, 2001.
- HALLIWELL, B. Oxidative stress and neurodegeneration: where are we now? **Journal of Neurochemistry**, v. 97, n. 6, p. 1634–1658, 2006.
- HALLIWELL, B.; CLEMENT, M. V.; LONG, L. H. Hydrogen peroxide in the human body. **FEBS Letters**, v. 486, n. 1, p. 10–13, 2000.
- HALLIWELL, B.; WHITEMAN, M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? **British Journal of Pharmacology**, v. 142, n. 2, p. 231–255, 2004.
- HILL, N. R. et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 11, n. 7, 2016.

- HIMMELFARB, J. Hemodialysis Complications. **American Journal of Kidney Diseases**, v. 45, n. 6, p. 1122–1131, 2005.
- HIMMELFARB, J.; IKIZLER, T. A. Hemodialysis. **The New England Journal of Medicine**, v. 363, n. 19, p. 1833–1845, 2010.
- HIMMELFARB, J.; MCMONAGLE, E. Albumin is the major plasma protein target of oxidant stress in uremia. **Kidney International**, v. 60, n. 1, p. 358–363, 2001.
- JAIN, S. et al. Bibliometric Analysis of Journal of Clinical and Diagnostic Research (Dentistry Section; 2007-2014). **Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR**, v. 9, n. 4, p. ZC47–ZC51, 2015.
- JAYANTI, A. et al. The Burden of Cognitive Impairment in Patients With End-Stage Renal Disease and Impact on Dialysis Modality Choice. **Kidney International Reports**, v. 1, n. 4, p. 240–249, 2016.
- JEAN, G.; SOUBERBIELLE, J. C.; CHAZOT, C. Vitamin D in Chronic Kidney Disease and Dialysis Patients. **Nutrients**, v. 9, n. 4, 2017.
- JHA, V. et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **The Lancet**, v. 382, n. 9888, p. 260–272, 2013.
- JOLISSAINT, J. S.; TULLIUS, S. G. Hospital do Rim, São Paulo: A World Leader in Kidney Transplantation. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 39, n. 3, 2017.
- JOSHEE, P. et al. Meta-analysis of cognitive functioning in patients following kidney transplantation. **Nephrology, Dialysis, Transplantation: Official Publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association**, 2017.
- JÚNIOR, U. F. E. et al. Tabagismo como fator de risco para a doença renal crônica: revisão sistemática. **Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia)**, v. 36, n. 4, p. 519–528, 2014.
- KAWAI, Y. et al. Association between serum albumin level and incidence of end-stage renal disease in patients with Immunoglobulin A nephropathy: A possible role of albumin as an antioxidant agent. **PLoS ONE**, v. 13, n. 5, 2018.
- KDIGO, K. D. I. G. O. **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease**, 2013.
- KHADER ALGHYTHAN, A.; ALSAEED, A. Hematological changes before and after hemodialysis. **Scientific Research and Essays**, v. 7, p. 490–497, 2012.
- KIM, C. S.; KIM, S. W. Vitamin D and chronic kidney disease. **The Korean Journal of Internal Medicine**, v. 29, n. 4, p. 416–427, 2014.

- KOGA, M. et al. Glutathione shapes glutamateric transmission. **bioRxiv**, p. 325530, 2018.
- KRATA, N. et al. Oxidative Stress in Kidney Diseases: The Cause or the Consequence? **Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis**, v. 66, n. 3, p. 211–220, 2018.
- KUCZERA, P.; ADAMCZAK, M.; WIECEK, A. Endocrine Abnormalities in Patients with Chronic Kidney Disease. **PRILOZI**, v. 36, n. 2, p. 109–118, 2015.
- 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 : CJASN**, v. 6, n. 2, p. 248–256, 2011.
- 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: CJASN**, v. 6, n. 2, p. 248–256, 2011.
- KURUTAS, E. B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. **Nutrition Journal**, v. 15, 2016.
- GUPTA, K.L.; SAHNI, N. Dietary antioxidants and oxidative stress in predialysis chronic kidney disease patients. **Journal of Nephrology**, v. 1, n. 3, p. 134–142, 2012.
- LEAL, V. DE O.; LEITE JÚNIOR, M.; MAFRA, D. Metabolic acidosis in chronic kidney disease: the nutritional approach. **Revista de Nutrição**, v. 21, n. 1, p. 93–103, 2008.
- LIAKOPOULOS, V. et al. Oxidative Stress in Hemodialysis Patients: A Review of the Literature. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2017, p. 3081856, 2017.
- LIMA, B.; ÂNGELA, G. Categorização como um processo cognitivo. **Ciências & Cognição**, v. 11, p. 156–167, 2007.
- LING, X. C.; KUO, K.-L. Oxidative stress in chronic kidney disease. **Renal Replacement Therapy**, v. 4, n. 1, p. 53, 2018.
- LISOWSKA-MYJAK, B. Uremic Toxins and Their Effects on Multiple Organ Systems. **Nephron Clinical Practice**, v. 128, n. 3–4, p. 303–311, 2014.
- LOURENÇO, R. A.; VERAS, R. P. Mini-Exame do Estado Mental: características psicométricas em idosos ambulatoriais. **Revista de Saúde Pública**, v. 40, n. 4, p. 712–719, 2006.
- LUYCKX, V. A.; TONELLI, M.; STANIFER, J. W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 6, p. 414–422D, 2018.

- LUYCKX, V. A.; TONELLI, M.; STANIFER, J. W. The global burden of kidney disease and the sustainable development goals. **Bulletin of the World Health Organization**, v. 96, n. 6, p. 414- 422D, 2018.
- MACIEJCZYK, M. et al. Redox Balance, Antioxidant Defense, and Oxidative Damage in the Hypothalamus and Cerebral Cortex of Rats with High Fat Diet-Induced Insulin Resistance. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, v. 2018, 2018.
- MAGGI, E. et al. Enhanced LDL oxidation in uremic patients: An additional mechanism for accelerated atherosclerosis? **Kidney International**, v. 45, n. 3, p. 876–883, 1994.
- MAHADIK, S. P.; EVANS, D.; LAL, H. Oxidative stress and role of antioxidant and omega-3 essential fatty acid supplementation in schizophrenia. **Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry**, v. 25, n. 3, p. 463–493, 2001.
- MALINSKA, D. et al. Complex III-dependent superoxide production of brain mitochondria contributes to seizure-related ROS formation. **Biochimica Et Biophysica Acta**, v. 1797, n. 6–7, p. 1163–1170, 2010.
- MALLAPPALLIL, M. et al. Chronic kidney disease in the elderly: evaluation and management. **Clinical practice (London, England)**, v. 11, n. 5, p. 525–535, 2014.
- MALMSTROM, T. K. et al. The Rapid Cognitive Screen (RCS): A Point-of-Care Screening for Dementia and Mild Cognitive Impairment. **The Journal of Nutrition, Health & Aging**, v. 19, n. 7, p. 741–744, 2015.
- MARALDI, T. et al. Reactive Oxygen Species in Stem Cells. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2015.
- MARINHO, A. et al. Prevalence of chronic renal disease among Brazilian adults: a systematic review. **Caderno de Saúde Coletiva**. v. 25, n. 3, p. 379–388, 2017.
- MASSON, P. et al. Chronic kidney disease and the risk of stroke: a systematic review and meta-analysis. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 30, n. 7, p. 1162–1169, 2015.
- MATOVINOVIĆ, M. S. 1. Pathophysiology and Classification of Kidney Diseases. **EJIFCC**, v. 20, n. 1, p. 2–11, 2009.
- MATTA, S. M. DA et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 36, n. 2, p. 241–245, 2014.
- MAURYA, P. K.; KUMAR, P.; CHANDRA, P. Biomarkers of oxidative stress in erythrocytes as a function of human age. **World Journal of Methodology**, v. 5, n. 4, p. 216–222, 2015.

MELO, D. M. DE; BARBOSA, A. J. G. O uso do Mini-Exame do Estado Mental em pesquisas com idosos no Brasil: uma revisão sistemática. **Ciência & Saúde Coletiva**, v. 20, p. 3865–3876, 2015.

MENEZES, F. G. DE et al. Panorama do tratamento hemodialítico financiado pelo Sistema Único de Saúde - Uma perspectiva econômica. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 37, n. 3, p. 367–378, 2015.

MEYER, T. W.; HOSTETTER, T. H. Approaches to Uremia. **Journal of the American Society of Nephrology : JASN**, v. 25, n. 10, p. 2151–2158, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes Clínicas para o Cuidado ao paciente com Doença Renal Crônica – DRC no Sistema Único de Saúde. **Secretaria de Atenção à Saúde**. Departamento de Atenção Especializada e Temática. Brasília, 2014.

MISRA, H. P.; FRIDOVICH, I. The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. **The Journal of Biological Chemistry**, v. 247, n. 10, p. 3170–3175, 1972.

MODARESI, A.; NAFAR, M.; SAHRAEI, Z. Oxidative stress in chronic kidney disease. **Iranian Journal of Kidney Diseases**, v. 9, n. 3, p. 165–179, 2015.

MORENA, M. et al. Overproduction of reactive oxygen species in end-stage renal disease patients: A potential component of hemodialysis-associated inflammation. **Hemodialysis International**, v. 9, n. 1, p. 37–46, 2005.

MORLEY, J. E. Cognition and Chronic Disease. **Journal of the American Medical Directors Association**, v. 18, n. 5, p. 369–371, 2017.

MOTA, M. M. P. E. DA et al. Triagem cognitiva: comparações entre o mini-mental e o teste de trilhas. **Estudos de Psicologia (Campinas)**, v. 25, n. 3, p. 353–359, 2008.

MURPHY, M. P. et al. Unraveling the biological roles of reactive oxygen species. **Cell Metabolism**, v. 13, n. 4, p. 361–366, 2011.

MURRAY, A. M. Cognitive Impairment in the Aging Dialysis and Chronic Kidney Disease Populations: An Occult Burden. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 15, n. 2, p. 123–132, 2008.

NAKHOUL, G.; SIMON, J. F. Anemia of chronic kidney disease: Treat it, but not too aggressively. **Cleveland Clinic Journal of Medicine**, v. 83, n. 8, p. 613–624, 2016.

NASSER, M. E. T. et al. Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 23, n. 6, p. 1208, 2012.

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. About Chronic Kidney Disease. **National Kidney Foundation**, 2019.

NEUMANN, D. et al. Peritoneal dialysis is associated with better cognitive function than hemodialysis over a one-year course. **Kidney International**, v. 93, n. 2, p. 430–438, 2018.

NITA, M.; GRZYBOWSKI, A. The Role of the Reactive Oxygen Species and Oxidative Stress in the Pathomechanism of the Age-Related Ocular Diseases and Other Pathologies of the Anterior and Posterior Eye Segments in Adults. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.

NITRINI, R. et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arquivos de Neuro-Psiquiatria**, v. 52, n. 4, p. 457–465, 1994.

NITRINI, R. et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. **Dementia & Neuropsychologia**, v. 1, n. 1, p. 32–36, 2007.

OGUNLEYE, A. et al. Changes in antioxidant status associated with haemodialysis in chronic kidney disease. **Ghana Medical Journal**, v. 52, n. 1, p. 29–33, 2018.

OLIVEIRA, D. F. DE. TERAPIA RENAL SUBSTITUTIVA: VANTAGENS E DESVANTAGENS DE SUAS MODALIDADES. **Revista UNIPLAC**, v. 4, n. 1, 2016.

OLIVEIRA J., H. M. DE; FORMIGA, F. F. C.; ALEXANDRE, C. DA S. Clinical and epidemiological profile of chronic hemodialysis patients in João Pessoa - PB. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, v. 36, n. 3, 2014.

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, 2016.

PAUL, J.-L. et al. Lipid Peroxidation Abnormalities in Hemodialyzed Patients. **Nephron**, v. 64, n. 1, p. 106–109, 1993.

PERICO, N.; REMUZZI, G. Chronic kidney disease: a research and public health priority. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 27, n. suppl_3, p. 19–26, 2012.

PIECHOTA-POLANCZYK, A.; FICHNA, J. Review article: the role of oxidative stress in pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. **Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology**, v. 387, n. 7, p. 605–620, 2014.

PIENIAZEK, A. et al. Investigation of albumin properties in patients with chronic renal failure. **Free Radical Research**, v. 43, n. 10, p. 1008–1018, 2009.

- PISOSCHI, A. M.; POP, A. The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. **European Journal of Medicinal Chemistry**, v. 97, p. 55–74, 2015.
- PIZZINO, G. et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2017.
- POULIANITI, K. P. et al. Systemic Redox Imbalance in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 2016.
- RADIC, J.; ET AL. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. - PubMed - NCBI. **he possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients**, v. 68, n. 4, p. 153–157, 2010.
- REISING, A. et al. Effect of Isovolemic, Isothermic Hemodialysis on Cerebral Perfusion and Vascular Stiffness Using Contrast Computed Tomography and Pulse Wave Velocity. **PLOS ONE**, v. 8, n. 2, p. e56396, 2013.
- RIFKIND, J. M.; MOHANTY, J. G.; NAGABABU, E. The pathophysiology of extracellular hemoglobin associated with enhanced oxidative reactions. **Frontiers in Physiology**, v. 5, 2015.
- ROBINSON, B. et al. World-wide, mortality is a high risk soon after initiation of hemodialysis. **Kidney international**, v. 85, n. 1, p. 158–165, 2014.
- ROCHA, P. N. et al. Reason for. **Brazilian Journal of Nephrology (Jornal Brasileiro de Nefrologia)**, v. 32, n. 1, p. 23–28, 2010.
- SADALA, M. L. A. et al. Patients' experiences of peritoneal dialysis at home: a phenomenological approach. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, v. 20, n. 1, p. 68–75, 2012.
- SAHA, M.; ALLON, M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Hemodialysis Emergencies. **Clinical Journal of the American Society of Nephrology : CJASN**, v. 12, n. 2, p. 357–369, 2017.
- SALAMZADEH, J. et al. Costs of Treatment after Renal Transplantation: Is it Worth to Pay More? **Iranian Journal of Pharmaceutical Research : IJPR**, v. 13, n. 1, p. 271–278, 2014.
- SAMEIRO-FARIA, M. DO et al. Risk Factors for Mortality in Hemodialysis Patients: Two-Year Follow-Up Study. **Disease Markers**. p. 791-798, 2013.
- SARMENTO, L. R. et al. Prevalence of clinically validated primary causes of end-stage renal disease (ESRD) in a State Capital in Northeastern Brazil. **Brazilian Journal of Nephrology**, v. 40, n. 2, p. 130–135, 2018.
- SBN. Sociedade Brasileira de Nefrologia. Censo de Diálise -2018. **SBN**, 2019.

- SCAINI, G.; FERREIRA, G. K.; STRECK, E. L. Mecanismos básicos da encefalopatia urêmica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 2, p. 206–211, 2010.
- SCHIFFL, H. et al. Clinical manifestations of AB-amyloidosis: effects of biocompatibility and flux. **Nephrology Dialysis Transplantation**, v. 15, n. 6, p. 840–845, 2000.
- SCHMITT, C. P.; AUFRICHT, C. Is there such a thing as biocompatible peritoneal dialysis fluid? **Pediatric Nephrology**, v. 32, n. 10, p. 1835–1843, 2017.
- SIES, H. et al. Oxidation in the NADP system and release of GSSG from hemoglobin-free perfused rat liver during peroxidatic oxidation of glutathione by hydroperoxides. **FEBS Letters**, v. 27, n. 1, p. 171–175, 1972.
- SILVA, G. M.; FINLEY, D.; VOGEL, C. K63 polyubiquitination is a new modulator of the oxidative stress response. **Nature Structural & Molecular Biology**, v. 22, n. 2, p. 116–123, 2015.
- SINGH, N.; AGARWAL, A. K. Pumping iron: revisiting risks, benefits and strategies in treatment of iron deficiency in end-stage renal disease. **Clinical Nephrology**, v. 77, n. 3, p. 188–194, 2012.
- SINNAKIROUCHENAN, R.; HOLLEY, J. L. Peritoneal dialysis versus hemodialysis: risks, benefits, and access issues. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 18, n. 6, p. 428–432, 2011.
- SMALL, D. M. et al. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. **Nephrology**, v. 17, n. 4, p. 311–321, 2012.
- SOI, V.; YEE, J. Sodium Homeostasis in Chronic Kidney Disease. **Advances in Chronic Kidney Disease**, v. 24, n. 5, p. 325–331, 2017.
- SORENSEN, E. P. et al. The Kidney Disease Quality of Life Cognitive Function Subscale and Cognitive Performance in Maintenance Hemodialysis Patients. **American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation**, v. 60, n. 3, p. 417–426, 2012.
- SOSA, V. et al. Oxidative stress and cancer: an overview. **Ageing Research Reviews**, v. 12, n. 1, p. 376–390, 2013.
- 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, 2017.

- SULTANA, R.; PERLUIGI, M.; BUTTERFIELD, D. A. Lipid peroxidation triggers neurodegeneration: a redox proteomics view into the Alzheimer disease brain. **Free Radical Biology & Medicine**, v. 62, p. 157–169, 2013.
- SZUSTER, D. A. C. et al. Sobrevida de pacientes em diálise no SUS no Brasil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, p. 415–424, 2012.
- TAMADON, M. R. et al. Clinical Trial on the Effects of Vitamin D Supplementation on Metabolic Profiles in Diabetic Hemodialysis. **Hormone and Metabolic Research Et Metabolisme**, 2017.
- TAVERNA, M. et al. Specific antioxidant properties of human serum albumin. **Annals of Intensive Care**, v. 3, p. 4, 2013.
- TBAHRITI, H. F. et al. Effect of different stages of chronic kidney disease and renal replacement therapies on oxidant-antioxidant balance in uremic patients. **Biochemistry Research International**, v. 2013, p. 358985, 2013.
- THOMAS, C. V.; ALCHIERI, J. C. Qualidade de vida, depressão e características de personalidade em pacientes submetidos à hemodiálise. **Avaliação Psicológica**, v. 4, n. 1, p. 57–64, 2005.
- TOMBAUGH, T. N.; MCINTYRE, N. J. The Mini-Mental State Examination: A Comprehensive Review. **Journal of the American Geriatrics Society**, v. 40, n. 9, p. 922–935, 1992.
- TUCKER, P. S.; SCANLAN, A. T.; DALBO, V. J. Chronic Kidney Disease Influences Multiple Systems: Describing the Relationship between Oxidative Stress, Inflammation, Kidney Damage, and Concomitant Disease. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, 8 pages, 2015.
- VADAKEDATH, S.; KANDI, V. Dialysis: A Review of the Mechanisms Underlying Complications in the Management of Chronic Renal Failure. **Cureus**, v. 9, n. 8, 2017.
- WANG, J.; PANTOPOULOS, K. Regulation of cellular iron metabolism. **Biochemical Journal**, v. 434, n. Pt 3, p. 365–381, 2011.
- WATANABE, K.; WATANABE, T.; NAKAYAMA, M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. **Neurotoxicology**, v. 44, p. 184–193, 2014.
- WEBSTER, A. C. et al. Chronic Kidney Disease. **The Lancet**, v. 389, n. 10075, p. 1238–1252, 2017.

ZHANG, Z.-H. et al. Removal of uremic retention products by hemodialysis is coupled with indiscriminate loss of vital metabolites. **Clinical Biochemistry**, v. 50, n. 18, p. 1078–1086, 2017.

ANEXO A – APROVAÇÃO DA PLATAFORMA BRASIL

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: RELAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DA SINALIZAÇÃO REDOX E DO DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS.

Pesquisador: CANDICE LIMA CRUZ

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 82115717.0.0000.5546

Instituição Proponente: Programa de Pós Graduação em Ciências Aplicadas a Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.484.984

Apresentação do Projeto:

A doença renal crônica (DRC) é caracterizada por uma lesão ou perda progressiva e irreversível das funções dos rins durante três meses ou mais que em quadros avançados ocorre alteração da homeostase do indivíduo, desencadeando alterações na memória e declínio cognitivo possivelmente pelas inúmeras alterações do desequilíbrio do balanço redox e da deficiência do sistema imune. A sobrevivência do indivíduo portador de DRC está

condicionada à utilização de terapias de substituição renal (TRS), sendo a hemodiálise (HD) a terapias mais utilizadas atualmente - procedimento de remoção do excesso de líquidos e de substâncias tóxicas do sangue – regulamentada e mantida na sua maioria pelo SUS. O declínio cognitivo ainda é uma das complicações pouco discutidas e com fisiopatologia ainda não totalmente esclarecida contribuindo diretamente na piora da

qualidade de vida pelo desenvolvimento de quadros depressivos, afastamento da sociedade no decorrer da evolução da doença. Sendo assim retardar ou corrigir as alterações interligadas entre doença renal e o declínio cognitivo correlacionando com o desequilíbrio redox poderia ser um meio de identificar e promover um tratamento mais direcionado para as necessidades desses indivíduos no intuito de melhorar o convívio familiar, a

inserção na sociedade reduzindo assim complicações com internamento, medicamentos e melhor acesso ao tratamento dialítico. O controle dessas alterações poderiam estar relacionadas ao déficit cognitivo juntamente com o balanço redox de dialise mais efetiva e eficiente. Será um

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 2.484.984

estudo clínico transversal em uma unidade de hemodiálise de Aracaju-SE com o n aproximando de 180 pacientes que realizam hemodiálise. Após aprovação do CEP através da Plataforma Brasil será realizado a coleta de dados através de análise de prontuário e entrevista e aplicação de questionários para avaliar a memória e o nível cognitivo através do questionário de MEEM e da BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO como

também coleta sanguínea seguindo os protocolos da instituição para análise e dosagem dos marcadores de estresse oxidativo enzimáticos, exames hematológicos e bioquímicos. Palavras-chaves: Doença renal crônica, balanço redox, declínio cognitivo.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário:

Correlacionar as alterações do balanço redox com o declínio cognitivo de pacientes com insuficiência renal crônica submetidos à hemodiálise.

Objetivo Secundário:

Apresentar o perfil epidemiológico e social dos pacientes com declínio cognitivo e que realizam hemodiálise; Mensurar o balanço redox em pacientes renais crônicos submetidos a hemodiálise; Avaliar o declínio cognitivo dos voluntários.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

Na coleta de dados será esclarecido ao pesquisado qualquer questionamento em qualquer etapa da pesquisa, desde o preparo à realização da entrevista e coleta, para isso tais informações serão disponibilizadas por profissionais devidamente qualificados e treinados da instituição responsável, os quais cumprirão as normas de biossegurança deste procedimento. As coletas das amostras de sangue serão realizadas utilizando material descartável e estéril, minimizando o risco de infecção e ausência de transmissão de doenças. Vale ressaltar que a coleta será realizada diretamente no sistema de hemodiálise e não através de punção venosa a não ser as já habituais no caso de pacientes com fistula arteriovenosa os demais serão pelo sistema capilar, evitando dor e hematoma. Todas as amostras coletadas serão acondicionadas de forma segura conforme protocolo do laboratório envolvido na pesquisa, a fim de minimizar os possíveis riscos biológicos aos quais os participantes da pesquisa estarão expostos.

Benefícios:

Por considerar uma necessidade maior proporcionar o máximo de benefícios e mínimo de riscos, o desenvolvimento de todo projeto contará com uma série de benefícios diretos e indiretos. Os benefícios diretos desse estudo possibilitará aos pacientes entrevistados a mensuração dos índices

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

Continuação do Parecer: 2.484.984

alterados causados pela doença renal contribuindo para a realização de um tratamento mais efetivo. De forma indireta, através deste levantamento

epidemiológico será demonstrada a necessidade de novas atitudes e protocolos mais efetivos para o controle dos níveis dos marcadores de estresse oxidativo e avaliação do nível cognitivo para acompanhamento adequado com base nos scores alcançados. Além disso, os resultados encontrados poderão auxiliar as autoridades de saúde na elaboração de ações que possam melhorar de modo efetivo a saúde e o tratamento hemodialítico.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

O presente estudo fará um levantamento do perfil epidemiológico para melhor compreender o comportamento, as características, as deficiências, o conhecimento da doença e os agravos dos participantes da pesquisa.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos apresentados.

Recomendações:

Melhorar a redação do TCLE no cabeçalho e deixado mais claro e direto os riscos.

Inserir carimbo na folha de rosto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Adequar as recomendações acima.

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_P ROJETO_1053251.pdf	16/01/2018 11:09:18		Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1053251.pdf	16/01/2018 10:25:46		Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Nefroclinica.jpg	16/01/2018 10:24:12	CANDICE LIMA CRUZ	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Candice_projeto.doc	28/12/2017 11:51:18	CANDICE LIMA CRUZ	Aceito
TCLE / Termos de	TCLE.docx	28/12/2017	CANDICE LIMA	Aceito

Endereço: Rua Cláudio Batista s/nº

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

UFS - UNIVERSIDADE
FEDERAL DE SERGIPE



Continuação do Parecer: 2.484.984

Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLÉ.docx	11:43:07	CRUZ	Acelto
Folha de Rosto	folha_de_rosto.docx	16/12/2017 11:00:23	CANDICE LIMA CRUZ	Acelto

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

ARACAJU, 05 de Fevereiro de 2018

Assinado por:
Anita Herminia Oliveira Souza
(Coordenador)

Endereço: Rua Cláudio Batista s/n°

Bairro: Sanatório

CEP: 49.060-110

UF: SE

Município: ARACAJU

Telefone: (79)3194-7208

E-mail: cephu@ufs.br

ANEXO B: MINI EXAME DO ESTADO MENTAL (MEEM)

1. Como o Sr (a) avalia sua memória atualmente? pontos ()

(1) muito boa (2) boa (3) regular (4) ruim (5) péssima (6) não sabe

2. Comparando com um ano atrás, o Sr (a) diria que sua memória está: pontos ()

(1) melhor (2) igual (3) pior (4) não sabe

ORIENTAÇÃO TEMPORAL: pontos ()

Anote um ponto para cada resposta certa:

3) Por favor, diga-me: pontos ()

dia da semana () dia do mês () mês () ano () hora aproximada ()

ORIENTAÇÃO ESPACIAL pontos ()

Anote um ponto para da resposta certa

4) Responda: pontos ()

Onde Estamos: consultório, hospital, residência ()

Em que lugar estamos: andar, sala, cozinha ()

Em que bairro estamos: ()

Em que cidade estamos: ()

Em que estado estamos: ()

REGISTRO DE MEMÓRIA IMEDIATA: pontos ()

5) Vou lhe dizer o nome de três objetos e quando terminar, pedrei para repeti-los, em qualquer ordem. Guarde-os que mais tarde voltarei a perguntar: ÁRVORE, MESA E CACHORRO

A () M () C ()

Obs.: Leia os nomes dos objetos devagar e de forma clara, somente uma vez e anote. Se o total for diferente de três - repita todos os objetos até no máximo três repetições: - anote o número de repetições que fez ____: **NUNCA CORRIJA** a primeira parte: anote um ponto para cada objeto lembrado e zero para os que não foram lembrados.

ATENÇÃO E CÁLCULO: pontos ()

6) Vou lhe dizer alguns números e gostaria que você realizasse os seguintes cálculos:

100-7= _____ 93-7=_____ 86-7=_____ 79-7= _____ 72-7=_____

MEMÓRIA RECENTE: pontos ()

7) Há alguns minutos, o Sr (a) repetiu uma série de três palavras. Por favor, diga-me agora quais ainda se lembra: A () M () C ()

LINGUAGEM pontos ()

Anote um ponto para cada resposta corrente:

8) Aponte a caneta e o relógio e peça para nomeá-los: C () R ()

9) Repita a frase que eu vou lhe dizer (pronunciar em voz alta, bem articulada e lentamente)

“NEM AQUI, NEM ALÍ, NEM LÁ” ()

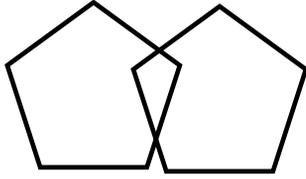
10) Dê ao entrevistado uma folha de papel, na qual esteja escrito em letras grandes:

‘FECHE OS OLHOS’. Diga-lhe: leia esse papel e faça o que está escrito.

11) Vou lhe dar um papel e quando eu o entregar, pegue com sua mão direita, dobre-o na metade com as duas mãos e coloque no chão

O Sr (a) poderia escrever uma frase completa de sua escolha.

13) Por favor, copie este desenho.



FECHE
OS
OLHOS

ANEXO C: BATERIA BREVE DE RASTREIO COGNITIVO

Apresente a folha de papel com as 10 figuras e pergunte:

Que figuras são estas???

Terminando a nomeação, esconda a folha e pergunte:

Que figuras eu acabei de lhe mostrar??

O número de itens evocados fornece o score de Memória Incidental (_____)

Memória Imediata

Ao terminal, entregue novamente a folha ao examinado e diga:

Olhe bem e procure memorizar estas figuras,

O tempo máximo é de 30 segundos

Novamente, esconda a folha e pergunte:

Que figuras eu acabei de lhe mostrar??

O número de itens evocados fornece o score de Memória Imediata (_____)

Você deve falar os nomes de animais (qualquer bicho) que se lembrar, no menor tempo possível. Pode começar.

Anote o número de animais lembrados em 1 minuto: _____

Memória tardia (5 minutos)

Ao terminar o desenho, pergunte:

_ Que figuras eu lhe mostrei há alguns minutos? Se necessário, reforce, dizendo figuras desenhadas numa folha de papel plastificada.

O examinando tem até 60 segundos para responder.

Reconhecimento

Mostre a folha contendo 20 figuras e diga:

_ Aqui estão as figuras que eu lhe mostrei hoje e outras figuras novas. Quero que você me diga quais você já tinha visto há alguns minutos.

APÊNDICE A - TERMO DE ANUÊNCIA DA INSTITUIÇÃO



Declaração da Instituição

Ao Comitê de Ética em Pesquisa - CEP
Universidade Federal de Sergipe - UFS

Declaramos, a fim de viabilizar a execução do projeto de pesquisa intitulado "RELAÇÃO ENTRE AS ALTERAÇÕES DA SINALIZAÇÃO REDOX E DO DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS.", sob a responsabilidade da pesquisadora Candice Lima Cruz, e sob a orientação da Professora Drª Adriana Gibara Guimarães, que a NEFROCLÍNICA LTDA, localizada na Rua Lagarto, nº 1784, Bairro São José, CNPJ 32.883.951/0001-42, conforme Resolução CNS 466/12, assume a responsabilidade de fazer cumprir os Termos da Resolução nº 466/12, de 12 de dezembro de 2012, do Conselho Nacional de Saúde, do Ministério da Saúde e demais resoluções complementares à mesma (240/97, 251/97, 292/99, 303/2000, 304/2000, 340/2004, 346/2005 e 347/2005), além de zelar para que o pesquisador cumpra os objetivos do projeto, por meio de acompanhamento do curso de origem do(s) pesquisador(es) e relatório semestral enviado ao CEP/UFS.

De acordo e ciente,

Aracaju, 19 de Outubro de 2017

Eduardo de Oliveira Fernandes

Eduardo de Oliveira Fernandes - CPF: 481.095.685-72
Diretor Administrativo
NEFROCLÍNICA - LTDA

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE
CAMPUS UNIVERSITÁRIO PROFº ANTÔNIO GARCIA FILHO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS APLICADAS À SAÚDE**

Você está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar do projeto “DÉFICIT COGNITIVO EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS E SUA RELAÇÃO COM AS ALTERAÇÕES NOS MARCADORES SANGUÍNEOS”. O principal objetivo deste projeto é avaliar o impacto das alterações do status redox, dos marcadores bioquímicos e hematológicos sobre o declínio cognitivo de pacientes com DRC submetidos à hemodiálise.

Os riscos referentes à sua participação são os relacionados à aplicação de dois questionários: Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e a Bateria Breve de Rastreamento Cognitivo. Previamente será avaliado através da análise de prontuário as informações para a coleta de dados clínicos. E no mesmo período será coletado juntamente com os exames mensais para a análise dos valores laboratoriais através de amostras de sangue. As possibilidades de danos à dimensão física, psíquica, moral, intelectual, social, cultural ou espiritual envolvido neste projeto serão minimizadas através do sigilo e preservação da identidade dos pacientes. Será respeitado o sigilo de todos participantes da pesquisa, em relação à identidade.

O arquivamento de todos os dados coletados ficará em local restrito, de acesso apenas pelos envolvidos no estudo. A coleta dos exames serão realizadas durante a coleta de exames que já fazem parte da rotina mensal da unidade de hemodiálise, os riscos serão minimizados por meio do uso de equipamento de proteção individual, materiais descartáveis e estéreis (gorro, máscara de proteção e luvas de procedimento), minimizando o risco de infecção e ausência de transmissão de doenças. Todas as amostras coletadas serão acondicionadas de forma segura conforme protocolo do laboratório envolvido na pesquisa, a fim de minimizar os possíveis riscos biológicos aos quais os participantes da pesquisa estarão expostos.

Por considerar uma necessidade maior proporcionar o máximo de benefícios e mínimo de riscos, o desenvolvimento de todo projeto contará com uma série de benefícios diretos e indiretos. Os benefícios diretos desse estudo possibilitarão aos pacientes entrevistados a mensuração dos índices dos marcadores de estresse oxidativo, avaliação e conhecimento dos seus índices hematológicos e bioquímicos além de avaliação do estado de cognição contribuindo com a realização de um tratamento mais efetivo e individualizado. De forma indireta, contribuirá para o conhecimento científico sobre as alterações cognitivas desenvolvidas no paciente renal e a correlação destes desfechos com o estresse oxidativo, hematológico e bioquímico. Além disso, os resultados encontrados poderão auxiliar outras

pesquisas e as autoridades de saúde ligadas a área da nefrologia para elaboração de ações que possam melhorar de modo efetivo a saúde do indivíduo e seu tratamento. Além de proporcionar o compartilhamento dos resultados e conhecimento do estudo com a equipe da instituição e seus pacientes e familiares.

Os dados obtidos serão utilizados para publicação científica, respeitando o anonimato e o sigilo absoluto em relação aos participantes, segundo a Resolução do Código de Ética da pesquisa com seres humanos, Resolução 466/12. Assim, sua identidade não será revelada, sendo tratada de forma estritamente confidencial. Você não será identificado em nenhuma publicação sobre o estudo. A sua participação é voluntária, não haverá qualquer forma de pagamento, mas você poderá se recusar a responder uma ou mais perguntas do questionário além de poder se recusar a participar de qualquer uma das ações/atividades, sem penalidade ou prejuízo algum, também poderá fazer questionamentos quanto a qualquer dúvida que possa ter a respeito desta pesquisa e questionário. Este termo foi emitido em 2 (duas) vias, ficando a primeira com o pesquisador e a segunda com o participante. De acordo com a explicação fornecida, concordo em participar do estudo.

Consentimento Livre e Esclarecido

Aracaju-SE ____ de _____ de _____

Eu, _____,
portador(a) do RG nº _____, declaro que compreendi os objetivos da pesquisa, como será realizada, os riscos e benefícios envolvidos e concordo em participar do projeto “ALTERAÇÕES NOS MARCADORES SANGUINEOS EM PACIENTES HEMODIALÍTICOS E SUA RELAÇÃO COM O DÉFICIT COGNITIVO”, o qual faz parte do Programa de Pós-graduação em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade Federal de Sergipe, e é coordenado pela mestranda Enf^a Candice Lima Cruz sob a orientação da Profa. Dra. Adriana Gibara Guimarães*.

Assinatura do entrevistado

Assinatura do pesquisador

*Universidade Federal de Sergipe – Campus Universitário Prof. Antônio Garcia Filho.
Programa de Pós-graduação em Ciência Aplicadas à Saúde. Endereço: Avenida Padre Alvares
Pitangueira 248, Centro, Lagarto-SE. e-mail: candiceclc@gmail.com.

Telefone: (79) 99134-6137.

APÊNDICE C: PERFIL DO PACIENTE RENAL CRÔNICO

1. IDENTIFICAÇÃO

Nome: _____ DN: ____/____/____

Sexo: () feminino () masculino

Estado civil: _____

2. ETNIA

a. Branca () b. Parda () c. Negra ()

3. ESCOLARIDADE

a. Analfabeto () b. Fundamental () c. Médio () Superior ()

4. TRATAMENTO DIALÍTICO ATUAL

Hemodiálise- HD

Dia do Início: ____/____/____

(a) FAV () MSE () MSD () MID () MIE

(b) CVC () Subclávia D () Subclávia E () Jugular E () Jugular D () Femoral D
() Femoral E

5. FONTE PAGADORA

a. Convênio () b. SUS ()

6. DOENÇA DE BASE

a. Hipertensão () b. Diabetes ()