



Universidade Federal de Juiz de Fora
Programa de Pós-Graduação em Saúde
Área de Concentração: Saúde Brasileira

ANA LAURA MACIEL ALMEIDA

“DECLÍNIO COGNITIVO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC):
INFLUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO”

Juiz de Fora
2015

ANA LAURA MACIEL ALMEIDA

“DECLÍNIO COGNITIVO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC):
INFLUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO”

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Marcus Gomes Bastos
Co-Orientadora: Prof^a. Dr^a. Natália Maria Silva Fernandes

JUIZ DE FORA
2015

ANA LAURA MACIEL ALMEIDA

“DECLÍNIO COGNITIVO NA DOENÇA RENAL CRÔNICA (DRC):
INFLUÊNCIAS DA DEFICIÊNCIA DE FERRO”

Dissertação submetida à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde. Área de Concentração: Saúde Brasileira da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Juiz de Fora, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre.

BANCA EXAMINADORA:

Prof. Dr. Rogério Gomes Beato

Prof^a. Dr^a. Eliane Ferreira Carvalho Banhato

Prof. Dr. Marcelo Maroco Cruzeiro

JUIZ DE FORA

2015

Agradecimentos

Ao meu orientador Dr. Marcus Gomes Bastos, por pacientemente me ensinar os primeiros passos da pesquisa clínica.

Á minha querida co-orientadora Dr^a. Natália Maria da Silva Fernandes, pela ajuda salvadora, pela generosidade em distribuir seu vasto conhecimento de forma gentil e amiga.

Á amiga do coração e co-participante desse projeto, Dr^a. Marilise de Andrade Paraizo, por caminhar comigo nesse caminho pedregoso e não desistir mesmo nos momentos mais difíceis.

Aos colegas da Pós Graduação em Saúde Brasileira e funcionários da Fundação IMEPEN que, de forma direta ou indiretamente contribuíram para esse trabalho, com apoio logístico e sugestões enriquecedoras.

Á Prof^a. Darcília Maria Nagen da Costa que deu orientações preciosas no início desse projeto, quando ainda não sabia por onde começar.

Á Mary, Beatriz e Renata que colaboraram nas avaliações e no banco de dados, pela disponibilidade e companheirismo.

Aos colegas do Serviço de Neurologia e do Estágio de Clínica Médica, pela compreensão e apoio para que pudesse concluir esse projeto.

Aos pacientes, pela disponibilidade em participar, viabilizando a realização desse projeto.

Aos meus pais Alberto e Tina, que sempre valorizaram o conhecimento e apoiaram incondicionalmente meus estudos.

Ao meu esposo e amor da minha vida Leopoldo e minha filha querida Victória, que são a razão da minha existência, pela paciência, amor e compreensão, principalmente nos meus períodos de reclusão.

“Feliz aquele que transfere o que sabe e aprende o que ensina.”

Cora Coralina

RESUMO

INTRODUÇÃO: Declínio cognitivo (DC) é comum no paciente com doença renal crônica (DRC), podendo impactar desfavoravelmente na qualidade de vida e na aderência medicamentosa. Vários fatores contribuem para o DC na DRC, sendo a deficiência de ferro, comum em pacientes com diminuição da taxa de filtração glomerular (TFG), uma delas. **OBJETIVO:** Avaliar se a deficiência de ferro se associa com o DC em paciente com DRC não dialítico. **MÉTODO:** Foram avaliados 54 pacientes não idosos com DRC pré-dialítica através de avaliação laboratorial, triagem cognitiva completa (um teste de rastreio de cognição global: Montreal Cognitive Assessment (MoCA) e bateria de testes de memória, atenção, velocidade de processamento, fluência verbal e funções executivas), escalas de sono (Escala de Sonolência Diurna de Epworth, Questionário Clínico de Apnéia Obstrutiva do Sono de Berlin, Questionário de cinco perguntas de sintomas de Pernas Inquietas), depressão (Inventário de depressão de Beck, Mini-Plus para Episódio Depressivo Maior (DSM-IV) e funcionalidade (Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer). **RESULTADOS:** O DC, avaliado pelo Montreal Cognitive Assessment (ajustado para escolaridade) foi identificado em 59,3% dos pacientes, e se relacionou com hemoglobina <11,0 g/dL, ferritina <100 ng/mL, saturação da transferrina <20%, com anos de escolaridade, depressão e com a diminuição da TFG. Adicionalmente, observou-se frequência aumentada de sintomas de apnéia obstrutiva do sono (76,9%), de pernas inquietas e sonolência diurna (35,2%) e sintomas depressivos avaliados pelo BDI (34,7%). **CONCLUSÃO:** Nos pacientes não idosos com DRC pré-dialítica avaliados, o DC e os sintomas depressivos foram frequentes e, em parte, explicado por níveis inadequados da reserva de ferro e de hemoglobina.

Palavras-chaves: desordens cognitivas, declínio cognitivo, cognição, doença renal crônica, deficiência de ferro

ABSTRACT

INTRODUCTION: Cognitive decline (CD) is common in chronic kidney patients, yet little investigated. Several factors contribute to such decline, with iron deficiency being a frequent and treatable occurrence, with an impact on quality of life and adherence to treatment. **OBJECTIVE:** Evaluate whether iron deficiency influences cognitive decline in non-dialysis chronic kidney disease (CKD) patients. **METHOD:** A cross-sectional evaluation of 54 patients was performed, including laboratory evaluation, complete cognitive screening, and sleep, depression and functionality scales. **RESULTS:** There was an increased frequency of obstructive sleep apnea symptoms (76.9%), restless legs and daytime sleepiness (35.2%) and depressive symptoms (BDI) (34.7%). The screening test with the highest significance was the MoCA (59.3%), even after the scores were adjusted regarding the level of schooling, as it is associated with ferritin <100ng/mL, with hemoglobin <11g/dL and transferrin saturation <20%, as well as with the level of schooling, depression and loss of kidney function. **CONCLUSION:** CD and depressive symptoms were frequent and partially explained by inadequate levels of iron and hemoglobin.

Keywords: cognitive disorders, cognitive decline, cognition, chronic kidney disease, iron deficiency

LISTA DE ABREVIATURAS

ABN	Academia Brasileira de Neurologia
ATP	Adenosina trifosfato
AVC	Acidente vascular cerebral
AVD's	Atividades de vida diária
BAF	Bateria de Avaliação Frontal
BDI	Inventário de Depressão de Beck
BRAT 1	Bloqueadores do receptor 1 da angiotensina
CADDTCC	<i>California Alzheimer's Disease diagnostic and Treatment Centers</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CG	<i>Crockcoft-Gault</i>
CID-10-CDP	Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas
CRIC	<i>Chronic Renal Insufficiency Cohort</i>
CRIC-COG	<i>CRIC Cognitive</i>
DA	Doença de Alzheimer
dL	decilitro
DM	diabetes mellitus
dp	desvio padrão
DP	Doença de Parkinson
DRC	Doença Renal Crônica
DSM-IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders</i>
FV	Fluência Verbal
g	gramas

Hb	Hemoglobina
HPN	Hidrocefalia de pressão normal
Htc	Hematócrito
IECA	Inibidores da enzima de conversão da angiotensina
IMC	Índice de Massa Corporal
IMEPEN	Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia
IST	Índice de Saturação de Transferrina
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KDOQI	<i>Kidney Disease Outcome Quality Initiative</i>
KDQOL-CF	<i>Kidney disease quality of life cognitive function subscale</i>
mcg	micrograma
MDRD	<i>Modification of Diet in Renal Disease Study</i>
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
min	minuto
mEq	miliequivalente
mL	mililitro
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
m-RNA	RNA mensageiro
NCC-CC	<i>National Collaborating Centre for Chronic Conditions</i>
ng	nanograma
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NIEPEN	Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia
NKF	<i>National Kidney Foundation</i>
OMS	Organização Mundial de Saúde

O ₂	Oxigênio
PCR us	Proteína C Reativa ultra-sensível
pg	picogramas
PTH i	Paratormônio intacto
REGARDS	<i>Reasons for Geographical and Racial Differences in Stroke</i>
SLUMS	<i>St Louis University Mental Status Exam</i>
SNC	Sistema Nervoso Central
SPI	Síndrome das pernas inquietas
SPSS	<i>Statistical Package for Social Sciences</i>
TCE	Traumatismo crânio encefálico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TRS	Terapia Renal Substitutiva
TSH us	Hormônio tiroestimulante ultra-sensível
UFJF	Universidade Federal de Juiz de Fora
UI	Unidade Internacional
USRDS	<i>United States Renal Data System</i>
WAIS-III	Wechsler Adult Intelligence Scale
WMS-III	Wechsler Memory Scale

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

	P.
Ilustração 1	Mecanismo de declínio cognitivo na DRC pela deficiência de Ferro..... 44
Ilustração 2	Fluxograma da sequência de coleta de dados e avaliação..... 56
Ilustração 3	Fluxograma do estudo..... 58

LISTA DE TABELAS

		P.
Tabela 1	Estadiamento da DRC segundo o NKF KDOQI™ (2009).....	21
Tabela 2	Características dos estágios da deficiência de ferro.....	29
Tabela 3	Características das principais causas de declínio cognitivo.....	39
Tabela 4	Características sócio demográficas e clínicas dos participantes..	60
Tabela 5	Testes Neuropsicológicos, Média±dp;Mediana (P25-P75) e Percentual de Alterados.....	63
Tabela 6	Comparação entre MoCA ≤24 pontos e anos de estudo(Teste do Qui Quadrado).....	62
Tabela 7	Variáveis laboratoriais.....	64
Tabela 8	Comparação entre variáveis sócio demográficas e clínicas entre pacientes com IST<20% e >20% (Dados faltantes=4).....	66
Tabela 9	Comparação entre variáveis sócio demográficas e clínicas entre pacientes com Ferritina <100ng/mL e >100ng/mL (Dados faltantes=2).....	67
Tabela 10	Comparação entre variáveis laboratoriais entre pacientes com IST<20% e >20% (Dados faltantes=4).....	69
Tabela 11	Comparação entre variáveis laboratoriais entre pacientes com Ferritina <100ng/mL e >100ng/mL (Dados faltantes=2).....	70
Tabela 12	Comparação entre os Testes neuropsicológicos entre pacientes com IST<20% e >20% (Dados faltantes=4).....	71

Tabela 13	Comparação os testes Neuropsicológicos entre pacientes com Ferritina <100ng/mL e >100ng/mL (Dados faltantes=2).....	73
Tabela 14	Correlação de Pearson entre Testes Neuropsicológicos e Hb, IST, Ferritina e PCRus.....	75
Tabela 15	Regressão Linear tendo como variável dependente o MoCA e variáveis independentes: Idade, Escolaridade, DM, depressão (Mini Plus), TFGe (Modelo 1: IST; Modelo 2: Ferritina; Modelo 3: Hb).....	76

SUMÁRIO:

	P.
1. INTRODUÇÃO.....	16
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	17
2.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA.....	18
2.1.1. Definição, Epidemiologia e Estadiamento.....	18
2.1.2. Fatores de Risco.....	21
2.1.3. Prognóstico e Tratamento.....	24
2.2. DEFICIÊNCIA DE FERRO.....	26
2.2.1. Deficiência de Ferro na Doença Renal Crônica.....	26
2.2.2. Fisiopatologia e Metabolismo do Ferro no Cérebro.....	29
2.2.3. Influências Não Hematológicas do Ferro.....	33
2.3. DECLÍNIO COGNITIVO.....	36
2.3.1. Epidemiologia e Conceitos.....	36
2.3.2. Fatores de Risco para Declínio Cognitivo.....	39
2.3.3. Avaliação de Declínio Cognitivo na DRC e Instrumentos mais usados.....	41
2.4. QUESTÕES SOBRE DECLÍNIO COGNITIVO E DEFICIÊNCIA DE FERRO NA DRC.....	43
3. HIPÓTESE.....	45
4. OBJETIVOS.....	46
4.1. OBJETIVO GERAL.....	46
4.2. OBJETIVO ESPECÍFICO.....	46
5. PACIENTES E MÉTODOS.....	47
5.1. DESENHO DO ESTUDO.....	47
5.2. LOCAL DO ESTUDO.....	47
5.3. PERÍODO DO ESTUDO.....	47
5.4. POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	48
5.4.1. Critérios de inclusão.....	48
5.4.2. Critérios de não inclusão.....	48
5.5. VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	49
5.6. AVALIAÇÃO LABORATORIAL.....	49
5.6.1. Definições.....	49

5.6.2. Exames Solicitados	49
5.7. INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO.....	50
5.7.1. Questionário de Atividades Funcionais – PFEFFER.....	50
5.7.2. Mini-Plus – Episódio Depressivo Maior (DSM-IV).....	50
5.7.3. Inventário de Depressão de Beck – BDI.....	50
5.7.4. Montreal Cognitive Assessment – MoCA.....	51
5.7.5. Teste do Desenho do Relógio – TDR.....	51
5.7.6. Teste de Memória de Figuras.....	52
5.7.7. Dígitos	52
5.7.8. Códigos	53
5.7.9. Memória Lógica I e II.....	53
5.7.10. Fluência Verbal – Categoria Animais.....	53
5.7.11. FAS.....	54
5.7.12. Praxia Dinâmica – Punho/Borda/Mão.....	54
5.7.13. Teste Pictórico de Memória – TEPIC-M.....	54
5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	57
6. RESULTADOS.....	58
7. DISCUSSÃO.....	77
8. REFERÊNCIAS.....	80
APÊNDICE e ANEXOS.....	91

1. INTRODUÇÃO

A incidência e prevalência de doença renal crônica (DRC) no mundo estão aumentando devido a vários fatores como o aumento de obesidade, aumento da incidência e prevalência de doenças crônicas como a hipertensão arterial e o diabetes mellitus (DM), envelhecimento da população e melhora nos critérios de diagnóstico (BASTOS et al., 2009).

É importante ressaltar que a DRC é um problema de saúde pública, haja vista o alto custo do tratamento e o grau de limitação do paciente com a progressão da doença e, que nos últimos 13 anos, houve um aumento de 135% do número de pacientes em diálise no Brasil (SESSO, 2014)

Várias comorbidades estão associadas e/ou são desencadeadas pela DRC, como o DM, a hipertensão arterial, a anemia, o hiperparatireoidismo, a doença aterosclerótica e o acidente vascular cerebral (AVC) (SELIGER et al., 2004, BASTOS et al., 2010).

A anemia é comum nos pacientes com doença renal, sendo que as causas mais frequentes são a deficiência de produção de eritropoietina e deficiência de ferro (LANKHORST, WISH, 2010).

A deficiência de ferro pode levar a declínio cognitivo, mesmo sem anemia evidente e sem doença renal associada, independente da idade (BRUNER et al., 1996, MURRAY-KOLB; BEARD, 2007).

O declínio cognitivo é uma consequência frequente na DRC, ocorrendo numa faixa etária mais jovem que na população geral, sendo pouco reconhecido principalmente na fase inicial (YAFFE, 2010).

A associação de DRC e deficiência de ferro pode ser um fator agravante para declínio cognitivo.

Foram avaliados pacientes com DRC nos estágios iniciais e pré-diálise através de bateria cognitiva e exames laboratoriais, para observarmos se há aumento na frequência ou na intensidade do declínio cognitivo nos pacientes com deficiência de ferro.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Na revisão da literatura, utilizando a base de dados do Pubmed e selecionando os artigos na língua inglesa, foram cruzados os termos MeSH: *“chronic kidney failure”*, *“cognitive disorders”*, *“mild cognitive impairment”* e *“iron deficiency”*, não sendo encontrado nenhum trabalho que contemple as três patologias associadas, na literatura pesquisada, na língua inglesa.

Fizemos então uma busca associando *“chronic kidney failure”* e *“cognitive disorders”*, *“mild cognitive impairment”*, e depois associando *“cognitive disorders”*, *“mild cognitive impairment”* e *“iron deficiency”*, e selecionamos os trabalhos com melhor nível de evidência (revisões sistemáticas, estudos clínicos randomizados, estudos de coorte prospectivos) ou de relevância para nosso estudo, para nossa revisão.

Dos 148 artigos relacionando *“chronic kidney failure”*, *“cognitive disorders”* and *“mild cognitive impairment”* encontrados na busca do dia 16 de abril de

2015, selecionamos 23 artigos. Foram incluídos também outros artigos que tivessem relação com o projeto, publicados em língua inglesa e portuguesa.

2.1. DOENÇA RENAL CRÔNICA

2.1.1. Definição, Epidemiologia e Estadiamento

Os rins são responsáveis por uma variedade de funções incluindo: regulação do débito urinário em relação à ingestão de sal, água e de minerais, remoção de produtos finais metabólicos, incluindo ureia, ácido úrico e creatinina, produção de eritropoietina (hormônio peptídeo que está envolvido no controle da produção de glóbulos vermelhos pela medula óssea), regulação da pressão sanguínea através da modulação do volume de sangue, ativação da vitamina D pela 1- α -hidroxilase, e gliconeogênese (síntese de glicose a partir de fontes não-carboidrato, como proteínas e triglicérides) (KOUSHIK et al., 2010).

Com a queda da filtração glomerular são acumuladas no organismo substâncias tóxicas podendo levar à uremia e à encefalopatia urêmica (TRYC et al., 2011).

Contrariamente ao que se pensava a DRC é muito frequente, apesar de ser pouco diagnosticada, principalmente nos estágios iniciais. Isto se deve ao fato desses estágios cursarem de forma assintomática (BASTOS et al., 2011).

O *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III), conduzido entre 1999 a 2004, realizado nos Estados Unidos, em estudo de prevalência de doença renal, observou uma frequência de 13% de DRC nos estágios 1 a 4 na população geral (CORESH, 2007).

No Brasil não existem estudos semelhantes, mas Bastos et al. (2009) em uma análise dos dados laboratoriais de adultos, utilizando a nova definição de DRC, observaram que 2,3% dos indivíduos tinham alteração da função renal (taxa de filtração glomerular estimada – TFG_e < 45mL/min/1,73m²) ou DRC estágios 3B, 4 e 5. Extrapolando-se esses resultados para a população adulta brasileira sugere-se que cerca de 2,9 milhões de brasileiros teriam um terço ou menos da TFG_e dos indivíduos normais.

Na reunião de consenso do *Kidney Disease Outcome Quality Initiative* – KDOQI (2002), referenciado pelo *Kidney Disease Improving Global Outcomes* – KDIGO (2004 e 2012), tem doença renal todo indivíduo com diminuição na TFG_e abaixo de 60 ml/min/1,73 m² (com ou sem lesão estrutural) ou lesão do parênquima renal, baseado na presença de proteinúria (>30mg/dL em urina isolada) ou hematúria, em pelo menos duas medidas e persistente por mais de três meses.

A definição de DRC, pelas atuais diretrizes do NKF KDOQI™ (2009) se baseia principalmente em três aspectos: alteração estrutural ou anatômica (marcador de lesão renal); alteração funcional (baseada na TFG_e) e um componente temporal (ECKARDT et al., 2009, BASTOS et al., 2011).

Segundo o Projeto Diretrizes para DRC de 2014, a taxa de filtração glomerular pode ser estimada a partir da dosagem da creatinina sérica ou

plasmática e variáveis demográficas, tais como: idade, sexo, raça e tamanho corporal. Podendo-se estimar o processo de filtração glomerular através da depuração da creatinina ou pela TFGe. Uma limitação da técnica para calcular a depuração da creatinina é a necessidade da coleta de urina no período de 24 horas. O NKF KDOQI TM recomenda estimar a TFG através da fórmula de Cockcroft e Gault (CG) (CROCKCROFT, GAULT, 1976); ou a do estudo Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) (LEVEY et al., 1999) e atualmente, a fórmula do grupo Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (LEVEY et al., 2009). A TFGe calculada com a equação do MDRD e a taxa de filtração glomerular real são muito próximas para resultados $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, sendo que a taxa de filtração glomerular excede a TFGe, quando é $>60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{m}^2$, em pequeno valor (LEVEY et al., 1999).

O grupo CKD-EPI desenvolveu uma nova equação, a partir de coorte incluindo indivíduos com e sem DRC, que é uma variação da fórmula do MDRD (LEVEY et al., 2009). A equação CKD-EPI usa as mesmas quatro variáveis da equação do MDRD, mas apresenta melhor desempenho e previsão de risco, com menor viés e maior acurácia (LEVEY et al., 2009). Por esse motivo, preconiza-se o seu uso clínico em substituição às equações de estimação da TFG usadas até agora.

Os estágios da doença renal baseados nesses conceitos mais atuais estão divididos em cinco, e se propôs uma subdivisão para o estágio 3 em dois grupos: 3A e 3B, sendo que o estágio 3A apresenta menor risco e taxa de filtração maior em relação ao 3B (NCC-CC, 2008), a saber:

Tabela 1 – Estadiamento da DRC segundo o NKF KDOQI™ (2009).

Estágio	TFGe*	Lesão renal**
1	≥90	Sim
2	60-89	Sim
3A	45-59	Sim ou não
3B	30-44	Sim ou não
4	15-29	Sim ou não
5	<15	Sim ou não

*(mL/min/1,73m²)

** Proteinúria e/ou hematúria

Vale a pena ressaltar que nem todo paciente com DRC tem queda de função renal, como nos estágios 1 e 2, já o estágio mais avançado na progressão da DRC, ou seja, quando a filtração glomerular atinge valores inferiores a 15 mL/min/1,73m², consideramos a falência funcional renal.

2.1.2. Fatores de Risco

É importante identificar os fatores de risco que desencadeiam a DRC e quais os pacientes em potencial para desenvolvê-la.

Os principais grupos de risco para DRC são os pacientes hipertensos, os diabéticos, idosos acima de 60 anos (devido à diminuição fisiológica da filtração glomerular associada às lesões secundárias a doenças crônicas comuns nos idosos), pacientes com doença cardiovascular (sendo considerado um fator de risco isolado para DRC), familiares de pacientes

com DRC (pela prevalência aumentada de hipertensão arterial, DM, proteinúria e doença renal), obesidade (IMC>30), tabagismo, pacientes em uso de medicações nefrotóxicas (como antiinflamatórios não esteróides) e sedentarismo (KIRSZTAJN, BASTOS, 2007, BASTOS et al., 2010).

Os fatores de risco podem ser divididos em (1) fatores de susceptibilidade, como: idosos, história familiar de DRC, redução da massa renal, baixo peso ao nascer, baixa renda e educação; (2) fatores de iniciação, que iniciam diretamente a lesão renal: DM, hipertensão arterial, doenças autoimunes, infecções sistêmicas, infecções do trato urinário, cálculos urinários, obstruções do trato urinário inferior, toxicidade por drogas e (3) fatores de progressão, que causam piora da função renal e aceleram a queda da taxa de filtração glomerular após o início da lesão renal: proteinúria maciça, hipertensão arterial sistêmica, controle glicêmico inadequado nos diabéticos, tabagismo e obesidade (PROJETO DIRETRIZES, 2012).

A DRC inicia-se nos indivíduos normais, porém com fatores de risco para evoluir com comprometimento renal, sendo que, como os estágios iniciais (estágios 1 e 2) são assintomáticos na maioria dos pacientes, estes indivíduos evoluem para lesão estrutural renal (em geral identificada pela albuminúria), com perda da função renal (diminuição da taxa de filtração glomerular), falência funcional e estágios mais avançados da DRC incluindo a terapia renal substitutiva (TRS). Esses pacientes apresentam risco aumentado de incapacidade e óbito (BASTOS et al., 2010).

Pacientes no estágio final da DRC apresentam níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias e uma característica comum é o aumento do

estresse oxidativo, que é um desequilíbrio entre compostos oxidantes e antioxidantes, em favor da produção excessiva de radicais livres ou em detrimento da velocidade de remoção desses (BARBOSA et al., 2010). Desta forma contribuindo para o desenvolvimento de desnutrição, anemia, resistência à eritropoetina recombinante e aterosclerose (STENVINKEL, 2003).

A deficiência de ferro é a principal causa de resistência à eritropoetina, sendo a segunda causa de anemia na DRC (HÖRL, 2002).

A velocidade e a probabilidade de progressão da DRC são determinadas por interações complexas envolvendo variáveis clínicas, ambientais e fatores genéticos. Os principais fatores são: idade, sexo, DM, hipertensão arterial, proteinúria, anemia, complicações metabólicas, obesidade, tabagismo e dislipidemia (BASTOS et al., 2011). Sendo que o DM e a hipertensão arterial são as principais causas de falência renal em todo o mundo (BASTOS et al., 2009).

A National Kidney Foundation (NKF) recomenda o rastreamento da DRC nos grupos de risco aumentado através de pesquisa de microalbuminúria, pelo menos uma vez ao ano (PROJETO DIRETRIZES, 2014).

As determinações da filtração glomerular e albuminúria, além de serem importantes no diagnóstico e estadiamento, servem para avaliar desfechos e identificar pacientes com maior risco de perda acelerada da função renal associada à morbimortalidade (BASTOS et al., 2011).

2.1.3. Prognóstico e Tratamento

A prevenção primária identificando os fatores de risco e o histórico familiar, associada ao tratamento precoce tem papel fundamental no prognóstico do paciente.

A história natural da DRC é a evolução para a TRS, que nos últimos anos aumentou mais que 50%, tanto no Brasil, quanto nos Estados Unidos da América e na Europa. O diagnóstico precoce e o incremento de medidas para estabilizar a função renal ou para tentar diminuir a queda da filtração glomerular, podem intervir no curso da evolução da DRC (KIRSZTAJN, BASTOS, 2007).

O tratamento da DRC depende de vários aspectos, tais como a etiologia, o estágio da doença, a velocidade de diminuição da filtração glomerular, avaliação de complicações e comorbidades, principalmente as cardiovasculares (KIRSZTAJN, BASTOS, 2007; BASTOS et al., 2010).

Devendo-se incluir: (1) terapia específica baseada no diagnóstico; (2) avaliação e manejo das comorbidades; (3) retardar a perda da função renal; (4) prevenção e tratamento das complicações decorrentes da perda da função renal e das doenças cardiovasculares; (5) preparar o paciente para o estágio final da doença e para a TRS; (6) e iniciar diálise ou encaminhar para transplante renal se sinais de uremia estiverem presentes (KDOQI, 2002).

Um plano de ação deve ser desenvolvido para cada paciente, baseado no estágio da doença pela classificação do KDOQI.

Algumas recomendações para o tratamento das principais comorbidades, como o uso de inibidores da enzima de conversão da angiotensina (IECA) ou de bloqueadores do receptor 1 da angiotensina (BRAT 1) para tratar a hipertensão e proteinúria, o uso de metformina e orientação dietética para os diabéticos, uso de estatinas na dislipidemia e fibratos para hipertrigliceridemia, bem como mudança de hábitos de vida (sedentarismo, tabagismo e uso de álcool), têm trazido melhora na evolução e prognóstico da DRC. O controle de cálcio e fósforo e do paratormônio é fundamental para diminuir as alterações do metabolismo mineral ósseo e a correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio oral pode diminuir a velocidade de queda da filtração glomerular (BASTOS et al., 2010).

Atualmente, recomenda-se no tratamento da anemia, manter os níveis de hemoglobina entre 11,0 -12,0 g/dL para pacientes com DRC e anemia, sendo que o paciente tem que estar com estoque normal de ferro para se iniciar o tratamento com eritropoetina (LANKHORST, WISH, 2010).

A revisão das medicações em uso deve ser feita a cada visita de acompanhamento, visando: (1) ajustar dosagens baseada na TFGe; (2) detectar potenciais efeitos adversos na função renal ou complicações na DRC; (3) detectar interações medicamentosas; (4) e monitorizar as medicações em uso, sempre que possível (KDOQI, 2002).

Ainda pelas recomendações do KDOQI (2002), devem ser incorporadas no plano de tratamento informações sobre auto cuidado, independente do estágio da doença. Pacientes com DRC devem ser encaminhados para o nefrologista, principalmente aqueles com TFGe < 30 mL/ min./ 1,73 m².

2.2. DEFICIÊNCIA DE FERRO

2.2.1 Deficiência de Ferro na DRC

A anemia é uma das complicações mais precoces e frequentes no curso da DRC, sendo que as causas principais são: deficiência na produção de eritropoetina pelos fibroblastos peritubulares renais e a deficiência de ferro (CANZIANI et al., 2006).

Outras causas importantes de anemia na DRC são: a inflamação, hiperparatireoidismo, perdas sanguíneas, diminuição da meia vida das hemácias, deficiência de ácido fólico e de vitamina B12 (RIBEIRO-ALVES, GORDAN, 2014).

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define anemia como níveis de hemoglobina (Hb) < 13,0 g/dl (homens), < 12 g/dl (mulheres em idade fértil e homens > 65 anos) e < 11,0 g/dl (gestantes). (PAIVA et al., 2000; LANKHORST, WISH, 2010), sendo que novos valores estão sendo usados a partir dos estudos epidemiológicos do NHANES III (CORESH, 2007). Porém, inicia-se suplementação de ferro com Hb < 11,0 g/dl nos pacientes com DRC.

A prevalência de anemia varia de 9% a 64% dependendo do estágio da DRC e da definição de anemia (KNIGHT et al., 2010).

A deficiência de ferro é frequente no Brasil, tanto na população geral, quanto nos pacientes com DRC, contribuindo de forma importante para a ocorrência de anemia, sendo que, nos pacientes com DRC, é a principal causa

de resposta inadequada à reposição de eritropoetina recombinante (BEVILACQUA, CANZIANI, 2014).

As diretrizes clínicas do *National Institute for Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDK, 2008) recomendam o uso de suplementação de ferro (oral ou intravenoso) em pacientes com DRC e anemia definida como níveis de hematócrito (Htc) < 33% (mulheres em idade fértil) e < 37% (homens e mulheres na menopausa), em associação com agentes estimulantes da eritropoetina (KNIGHT et al., 2010). Sendo que Htc < 30% está associado com aumento significativo do risco relativo de óbito em paciente com DRC na fase final (STENVINKEL, 2003).

Para os pacientes com DRC nos estágios 3 a 5 não dialítico ou em diálise peritoneal, o Projeto Diretrizes de 2014, sugere iniciar reposição de ferro via oral, com ferritina abaixo de 100 ng/mL e saturação de transferrina abaixo de 20% (ABENSUR, CASTRO, 2014).

Os parâmetros de avaliação do ferro refletem os três estágios da carência de ferro, que se manifesta de forma gradual e progressiva, até o desenvolvimento da anemia ferropriva. O primeiro estágio é a *depleção de ferro*, que afeta os estoques de ferro; o segundo estágio é a *deficiência de ferro* e caracteriza-se por alterações bioquímicas que refletem a insuficiência de ferro para a produção normal de hemoglobina e outros componentes, porém sem diminuição da hemoglobina. O terceiro estágio é a *anemia ferropriva*, onde ocorre diminuição dos níveis de hemoglobina (BRUNER et al., 1996, PAIVA et al., 2000, GROTTTO, 2010).

A DRC é uma condição clínica de inflamação que eleva vários marcadores de inflamação, esse processo de inflamação crônica interfere tanto

na síntese e ação de eritropoetina, como na absorção intestinal de ferro e na sua metabolização dos estoques (BEVILACQUA, CANZIANI, 2014).

O início da inflamação é multifatorial e é um preditor de pior desfecho na fase final da DRC, sendo que a relação entre o aumento das citocinas pró-inflamatórias e o pior desfecho pode ser a presença de anemia (STENVINKEL, 2003).

A hepcidina, um pequeno peptídeo produzido no fígado, está relacionada como sendo um dos principais reguladores da homeostase do ferro, sendo que ela inibe a absorção intestinal do ferro e a liberação de ferro pelos macrófagos e hepatócitos. Com o aumento da inflamação, se eleva os níveis de hepcidina causando uma sequência de eventos, principalmente bloqueio reticuloendotelial e a anemia da inflamação (YOUNG, ZARITSKY, 2009). Porém a dosagem de níveis séricos de hepcidina não mostrou diferença ou superioridade clinicamente com os testes já feitos habitualmente para avaliação do metabolismo do ferro (BEVILACQUA, CANZIANI, 2014).

Em geral, as citocinas podem prejudicar o metabolismo do ferro, levando à “deficiência funcional de ferro” de duas formas: (1) doses aumentadas de eritropoetina podem hiperestimular a eritropoese excedendo a capacidade máxima dos estoques do ferro no fígado; (2) o aumento da ferritina e a diminuição da produção de transferrina desvia o ferro para ser estocado no retículo endotelial, impedindo a saída de precursores de eritrócitos (STENVINKEL, 2003).

Pacientes que não respondem à eritropoetina recombinante podem apresentar uma deficiência funcional ou relativa de ferro. Quando os níveis de

ferritina sérica encontram-se abaixo de 100 ng/mL e a saturação da transferrina está < 20% é caracterizada a deficiência absoluta de ferro (TALIERCIO, 2010).

Tabela 2 - Características dos estágios da deficiência de ferro

Estágios	Fases	Características	Alterações
1º ESTÁGIO	Fase de Depleção de Ferro	Afeta os estoques de ferro	↓ Ferritina sérica 15 – 300 mcg (homens) 15 – 200 mcg (mulheres)
2º ESTÁGIO	Fase da Deficiência de Ferro	Insuficiência de Ferro sem diminuição da Hb	↓ Ferro sérico 13 – 31 mcg (homens) 12-29 mcg (mulheres) ↓ Saturação de transferrina 30% - 45%
3º ESTÁGIO	Fase de Anemia Ferropriva	Diminuição dos níveis de Hb	↓ Hb Anisocitose ↓ VCM* (< 80)

*Hb= Hemoglobina; VCM = Volume corpuscular médio

2.2.2 Fisiopatologia e Metabolismo do Ferro no cérebro

O ferro tem papel importante no metabolismo cerebral e suas alterações têm implicações diferentes dependendo da idade e das regiões cerebrais acometidas. A deficiência de ferro bem como o seu excesso leva a vários tipos de perturbações e doenças.

O sistema nervoso central (SNC) oferece vários obstáculos para a entrada de ferro, como a barreira hematoencefálica (BHE), a compartimentação

regional da função neurológica e a existência de diversos tipos celulares (ROUAULT et al., 2009).

As concentrações de ferro no cérebro humano aumentam progressivamente até aproximadamente os quarenta anos, permanecendo estáveis após essa idade (BARTZOKIS et al., 1997). O ferro tem uma importância muito grande nos primeiros anos de vida devido seu papel na mielinização do SNC. A exigência de ferro pelo cérebro é relativamente alta, sendo que o ferro é um componente essencial dos citocromos a, b, e c, da citocromo oxidase, com importante papel na produção de adenosina trifosfatase (ATP). O cérebro necessita de altas concentrações de ATP para manter os gradientes iônicos de membrana para a transmissão sináptica e o transporte axonal (CONNOR et al., 2001).

O ferro é um co-fator para a hidroxilase das enzimas tirosina e triptofano hidroxilase que estão envolvidas na síntese de neurotransmissores (CHEN et al., 1995). Além disso, tem papel imprescindível na síntese de mielina e oligodendrócitos, pois é essencial para a biossíntese de lipídios e colesterol, que são substratos importantes, bem como para enzimas metabólicas (CONNOR, MENZIES, 1996). Há ainda uma suposta relação na atividade do sistema GABAérgico. A concentração de ferro é elevada em regiões e núcleos específicos do cérebro principalmente nas áreas relacionadas com a função motora, incluindo o globo pálido, substância negra e núcleo dentado, regiões com grande concentração de dopamina, que tem papel na cognição e nas emoções. Sendo que, o córtex motor tem maior concentração de ferro que outras áreas corticais (CONNOR et al., 2001).

No aspecto celular, os oligodendrócitos são as células cerebrais com maior acúmulo de ferro, principalmente nos tratos de substância branca do cérebro, mas também nos núcleos ricos em ferro como substância negra e estriado (BEARD, 2003). O acúmulo de ferro pelos oligodendrócitos e a produção de mielina estão biologicamente ligados.

Várias proteínas estão envolvidas na manutenção da homeostase de ferro no cérebro como a transferrina e a ferritina. O RNA mensageiro (m-RNA) da transferrina, proteína de mobilização do ferro, tem sido encontrado no cérebro em oligodendrócitos e nas células epiteliais do plexo coróide (ROUAULT et al., 2009). Na maioria dos órgãos do corpo, o mRNA da transferrina é relativamente alto antes do nascimento e diminuiu após o nascimento. No cérebro acontece o contrário, seguindo um padrão compatível com o aparecimento e progressão da mielinização. A transferrina endógena no cérebro é necessária para o transporte do ferro no cérebro (CONNOR et al., 2001).

A ferritina, que é a proteína de armazenamento do ferro, possui duas subunidades com funções e distribuição celular distintas no cérebro. A subunidade H-ferritina está envolvida na captação rápida e reaproveitamento do ferro, enquanto a forma L-ferritina está associada com o armazenamento de ferro a longo prazo. Em nível celular, a ferritina inicialmente está presente na micróglia e posteriormente nos oligodendrócitos, coincidindo com a mielinização (HAN et al., 2000). As proteínas de ligação são responsáveis por regular a quantidade de ferro intracelular, se ligam a m-RNAs de ferritina e receptores de transferrina e regulam a expressão dessas proteínas, afetando a quantidade de ferro que entra em uma célula e é armazenado em ferritina

(ROUAULT et al., 2009). Sua expressão e distribuição celular são afetadas na doença de Alzheimer (DA), devido à maior vulnerabilidade ao estresse oxidativo.

Os mecanismos para a absorção do ferro celular diferem conforme o tipo celular: os neurônios adquirem ferro por meio da interação de transferrina e receptores de transferrina que estão presentes em sua superfície (como na maioria das células do corpo); nos oligodendrócitos dos tratos de substância branca do cérebro, não há receptores de transferrina no adulto, porém em estudos foram encontrados receptores de ferritina, acredita-se que estas células tenham um único mecanismo de aquisição de ferro; sendo que as células da micróglia adquirem ferro provavelmente por fagocitose (HULET et al., 1999, CONNOR et al., 2001). O mecanismo de transporte de ferro no cérebro é feito através das células endoteliais que revestem a vascularização e formam a BHE. Este mecanismo envolve a captação de ferro por meio da interação de transferrina com os receptores de transferrina encontrados na vasculatura da BHE (CONNOR et al., 2001). O sistema ventricular (células epiteliais do plexo coróide) contém transferrina, ferro e ferritina e desempenha papel importante na regulação do transporte de ferro para o cérebro (ROUAULT et al., 2009).

Várias anormalidades no funcionamento cerebral têm sido relacionadas com a deficiência de ferro, tais como alterações na cognição, função motora, atividades relacionadas com a dopamina e na mielinogênese (CONNOR et al., 2001).

2.2.3 Influências Não Hematológicas do Ferro

O ferro executa importantes funções no metabolismo humano e é um dos micronutrientes mais estudados e melhor descritos na literatura (PAIVA et al., 2000). As influências e alterações não hematológicas do ferro são várias e podem se manifestar em qualquer estágio da carência de ferro, mesmo sem anemia e em qualquer faixa etária (BRUNER et al., 1996, MURRAY-KOLB, BEARD, 2007). Pacientes com anemia podem apresentar fadiga, redução na capacidade para realizar exercícios, redução da libido e declínio cognitivo (DC) (CANZIANI et al., 2006), porém é pouco reconhecido que a deficiência de ferro por si possa ser causa desses sintomas.

Agarwal (2007) reuniu diversos estudos clínicos e em estudos em animais, nos quais se observou benefícios na suplementação de ferro em vários aspectos, tais como: desempenho físico, termoregulação, função cognitiva, síndrome das pernas inquietas, na função imune e na absorção de alumínio.

A melhora no desempenho físico com a suplementação de ferro foi observada em vários estudos em animais e em humanos e o mecanismo presumido para esse efeito é a redução do transporte de O₂ nos tecidos dos pacientes com deficiência de ferro, além da diminuição da capacidade oxidativa celular (HINTON et al., 2000, HAAS, BROWNLIE et al., 2004).

Pessoas com deficiência de ferro com níveis normais de hemoglobina podem ter uma capacidade diminuída para manter a temperatura corporal em resposta ao estresse e ao frio. Resultados de um estudo indicam que apesar da queda de temperatura corporal ocorrer também no grupo controle,

indivíduos com deficiência de ferro, independentemente de ter hemoglobina normal ou não, tiveram um consumo de O₂ e a atividade sináptica aumentados, sugerindo perda de calor por deficiência de ferro e não pela anemia em si (MARTINEZ- TORRES et al., 1984, AGARWAL, 2007).

A síndrome das pernas inquietas (SPI), doença em que o paciente sente um desconforto intenso, podendo chegar à dor nas pernas, sentindo alívio com o movimento, também foi relacionada com a deficiência de ferro. Em estudo com Ressonância Magnética em pacientes com SPI, Allen et al. (2001) observaram que esses pacientes tinham estoques reduzidos de ferro na substância negra em comparação com controles normais. Em outro estudo com pacientes em hemodiálise com SPI, tratados com ferro intravenoso por quatro semanas, mostraram melhora em comparação com grupo placebo que não teve nenhuma melhora (SLOAND, 2004). Em um estudo de caso-controle com pacientes com DRC não dialítica, observou-se que a SPI está associada com a DRC independente de outros fatores associados (MERLINO, LORENZUT, GIGLI et al., 2010).

Beard (2001) resumiu as anormalidades na função imunológica na deficiência de ferro, que consistem em reduzir a atividade bactericida de macrófagos, reduzir a atividade de mieloperoxidase dos neutrófilos, diminuir o número de linfócitos T, blastogênese, mielogênese e anomalias de migração. Além disso, os linfócitos ativados produzem menos interleucina-2. A atividade humoral parece ser menos afetada.

O efeito do ferro sobre a absorção de alumínio foi estudado *in vivo* e *in vitro* por Cannata et al. (1991), que mostrou que a depleção de ferro aumenta significativamente a absorção e captação celular de alumínio e os autores

sugerem que os indivíduos sensíveis, tais como pacientes com DRC, apresentam risco maior de toxicidade se apresentarem deficiência de ferro.

Extensa literatura suporta um papel importante do ferro para a síntese, captação e degradação de neurotransmissores. O ferro é importante para a função mitocondrial que é ricamente distribuída no tecido cerebral metabolicamente ativo (YOU DIM, 2000, CONNOR et al., 2001, AGARWAL, 2007, ROUALT et al., 2009).

Estudo clínico duplo cego randomizado com adolescentes americanas com deficiência de ferro e sem anemia (ferritina sérica ≤ 12 mcg/L com Hb normal), evidenciou prejuízo cognitivo (foram usados testes de atenção e memória) nas adolescentes com deficiência de ferro e melhora do desempenho de aprendizagem verbal e memória após algumas semanas de suplementação com sulfato ferroso (BRUNER et al., 1996). Em outro estudo com mulheres com deficiência de ferro, com e sem anemia, verificou-se que o aumento da concentração sérica de ferritina foi associado com melhora no desempenho em atenção, memória e aprendizado de tarefas. Em contraste, a anemia foi significativamente relacionada com a velocidade de processamento, e aumento de hemoglobina melhorou significativamente a velocidade de processamento e memória procedural (MURRAY-KOLB, BEARD, 2007).

2.3. DECLÍNIO COGNITIVO

2.3.1. Epidemiologia e Conceitos

A partir da década de 60 houve um progressivo aumento na população idosa no Brasil, com um aumento na expectativa de vida (BURLÁ et al., 2013). As estimativas apontam para um crescimento de 300% no número de pessoas com mais de 60 anos, nos próximos 50 anos, principalmente nos países menos desenvolvidos (SCAZUFCA et al., 2002). Haverá pela primeira vez na humanidade mais pessoas acima dos 60 anos que crianças menores de 14 anos (BURLÁ et al., 2013).

Dentre as condições crônico-degenerativas, a demência é uma das mais importantes causas de morbimortalidade (ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2012). O DC, incluindo demência, na maioria das vezes está associado com a idade e, com o envelhecimento da população, observamos aumento no número de casos DC, de Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), e quadros demenciais como a demência de Alzheimer (DA) e a demência vascular (DV) que são as mais frequentes (STEPHAN et al., 2009).

Os critérios mais comumente usados para o diagnóstico eram baseados no *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition* (DSM-IV). Nos atuais critérios recomendados pelo Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (ABN) a demência é diagnosticada quando há sintomas cognitivos ou comportamentais (neuropsiquiátricos) que interferem no trabalho ou nas atividades de vida diárias (AVD's), apresentam declínio em relação a níveis prévios de

desempenho e não são justificados por *delirium* (estado confusional agudo) ou doença psiquiátrica. Os comprometimentos cognitivos ou comportamentais devem afetar pelo menos dois dos seguintes domínios: memória, funções executivas, habilidades visuoespaciais, linguagem, personalidade ou comportamento (DAMASCENO et al., 2005, FROTA et al., 2011).

A DA representa cerca de 60% de todas as demências, sendo a causa principal de demência (LOGIUDICE, 2002, GALLUCCI NETO et al., 2005, CHAVES et al., 2011). Nos critérios atuais a DA pode ser diagnosticada em três fases: DA pré-clínica (diagnóstico apenas para pesquisa), comprometimento cognitivo leve devido à DA e demência da DA (FROTA et al., 2011). A perda progressiva da memória é o sintoma mais frequente, sendo que com a progressão da doença há prejuízo de outras funções cognitivas como cálculo, raciocínio abstrato, julgamento e habilidades visuoespaciais (GALLUCCI NETO et al., 2005).

O termo CCL é definido como uma condição caracterizada por declínio cognitivo amnésico ou de múltiplos domínios, que não pode ser justificado pela idade ou escolaridade, porém sem comprometimento funcional significativo nas AVD's, apresentando taxa de conversão para demência de 10% a 20% ao ano (WERNER, KARCZYN, 2008, MCQUILLAN, JASSAL, 2010, ETGEN, 2011). Atualmente, o Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN, recomendou dois conjuntos de critérios que podem ser usados no diagnóstico de CCL devido à DA: critérios clínicos centrais (mencionados acima) e critérios de pesquisa clínica (com uso de biomarcadores) (FROTA et al., 2011).

De acordo com os critérios diagnósticos do DSM-IV, CID-10-CDP, CADDTC e NINDS-AIREN, a demência vascular é caracterizada por DC em múltiplos domínios, incluindo declínio da memória e em outras esferas da cognição, tais como: afasia, apraxia, agnosia ou disfunção executiva, interferindo nas AVD's, e a presença de sinais e sintomas neurológicos ou de neuroimagem indicativa de doença cerebrovascular (por ex. infartos múltiplos, ou em localização estratégica, ou comprometimento extenso da substância branca) (CHUI et al., 1992, STEPHAN et al., 2009, ENGELHARDT et al., 2011).

Dentre os diagnósticos diferenciais de demência estão depressão e *delirium*. Sendo que a depressão pode ocorrer concomitante com o quadro de demência ou constituir um pródromo da doença. É necessária uma avaliação do estado psíquico, através de anamnese e, se possível, relato adicional de familiar, além de uso de questionários específicos. O *delirium* é caracterizado por alterações de consciência, declínio cognitivo e atencional, de início agudo e caráter flutuante, com alucinações associadas. Está associado a aumento de morbimortalidade, sendo frequente em pacientes acima de 65 anos (BOTTINO et al., 2011). Avaliando 362 pacientes com DRC estágios 3 e 4, Feng, Yap e Ng (2013), encontraram associação entre DC e sintomas depressivos, estando associada a maior risco de morte em 4 anos de acompanhamento. A Tabela 3 descreve as principais diferenças entre as causas mais freqüentes de DC.

Tabela 3 – Principais Diferenças entre as causas mais freqüentes de DC

Sintomas	Patologia	CCL*	DA*	DV*	Depressão	Delirium
Início		Insidioso	Insidioso	Abrupto Relacionado a evento isquêmico	Insidioso Às vezes agudo	Agudo
Progressão		Lenta em meses/anos	Lenta em anos	Em degraus	Semanas a meses	Flutuações rapidamente progressiva
Alteração da Atenção		Sim	Sim	Depende da região atingida	Sim	Sim
Alteração da Memória		Sim	Sim	Depende da região atingida	Não	Sim
Alteração das Funções Executivas		Às vezes	Sim	Sim	Não	Sim
Sintomas Neuropsiquiátricos		Não	Às vezes	Às vezes (apatia ou desinibição)	Sim (Disforia, Ansiedade, Desinteresse)	Sim (Alucinações e ilusões)
Comprometimento das AVD's*		Não	Sim	Sim	Às vezes	Sim

*DC=Declínio Cognitivo; CCL= Comprometimento Cognitivo Leve; DA= Doença de Alzheimer; DV= Demência Vascular; AVD's= Atividades de vida diária.

2.3.2. Fatores de risco para Declínio Cognitivo

O envelhecimento populacional é o principal fator de risco para DC, sendo que o Brasil é um dos países em desenvolvimento nos quais o envelhecimento da população está ocorrendo com maior velocidade (SCAZUFCA et al., 2002). As doenças cerebrovasculares, precipitadas principalmente pela hipertensão arterial e o DM, frequentemente evoluem com quadro demencial, sendo que a demência vascular é a segunda maior causa de demência (GALLUCCI NETO et al., 2005).

O estudo *Chronic Renal Insufficiency Cohort* (CRIC), estudo de coorte observacional prospectivo, estabeleceu examinar os fatores de risco e mecanismos de progressão da DRC e doença cardiovascular (DCV). O estudo

CRIC Cognitive (CRIG COG), um braço do estudo do CRIC, proporcionou a oportunidade de investigar comprometimento cognitivo em indivíduos idosos, com diversas etnias com uma larga gama de função renal, para avaliar vários domínios cognitivos e determinar qual a relação entre DRC e função cognitiva como um fator independente de fatores clínicos e demográficos. Os autores encontraram declínio cognitivo global, na nomeação, na atenção, nas funções executivas e na memória evocativa nos pacientes em estágio mais avançado de DRC (TFGe < 30) (YAFFE, 2010, KURELLA, YAFFE, 2011).

Pacientes com DRC têm maior prevalência de DCV subclínica, além de fatores de risco tradicionais: hipertensão arterial, DM, hipercolesterolemia e tabagismo (ETGEN et al., 2009, 2012).

A modificação dos fatores de risco vascular é uma estratégia de prevenção razoável, embora não especificamente testada em pacientes com DRC na fase final, enquanto o papel das intervenções propostas visando os fatores de risco associados à terapia renal substitutiva, como a anemia e dose de diálise, necessita de ensaios clínicos (KURELLA, YAFFE, 2011).

As demências chamadas reversíveis correspondem a uma minoria dos casos de DC e são situações clínicas potencialmente reversíveis como a hidrocefalia de pressão normal (HPN), deficiência de vitamina B12, pelagra (deficiência de niacina), devido ao hipotireoidismo não tratado, demências infecciosas (devido ao vírus HIV, sífilis, neurocisticercose entre outras), alcoolismo e depressão (GALLUCCI NETO et al., 2005).

2.3.3 DC na DRC e Instrumentos de Avaliação mais usados

O DC, incluindo a demência, afeta 16-38% dos pacientes com DRC. A demência está associada com maior risco de morte, suspensão da diálise, hospitalização e aumento no custo do atendimento. Sendo assim, a identificação e avaliação objetiva do DC, pode melhorar os cuidados clínicos (KURELLA, YAFFE, 2011). DC inclui o CCL além da demência, daí a importância do diagnóstico precoce nessa 'janela terapêutica' para a modificação dos fatores de risco (ETGEN et al., 2012).

Há vários fatores que aumentam o risco de DC e demência na DRC. Além dos riscos gerais como: aumento da idade, raça não branca, baixo status sócio-econômico, baixa escolaridade, DM, HAS e dislipidemia; existem os fatores específicos da DRC, que são: anemia, albuminúria, retenção de solutos urêmicos, inflamação, estresse oxidativo, calcificações vasculares, hiponatremia e fatores associados à diálise (KURELLA, YAFFE, 2011). A DRC é considerada um fator de risco independente para DC (ETGEN et al., 2012).

Um estudo prospectivo de coorte observacional com 886 idosos sem demência que participaram do programa *Rush Memory and Aging Project* com três anos e quatro meses de acompanhamento, observou que a queda de 15ml/min/1,73m² na TFGE (\pm 1dp) no início do estudo, aumentava a taxa de declínio cognitivo de maneira similar ao efeito de ter mais três anos de vida no início do estudo. Esse estudo utilizou uma bateria com 19 testes cognitivos, avaliando a cognição global e cinco domínios cognitivos (BUCHMAN et al., 2009). Uma análise no *United States Renal Data System (USRDS)* observou que demência é um forte preditor de mortalidade em pacientes na pré-diálise

(MC QUILLAN, JASSAL, 2010). O estudo *Reasons for geographical and Racial Differences in Stroke* - REGARDS (KURELLA et al., 2008) avaliou 23.000 indivíduos ≥ 45 anos e a DRC foi associada com aumento de 23% na prevalência de declínio cognitivo.

Etgen et al. (2012), fizeram a primeira meta-análise que avalia a relação entre DRC e DC, incluindo 54.779 participantes e observaram que, tanto os estudos longitudinais quanto os transversais revelaram risco aumentado de DC nos pacientes com DRC, independente do estágio da DRC. Tanto a prevalência quanto a progressão do DC são inversamente associados com o grau de função renal. Além disso, *delirium*, depressão e DC são condições altamente prevalentes em pacientes com DRC (MC QUILLAN, JASSAL, 2010).

Mesmo sabendo que os tratamentos para demência têm eficácia modesta, estratégias de triagem cognitiva possibilitam definir metas de atendimento desses pacientes, visto que o DC interfere no auto cuidado e na tomada decisões, facilitam o planejamento antes de chegar na fase final da DRC, bem como possibilita retardar a evolução da doença. Além disso, pode se identificar quadros de delírio e depressão (KURELLA, YAFFE, 2011).

A Revisão Sistemática feita por Etgen et al. (2012), revelou que os métodos de avaliação cognitiva mostraram grande variação entre os vários estudos, justificando os resultados conflitantes encontrados em alguns deles. Dentre os instrumentos de triagem cognitiva habitualmente usados, apenas a subescala de cognição do *Kidney Disease Quality of Life* (KDQOL-CF) (KURELLA et al., 2004) está validada para pacientes com DRC. Porém é interessante usar outras escalas e testes mais sensíveis para as alterações cognitivas na DRC. Entre os mais usados estão: Teste do Desenho do Relógio

(TDR), Minicog, MEEM, St Louis University Mental Status Exam (SLUMS) (PINTO, 2007) e Montreal Cognitive Assessment (MoCA), que avaliam habilidades visuoespaciais, função executiva, orientação, memória evocativa, atenção e fluência verbal (KURELLA, YAFFE, 2011).

2.4 QUESTÕES SOBRE DC E DEFICIÊNCIA DE FERRO NA DRC

Pesquisamos na literatura (PUBMED) e observamos que há poucos estudos e não encontramos estudos brasileiros, que avaliem a associação entre deficiência de ferro e DC em pacientes com DRC, apesar da frequência aumentada de ambas as patologias na DRC.

A anemia na DRC tem sido associada com DC e testes neuropsicológicos demonstraram melhora com o tratamento da anemia (MURRAY-KOLB, BEARD, 2007, ETGEN et al., 2012). A deficiência de ferro inicia-se em estágios precoces da doença estando associada com a anemia. Estudos mostraram haver DC na deficiência de ferro, mesmo sem anemia associada (BRUNER et al., 1996; MURRAY-KOLB, BEARD, 2007).

A anemia ferropriva é comum nos pacientes com DRC, com grande importância no suporte à eritropoese, sobretudo nos pacientes tratados com eritropoetina, e considerada fator de risco independente para DC (CONNOR et al., 2001). A DRC é uma patologia inflamatória que leva a aumento dos níveis de citocinas inflamatórias e hepcidina, com isso diminuindo os estoques de ferro, podendo levar a DC.

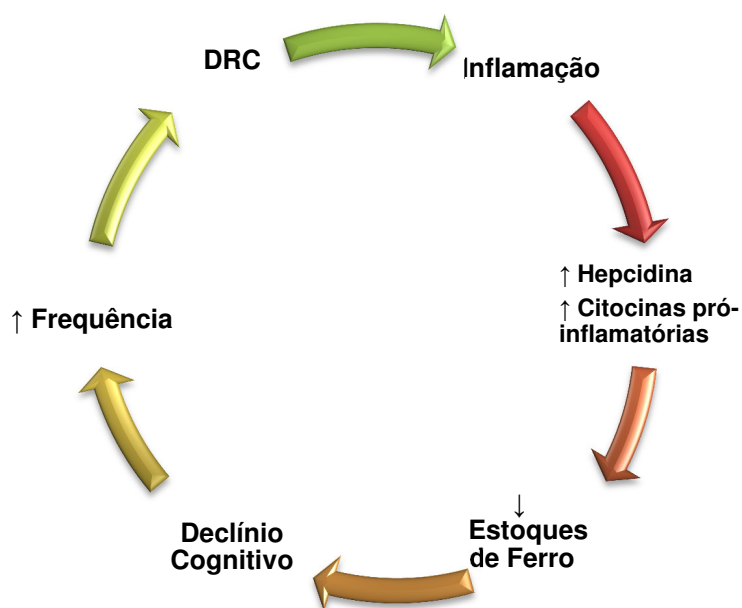


Ilustração1– Mecanismo de declínio cognitivo na DRC pela deficiência de ferro

A relevância deste estudo está na frequência aumentada tanto de deficiência de ferro, quanto de DC nos pacientes com DRC. Sendo que o DC é pouco valorizado nesses pacientes em virtude da complexidade da DRC e das várias comorbidades.

Este estudo traz benefícios para pacientes e familiares, melhorando os cuidados com o paciente e sua qualidade de vida, através de maior conhecimento da sua condição cognitiva, tendo impacto positivo no tratamento da DRC.

3. HIPÓTESE:

Nossa hipótese é que pacientes com DRC com deficiência de ferro teriam maior frequência de DC.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GERAL

Avaliar a influência da deficiência de ferro no DC em pacientes com DRC não dialítica.

4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Investigar possíveis associações entre DC e deficiência de ferro nesses pacientes.

Investigar possíveis associações entre deficiência de ferro e outros fatores associados à DRC, como depressão e SPI.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DESENHO DO ESTUDO

Foi feito um estudo de corte transversal, em amostra por conveniência.

Este projeto foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa (CEP) do Hospital Universitário da UFJF, sob registro nº 01995112.6.0000.5147.

5.2 LOCAL DO ESTUDO

O estudo foi feito na cidade de Juiz de Fora, MG, nos ambulatórios do Centro Hiperdia da Fundação Instituto Mineiro de Ensino e Pesquisas em Nefrologia (IMEPEN) – Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisa e Tratamento em Nefrologia (NIEPEN) – Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF).

5.3 PERÍODO DO ESTUDO

Os dados foram coletados no período de abril de 2013 a dezembro de 2014, através de coleta de sangue, triagem cognitiva completa com o paciente e uma entrevista com um acompanhante do paciente sobre atividades funcionais que eventualmente foi feito por telefone.

5.4. POPULAÇÃO DO ESTUDO

Pacientes atendidos nos ambulatórios de DRC do Núcleo Interdisciplinar de Estudo, Pesquisa e Tratamento de Doenças Renais (NIEPEN), encaminhados pela equipe multidisciplinar do serviço, composta por médicos, enfermeiros, farmacêuticos, psicólogos, nutricionistas, assistentes sociais e educadores físicos; seguindo os critérios abaixo:

5.4.1 Critérios de inclusão

- Indivíduos com DRC até estágio 5 não dialítico
- Idade igual ou superior a 21 anos independente da cor, sexo e classe social
- Concordância em participar do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) (Apêndice 1)

5.4.2 Critérios de não inclusão

- Idade menor que 21 anos ou maior que 65 anos
- Diagnóstico clínico de deficiência mental
- Traumatismo crânio encefálico (TCE) que tenha resultado em internação
- Comprometimento motor incapacitante
- Distúrbios visuais e auditivos não corrigidos
- Diagnóstico clínico de *delirium*
- Recusa em assinar o TCLE

5.5 VARIÁVEIS ESTUDADAS

As características clínicas e sócio-demográficas foram coletadas dos prontuários médicos e utilizadas nas análises estatísticas. Foram avaliadas as seguintes variáveis: idade, sexo, cor, escolaridade, estado civil, etiologia da insuficiência renal, estágio da doença, comorbidades, história de alcoolismo, uso de medicações (benzodiazepínicos, opiáceos, sedativos e antidepressivos) e uso de estimulantes da eritropoese (eritropoetina – dose em uso).

5.6 AVALIAÇÃO LABORATORIAL

5.6.1. Definições: O sangue foi coletado em período próximo da avaliação cognitiva (demos uma margem de tempo de até 3 meses, para que os pacientes conseguissem realizar os exames), para avaliar deficiência de ferro ou outras alterações que estejam relacionadas com DC.

5.6.2. Exames Solicitados: Hemograma completo, sódio, potássio, glicemia de jejum, TSH ultra-sensível, Ácido fólico, Vitamina B12, VDRL, Uréia, Creatinina, Cálcio, Magnésio, Albumina, Alanina aminotransferase, Aspartato aminotransferase, Colesterol total, HDL, Triglicérides, Paratormônio Intacto, Ferritina sérica, Ferro sérico, Índice de saturação da transferrina, Proteína C Reativa ultra-sensível e 25-hidroxi-vitamina D.

5.7 INSTRUMENTOS DE AVALIAÇÃO

Na avaliação cognitiva foram utilizados 9 instrumentos de rastreio cognitivo, que avaliam cognição global e funções cognitivas específicas, priorizando os testes que avaliam funções executivas. Além de um questionário de atividades funcionais e duas escalas de depressão. Foram incluídas: Escala de Sonolência Diurna de Epworth, Questionário Clínico de Apnéia Obstrutiva de Sono de Berlin, Cinco perguntas sobre sintomas de Pernas Inquietas. O tempo médio de duração da avaliação foi de aproximadamente 50 minutos.

5.7.1. QUESTIONÁRIO DE ATIVIDADES FUNCIONAIS (PFEFFER et al., 1982): consiste de dez questões respondidas por um acompanhante que conviva com o paciente. As questões estão relacionadas com as atividades funcionais do paciente sendo que o escore varia de 0 a 30 pontos. Escore ≥ 5 pontos é indicativo de comprometimento funcional significativo.

5.7.2. MINI-PLUS (DSM-IV): Entrevista diagnóstica de depressão, baseada nos critérios do DSM -IV e CID 10, subdividida em 12 etapas com respostas SIM/NÃO que vão construindo um algoritmo cujo resultado SIM/NÃO tem valor diagnóstico para depressão maior.

5.7.3. INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK – BDI (BECK et al., 1961, GORESTEIN; ANDRADE, 1998): questionário constituído por 21 grupos de afirmações relacionadas ao estado emocional, com escores variando de 0 a 63

pontos. Sendo que pontuações entre 0 a 11 pontos: nível mínimo; de 12 a 19 pontos: nível leve; de 20 a 35 pontos: nível moderado e de 36 a 63 pontos: nível grave. É considerado padrão ouro para depressão e foi utilizada para identificar pacientes deprimidos. Utilizamos ponto de corte ≥ 13 pontos para sintomas depressivos, pois um dos itens do questionário está relacionado com sintomas físicos (“cansaço”), que poderia ser devido à DRC.

5.7.4. MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT – MoCA (Versão experimental brasileira: SARMENTO; BERTOLUCCI; WAJMAN, 2007): teste de rastreio semelhante ao MEEM, porém mais sensível porque inclui tarefas de função executiva. Em estudo de validação com idosos brasileiros, para identificar CCL, foi observada sensibilidade de 81% e especificidade de 77%, em comparação com o MEEM que tem sensibilidade de 60% e especificidade de 68% (MEMÓRIA et al., 2013). Total de 30 pontos considera-se normal ≥ 26 pontos, porém foi considerado ponto de corte ≥ 25 pontos ajustando para a escolaridade da amostra estudada. Obs.: Fizemos análises separadas do desenho do relógio com os escores propostos por Schulman.

5.7.5. TESTE DO DESENHO DO RELÓGIO – TDR (SHULMAN, 2000): Na avaliação proposta por Schulman em 2000, é dado um círculo pré-desenhado com aproximadamente 10cm de diâmetro, ou pede-se ao paciente para desenhar um relógio completo e marcar 11h e 10 min. Este teste não é cronometrado e o paciente pode fazer quantas tentativas achar necessário. A pontuação varia de 0 a 5 pontos, considerando quanto melhor o desenho, maior a pontuação. Escores ≥ 3 pontos são considerados normais.

5.7.6. TESTE DE MEMÓRIA DE FIGURAS (NITRINI et al., 1994, NITRINI et al., 2007): Teste de 10 figuras da Bateria Breve de Rastreo Cognitivo (BBRC) que avalia a nomeação, memória incidental, memória imediata, aprendizado, evocação e o reconhecimento. Por ser um teste de figuras, sofre pouca influência da escolaridade, sendo sugerido pela Academia Brasileira de Neurologia (ABN) para investigar memória em pacientes analfabetos. O paciente deve nomear corretamente 10 figuras mostradas em uma folha e imediatamente recordá-las, após a folha ter sido retirada (memória incidental). As figuras são mostradas mais duas vezes, com intervalo de 30 segundos, orientando que devem ser memorizadas (memória imediata e aprendizagem). Usa-se um distrator (como por exemplo, o Dígitos e Códigos) e após 5 minutos faz-se a evocação. Mostra-se, então uma segunda folha com outras figuras misturadas com as 10 primeiras e faz-se o reconhecimento. Considera-se os seguintes escores: Percepção visual/Nomeação corretas ponto de corte (PC) = 9; nomeação correta PC = 9; Memória incidental PC = 5; Memória imediata 1 PC= 6; Memória imediata 2 PC= 6; Evocação de 5 minutos PC=5; Reconhecimento de figuras PC = 9 sendo que o escore final para o reconhecimento é calculado pela subtração das respostas corretas menos as intrusões.

5.7.7. Dígitos (Ordem Direta e Ordem Inversa)(subteste da escala WAIS-III) (NASCIMENTO, 2000; NITRINI et al., 2005): Teste que avalia a atenção concentrada na ordem direta dos dígitos e memória de trabalho na ordem inversa dos dígitos. Solicita-se ao paciente repetir uma sequência crescente de

dígitos, primeiramente na ordem direta e depois na ordem inversa. Espera-se que o paciente possa repetir ≥ 5 na ordem direta e ≥ 3 na ordem inversa.

5.7.8. Códigos (subteste da escala WAIS-III)(NASCIMENTO, 2000): Subteste de execução que verifica atenção e velocidade de processamento. O paciente deve seguir um modelo de códigos associados a número numa sequência aleatória e é cronometrado o tempo. A pontuação máxima é 133 pontos, utilizamos o percentual de acertos em 120 segundos.

5.7.9. MEMÓRIA LÓGICA I e II (WMS-III)(LEZAK; HOWIESON; LORING, 2004): Subteste da Escala de Memória de Wechsler que avalia memória auditiva imediata e remota; reconhecimento auditivo remoto; memória imediata; memória geral. O paciente ouve duas histórias e é orientado a relatar cada uma delas, é solicitado que ele memorize as histórias para evocação mais tarde. Contabilizamos o percentual de acertos na memória imediata e na memória evocativa.

5.7.10. FLUÊNCIA VERBAL – Categoria Animais (MORRIS et al., 1989): É um teste de rápida e fácil aplicação que avalia atenção sustentada, linguagem e funções executivas. Pede-se para o paciente falar o maior número de animais que conseguir lembrar em 60 segundos. Considera-se normal os valores: ≥ 9 animais para analfabetos; ≥ 12 animais para baixa e média escolaridade e ≥ 13 para alta escolaridade.

5.7.11. *FAS (MACHADO et al, 2009)*: Teste de fluência verbal categoria fonêmica. Avalia atenção sustentada, linguagem e funções executivas. Semelhante ao teste de fluência verbal categoria animais, porém avalia categorias fonêmicas com as letras “F”, “A” e “S”, também cronometrando um minuto para cada letra, não sendo permitido incluir nomes próprios (pessoas e lugares) e é dada a orientação de não conjugar verbos (citar o infinitivo). Sofre efeito da escolaridade, considera-se <13 para escolaridade = 1-3 anos CC; <20 escolaridade 4-7 anos = CC; < 23 para escolaridade 8-11 anos = CC; < 31 para escolaridade maior que 12 anos = CC. Utilizamos pontuação do percentil 25.

5.7.12. *PRAXIA DINÂMICA – Punho-Borda-Mão (LURIA, 1980, NITRINI et al., 2005, BEATO et al., 2007)*: descrito por Luria (1980), a sequência de gestos alternados faz parte da Bateria de Avaliação Frontal (BAF). Na série motora solicitada o paciente tem que organizar, manter e executar ações sucessivas alternadas e está relacionada com as funções executivas frontais. Pede-se ao paciente para observar a sequência de gestos feita primeiro pelo examinador, depois o paciente faz junto com o examinador e depois faz sozinho. Pontua-se de 0 a 3 pontos, conforme a capacidade para imitar e reproduzir corretamente a sequência e considera-se normal o paciente que executa 6 séries sozinho.

5.7.13. *TESTE PICTÓRICO DE MEMÓRIA (TEPIC-M) (RUEDA, SISTO, 2007)*: Teste visual de memória de curto prazo em que é apresentada uma paisagem com vários detalhes e pede-se para o paciente observar por um minuto, imediatamente após o paciente tem que descrever todos os elementos que

conseguir se lembrar durante dois minutos. Utilizamos o ponto de corte de ≥ 11 itens.

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO

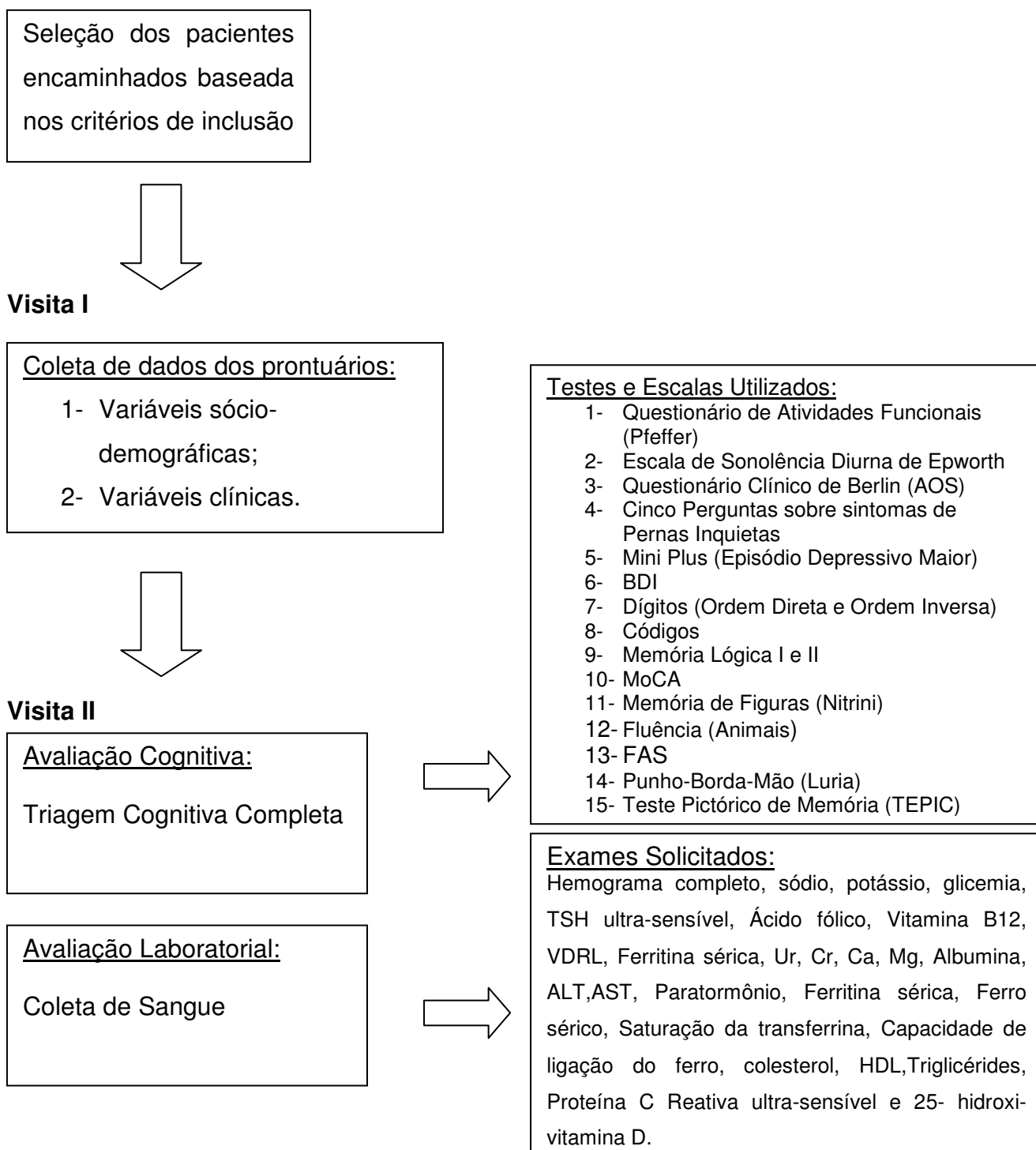


ILUSTRAÇÃO 2 – Fluxograma da sequência de coleta de dados e avaliação.

5.8. ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise dos dados foi feita de acordo com o tipo de variável: numéricas pela média e desvio padrão, mediana, mínima e máxima, e as variáveis qualitativas por meio de porcentagem e pelas frequências, no caso das variáveis categóricas, para análise da avaliação neuropsicológica, da avaliação laboratorial e das características demográficas. Para comparar as variáveis sociodemográficas, clínicas e laboratoriais entre pacientes com IST > e < 20% e Ferritina > e < 100 utilizamos o teste t de Student para amostras independentes, Mann Whitney ou Qui-Quadrado. Realizado teste de Correlação de Pearson ou Spearman (conforme a característica da variável) entre Hemoglobina, IST, Ferritina e PCR e testes neuropsicológicos. Finalmente realizamos uma Regressão Linear tendo como variável desfecho o MoCA e variáveis independentes a idade, escolaridade, diabetes mellitus, depressão, TFG e no modelo 1: IST; modelo 2: Ferritina e no modelo 3: Hemoglobina. Foi assumido $p \leq 0,05$, intervalo de confiança de 95%, e utilizado o Statistical Package for Social Sciences – SPSS, versão 15.0.

6. RESULTADOS

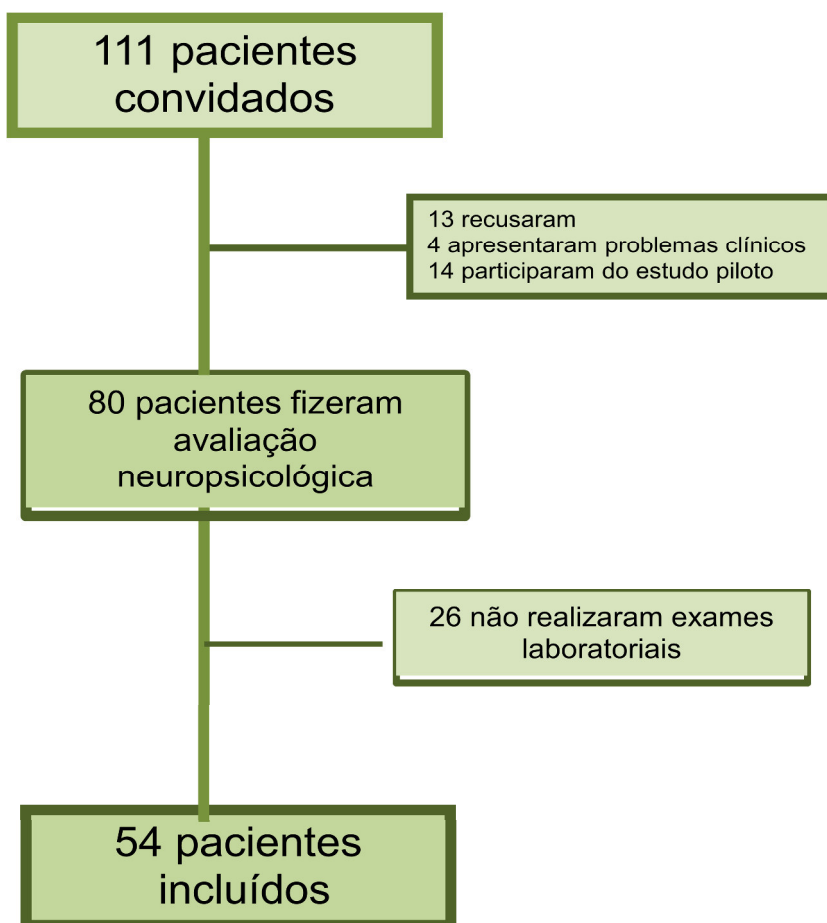


ILUSTRAÇÃO 3 – Fluxograma do Estudo

Os dados sócio-demográficos e clínicos dos 54 participantes estão demonstrados na Tabela 4. A média de idade dos pacientes estudados foi de 56,89 (dp±7,69) variando de 27 a 65 anos, sendo a maioria do sexo masculino (57,4%), casado (63%), com 4 anos ou menos anos de escolaridade (53,8%). A grande maioria apresentava comorbidades, sendo mais frequente a hipertensão (92,6%), seguida do DM (49,1%) e doenças cardiovasculares (31,8%). O tabagismo foi observado em 21,2% dos participantes sendo mais

freqüente no sexo masculino (63,6%) e o etilismo esteve presente em 7,8% da amostra.

Os pacientes estavam usando a mediana de três medicações, dentre as medicações avaliadas. Cinco pacientes eram anêmicos (9,2%), sendo que três estavam fazendo reposição de ferro (um paciente usando sulfato ferroso, uma paciente usando Noripurum® e uma paciente usando eritropoietina recombinante subcutânea).

A avaliação do sono dos pacientes foi realizada com perguntas diretas sobre o sono e através dos seguintes instrumentos: Escala de Sonolência Diurna (Epworth), Questionário Clínico de Apnéia Obstrutiva do Sono (Berlin), Questionário de cinco perguntas de sintomas de Pernas Inquietas. Na amostra avaliada, 76,9% dos pacientes apresentaram alto risco para apnéia obstrutiva do sono, porém uma das categorias do questionário inclui hipertensão arterial, justificando a alta freqüência. Apesar disso, 35,2% dos pacientes apresentaram sintomas clínicos de pernas inquietas e sugestivos de sonolência diurna excessiva. Dos 26 pacientes com DM, 9 (34,6%) apresentaram sintomas de SPI, e dos 28 pacientes sem DM, 10 (35,7%) apresentaram sintomas de SPI, sendo que o DM não foi fator confundidor, devido a freqüência aumentada de neuropatia periférica nesses pacientes.

Entre os pacientes avaliados, 34,7% apresentaram sintomas depressivos pela BDI e 24,1% tinham depressão pelo Mini-Plus, desses apenas n=6 (46,15%) pacientes estavam em tratamento medicamentoso.

O comprometimento da funcionalidade, avaliado pelo Questionário de Atividades Funcionais de Pfeffer, foi observado em 12,2% dos pacientes.

Tabela 4- Características sócio demográficas e clínicas dos participantes:

Variável	
Idade (anos) Média ± dp	56,89 ± 7,69
Mediana (p25-p75)	58 (54, 75 – 62,25)
Gênero (%) Masculino (n=31)	57,4%
Feminino (n=23)	42,6%
Estado Civil (%)	
Casado ou união estável (n=34)	63%
Solteiro (n=3)	5,6%
Viúvo ou separado (n=17)	31,4%
Escolaridade (%) (Dados Faltantes=2)	
Anos de escolarização	
≤4 anos (n=28)	53,8%
5-8 anos (n=15)	28,9%
>8 anos (n=9)	17,3%
Estágio (%)	
1 (n=4)	7,4%
2 (n=7)	13%
3 (n=23)	42,6%
4 (n=16)	29,6%
5 (n=4)	7,4%
Etilismo (%) (n=4)	7,8%
Tabagismo (%) (n=11)	21,2%
Comorbidades (%)	
HAS (n=50)	92,6%
DM (n=26)	49,1%
DCV (n=14)	31,8%
Hipotireoidismo (n=5)	10,9%
Questionários e Escalas (%)	
Sonolência diurna (Epworth>10) (n=19)	35,2%

Síndrome das pernas inquietas (n=19)	35,2%
AOS (Berlim alto risco) (n=40)	76,9%
Depressão (MINI PLUS) (n=13)	24,1%
BDI (≥ 13 pontos) (n=17)	34,7%
Perda de funcionalidade (Pfeffer ≥ 5) (n=6)	12,2%
Medicamentos (%) (Dados faltantes = 6)	
Benzodiazepínico (n=8)	16%
Antidepressivo (n=9)	18%
Hipnótico (n=1)	2,1%
Anticonvulsivante (n=1)	2,1%
Estimuladores da Eritropoetina (n=1)	2,1%
Ferro (n=2)	4,2%
IECA (n=22)	45,8%
Beta bloqueador (n=26)	54,2%
Diurético (n=41)	85,4%
Estatina (n=23)	47,9%
Vitamina D (n=13)	27,1%
Hipoglicemiante (n=23)	47,9%
Hormônio Tireoidiano (n=3)	6,3%

*HAS= hipertensão arterial sistêmica, DM= diabetes mellitus, DCV= doença cardiovascular, AOS= apnéia obstrutiva do sono, BDI= Inventário de Depressão de Beck, IECA= inibidor seletivo de enzima conversora de angiotensina.

A avaliação cognitiva foi feita através de triagem cognitiva ampla, utilizando um teste de rastreio para avaliar a cognição global, sensível para comprometimento de funções executivas (MoCA), além de: Dígitos – Ordem Direta e Ordem Inversa (NITRINI et al,2005), Códigos (WAIS III), Teste de Memória de Figuras (NITRINI et al, 1994), Memória Lógica I e II (WMS), Teste Pictórico de Memória (TEPIC-M), Fluência verbal (categoria animais e FAS), Praxia dinâmica (Punho-borda-mão). Os valores médios observados, bem

como o percentual de testes alterados estão descritos na Tabela 5. O MoCA se mostrou o teste mais sensível para DC, estando alterado em 59,3% da amostra mesmo diminuindo o ponto de corte de >26 pontos, para > 25 pontos, para ajustar à baixa escolaridade da amostra. Foi feito esse ajuste para diminuir o viés da escolaridade que poderia ser um fator confundidor. Apesar desse instrumento estar validado no Brasil para uma população mais idosa, seu uso se justifica visto que a DRC e suas comorbidades, colocam o paciente numa condição de fragilidade como visto no envelhecimento normal. Para avaliarmos o efeito da escolaridade na nossa população, fizemos uma comparação entre os pacientes com MoCA alterado (PC \leq 24 pontos) e anos de estudo pelo Teste de Qui Quadrado, como mostrado na Tabela 6. Foi escolhido o MoCA para essa análise por ele ser um teste de cognição global e por ter se mostrado o teste mais sensível para DC. Houve correlação entre o MoCA alterado e os anos de estudo – r de Pearson= 0,366, p= 0,008, porém ela foi proporcional nos dois grupos e não tão expressiva como se esperava, mostrando que apesar da escolaridade influenciar na avaliação, o teste é sensível para detectar comprometimento cognitivo nessa população.

Tabela 6 – Comparação entre MoCA \leq 24 pontos e anos de estudo (Teste do χ^2 Quadrado)

Anos de Estudo \ MoCA	Alterado	Normal
\leq 4 anos	58,5%	36,4%
5 – 8 anos	29,3%	27,3%
\geq 8 anos	12,2%	36,3%

p
0,07

*Correlação de Pearson entre o MoCA e anos de estudo: r = 0,366 e p = 0,008

Tabela 5- Testes Neuropsicológicos, média \pm dp; mediana (P25-P75) e percentual de escores alterados:

Testes	(média \pm dp)	% de escores alterados
MoCA (≤ 24)		
(média\pmdp)	21,94 \pm 3,93	
Mediana (P25-75)	23 (19-25)	59,3% (n=32 pacientes)
TDR (Shulman) ≤ 2		
(média\pmdp)	4,15 \pm 1,05	13% (n=7 pacientes)
Mediana (P25-75)	4,5 (4-5)	
Memória 10 figuras (média\pmdp)		
Percepção visual	9,98 \pm 0,15	0%
Nomeação	9,98 \pm 0,15	0%
Memória incidental	5,76 \pm 1,04	46,4% (n=19 pacientes)
Memória Imediata I	7,66 \pm 1,62	4,8% (n=2 pacientes)
Memória Imediata II	8,46 \pm 1,53	4,8% (n=2 pacientes)
Evocação	7,80 \pm 1,41	0%
Reconhecimento	9,60 \pm 0,57	4,8% (n=2 pacientes)
Dígitos OD (média\pmdp)	4,70 \pm 0,96	
Mediana	5 (4 – 5,25)	48,1% (n=26 pacientes)
Dígitos OI (média\pmdp)	3,24 \pm 1,00	
Mediana	3 (3-4)	22,8% (n=12 pacientes)
Punho Borda Mão (%)		
Fez 3 vezes com examinador		9,3% (n= 5 pacientes)
Fez até 3 vezes sozinho		18,5% (n=10 pacientes)
Fez 6 vezes sozinho		72,2% (n=39 pacientes)

*MoCA= Montreal Cognitive Assessment, TDR= Teste do Desenho do Relógio, Dígitos OD e OI= dígitos ordem direta e ordem indireta.

As variáveis laboratoriais estão descritas na Tabela 7, com os valores médios encontrados e respectivos desvios padrão e mediana, quando necessário. Observamos que, no geral, os pacientes estão bem controlados, dificultando a observação de alterações mais expressivas, porém sendo evidente o processo inflamatório do paciente com DRC, pelos níveis elevados de PCRus ($8,00 \pm 15,96$, mediana 2,7).

Tabela 7 – Tabela com dados descritivos dos exames laboratoriais, média \pm dp e mediana (P25-P75):

Variável	Média \pm dp
Creatinina (mg/dL)	2,15 \pm 1,46
Uréia (mg/dL)	64,62 \pm 37,75
Sódio (mEq/L)	138,35 \pm 3,55
Potássio (mEq/L)	4,54 \pm 0,66
Magnésio (mg/dL)	1,82 \pm 0,26
Cálcio (mg/dL)	9,49 \pm 0,78
PTHi (pg/mL)	185,53 \pm 219,94 Mediana 108,55 (70,65 – 198,75)
PCRus (mg/L)	8,00 \pm 15,96 Mediana 2,7 (0,98 – 7,98)
Glicose (mg/dL)	119 \pm 47,93
IST (%)	27,30 \pm 9,54
Ferritina (ng/mL)	130,55 \pm 101,02
Ferro sérico (μg/dL)	72,09 \pm 28,67
Hemoglobina (g/dL)	13,23 \pm 1,86
Colesterol Total (mg/dL)	170,38 \pm 43,50
HDL (mg/dL)	40,59 \pm 12,14
Triglicérides (mg/dL)	175,61 \pm 117,77

AST (U/L)	23,98 ± 13,70
ALT (U/L)	18,83 ± 14,37
Albumina (g/dL)	4,04 ± 0,39
TSH us (μUI/mL)	2,82 ± 3,16 Mediana 2,01 (1,36 – 3,45)
Vitamina B12 (pg/mL)	382,65 ± 217,28
Ácido Fólico (ng/mL)	9,20 ± 3,85
Vitamina D (ng/mL)	29,22 ± 7,11
VDRL positivo (%)	1,85% (n=1)

*PTHi= Paratormônio intacto, PCRus= Proteína C Reativa ultra sensível, IST= Índice de Saturação de Transferrina, AST= aspartato aminotransferase, ALT= alanina aminotransferase, TSHus= hormônio estimulante da tireóide ultra sensível.

Para avaliação da influência da deficiência de ferro, foram feitas comparações entre variáveis sócio demográficas e clínicas entre pacientes com IST <20% e >20%, e com Ferritina <100ng/mL e >100ng/mL, bem como comparações entre variáveis laboratoriais e esses índices, não sendo observadas alterações significativas nas variáveis sócio demográficas e clínicas (Tabelas 8 e 9). Entre as variáveis laboratoriais, os pacientes com IST <20% apresentaram PCR mais elevado, sendo significativo (Tabelas 10 e 11).

As Tabelas 12 e 13 descrevem as comparações dos testes neuropsicológicos utilizados, entre pacientes com IST <20% e >20% e comparando os pacientes com Ferritina <100ng/mL e >100ng/mL, e respectivos valores de significância.

Realizada correlação de Pearson entre testes neuropsicológicos e Hb, IST, ferritina e PCRus, sendo que, dos testes avaliados, houve correlação apenas do MoCA com a Hb (r=0,310 e p=0,02), conforme mostrado na Tabela 14.

A Regressão Linear, mostrada na Tabela 15, foi feita tendo como variável dependente o MoCA e variáveis independentes: idade, escolaridade, DM, depressão (Mini Plus) e TFG_e, utilizando três modelos: no modelo 1 acrescentamos IST, no modelo 2 a ferritina e no modelo 3 a hemoglobina.

Tabela 8 – Comparação entre variáveis sócio-demográficas e clínicas entre pacientes com IST < 20% e > 20% (Dados faltantes=4):

Variável	IST < 20% (n=11)	IST > 20% (n=39)	p
Idade (Média ± dp)	59,9 ± 4,63	56,64 ± 7,59	0,19
Gênero(%) Masculino	45,5	61,5	0,27
Feminino	54,5	38,5	
Escolaridade			
≤ 4 anos	54,5% (n=6)	52,6% (n=20)	
5 – 8 anos	27,3% (n=3)	31,6% (n=12)	0,95
>8 anos	18,2% (n=2)	15,8% (n=6)	
Etilismo	0	10,8% (n=4)	0,15
Tabagismo	60,0% (n=6)	13,2% (n=5)	0,003
Comorbidades			
HAS	81,8% (n=9)	94,9% (n=37)	0,19
DM	45,5% (n=5)	52,6% (n=20)	0,67
DCV	22,2% (n=2)	36,4% (n=12)	0,41
Hipotireoidismo	20,0% (n=2)	6,3% (n=2)	0,22
Medicamentos (%)			
Benzodiazepínico	30,0% (n=3)	13,5% (n=5)	0,24
Antidepressivo	30,0% (n=3)	18,9% (n=7)	0,46
Hipnótico	0	2,7% (n=1)	0,48
Anticonvulsivante	10,0% (n=1)	0	0,07
Estimulantes de Eritropoietina	11,1% (n=1)	0	0,07
Ferro	0	5,7% (n=2)	0,33

IECA	22,2% (n=2)	51,4 % (n=18)	0,15
Betabloqueador	44,4% (n=4)	54,3% (n=19)	0,59
Diurético	88,9% (n=8)	85,7% (n=30)	0,80
Estatina	44,4% (n=4)	48,6% (n=17)	0,82
Vitamina D	44,4% (n=4)	22,9% (n=8)	0,21
Hipoglicemiante	44,4% (n=4)	51,4% (n=18)	0,70
Hormônio Tireoidiano	11.1% (n=1)	2,9% (n=1)	0,34
Estágio DRC (%)			
≤3	72,7% (n=8)	59% (n=23)	
4	27,3% (n=3)	30,8% (n=12)	0,32
5	0	10,3% (n=4)	

*HAS= hipertensão arterial sistêmica, DM= diabetes mellitus, DCV= doença cardiovascular, IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Tabela 9 – Comparação entre variáveis sócio-demográficas e clínicas entre pacientes com Ferritina<100 e >100 (Dados faltantes=2):

Variável	Ferritina < 100 (n=28)	Ferritina > 100 (n=24)	p
Idade (Média ± dp)	57,29±7,77	56,21±7,9	0,62
Gênero (%)			
Masculino	40% (n=12)	60% (n=18)	0,01
Feminino	72,7% (n=16)	27,3% (n=6)	
Escolaridade (%)			
≤ 4 anos	67,9% (n=19)	30,4% (n=7)	
5 – 8 anos	14,3% (n=4)	47,8% (n=11)	0,01
>8 anos	17,9% (n=5)	21,7% (n=5)	
Etilismo (%)	0	16,7% (n=4)	0,01
Tabagismo (%)	19,2% (n=5)	25% (n=6)	0,62
Comorbidades (%)			
HAS	92,9% (n=26)	91,7% (n=22)	0,87
DM	53,6% (n=15)	39,1% (n=9)	0,27

DCV	27,3% (n=6)	40% (n=8)	0,38
Hipotireoidismo	16,7% (n=4)	5% (n=1)	0,20
Medicamentos (%)			
Benzodiazepínico	14,3% (n=4)	18,2 (n=4)	0,71
Antidepressivo	28,6% (n=8)	13,6% (n=3)	0,19
Hipnótico	0	4,5% (n=1)	0,19
Anticonvulsivante	3,6% (n=1)	0	0,27
Estimulantes de Eritropoietina	3,8% (n=-1)	0	0,27
Ferro	3,8% (n=1)	4,8% (n=1)	0,87
IECA	38,5% (n=10)	52,4% (n=11)	0,34
Betabloqueador	57,7% (n=15)	47,6% (n=10)	0,49
Diurético	88,5% (n=23)	81% (n=17)	0,68
Estatina	50% (n=13)	47,6% (n=10)	0,87
Vitamina D	34,6% (n=9)	19% (n=4)	0,23
Hipoglicemiante	50% (n=13)	42,9% (n=9)	0,62
Hormônio Tireoidiano	7,7% (n=2)	4,8% (n=1)	0,67
Estágio DRC (%)			
≤3	67,9% (n=19)	54,2% (n=13)	
4	28,6% (n=8)	33,3% (n=8)	0,20
5	3,6% (n=1)	12,5% (n=3)	

*HAS= hipertensão arterial sistêmica, DM= diabetes mellitus, DCV= doença cardiovascular, IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina.

Tabela 10- Comparação entre variáveis laboratoriais entre pacientes com IST<20% e >20% (Dados faltantes=4):

Variável (Média ± dp)	IST<20%	IST>20%	p
Creatinina (mg/dL)	1,55±0,73	2,31±1,61	0,03
Uréia (mg/dL)	64,0±46,5	64,89±36,83	0,94
Sódio (mEq/dL)	139,18±4,89	138,05±3,09	0,35
Potássio (mEq/dL)	4,70±0,63	4,45±0,67	0,29
Magnésio (mg/dL)	1,77±0,29	1,86±0,24	0,28
Cálcio (mg/dL)	9,47±0,47	9,60±0,76	0,62
PTHi (pg/mL)	128,84±106,09	198,58±244,72	0,36
PCRus (mg/L)	17,28±27,38	5,12±8,76	0,02
Glicose (mg/dL)	113,09±57,17	122,64±47,67	0,57
Ferritina (ng/mL)	101,65±101,29	145,77±100,68	0,20
Ferro sérico (µg/dL)	42,81±11,72	80±26,98	<0,0001
Hemoglobina (g/dL)	13,66±1,67	13,11±1,96	0,40
Colesterol Total (mg/dL)	165,90±52,31	170,35±39,54	0,76
HDL (mg/dL)	46,27±18,97	39,0±9,58	0,08
Triglicérides (mg/dL)	125,81±70,74	193,97±128,32	0,09
AST (U/L)	32,66±27	22,27±8,3	0,04
ALT (U/L)	27,63±26,20	17,15±8,3	0,03
Albumina (g/dL)	3,92±0,52	4,10±0,34	0,20
TSHus (µUI/mL)	2,17±1,59	2,98±3,52	0,46
Vitamina B12 (pg/mL)	389,72±139,37	391,78±244,42	0,97
Ácido Fólico (ng/mL)	9,08±4,40	9,34±3,81	0,84
Vitamina D (ng/mL)	32,33±8,86	28,38±6,46	0,14
VDRL%	1,85% (n=1)		

*PTHi= Paratormônio intacto, PCRus= Proteína C Reativa ultra sensível, IST= Índice de Saturação de Transferrina, AST= aspartato aminotransferase, ALT= alanina aminotransferase, TSHus= hormônio estimulante da tireóide ultra sensível.

Tabela 11 - Comparação entre variáveis laboratoriais entre pacientes com Ferritina <100 e >100 (Dados faltantes=2):

Variável (Média ± dp)	Ferritina <100	Ferritina >100	p
Creatinina (mg/dL)	1,90±1,22	2,42±1,73	0,22
Uréia (mg/dL)	59,51±37,24	68,37±39,47	0,41
Sódio (mEq/dL)	138,85±3,42	137,95±3,73	0,37
Potássio (mEq/dL)	4,62±0,69	4,35±0,55	0,13
Magnésio (mg/dL)	1,83±0,25	1,83±0,26	0,98
Cálcio (mg/dL)	9,46±0,68	9,61±0,90	0,51
PTHi (pg/mL)	197,08±221,17	182,56±228,90	0,81
PCRus (mg/L)	7,43±10,7	8,80±21,51	0,78
Glicose (mg/dL)	119,57±59,11	115,45±30,19	0,75
Hemoglobina (g/dL)	13,21±1,81	13,32±2,00	0,83
IST (%)	23,48±6,80	30,75±10,51	0,006
Ferro sérico (µg/dL)	63,03±18,26	79,79±34,02	0,03
Colesterol Total (mg/dL)	168,35±50,81	176±33,91	0,53
HDL (mg/dL)	40,85±13,38	41±11,08	0,96
Triglicérides (mg/dL)	160,14±131,26	193,25±102,59	0,32
ALT (U/L)	21,88±7,83	26,45±18,8	0,26
AST (U/L)	16,35±8,4	22,20±18,93	0,14
Albumina (g/dL)	3,90±0,44	4,21±0,25	0,005
TSHus (µUI/mL)	2,63±1,30	3,13±4,48	0,59
Vitamina B12 (pg/mL)	422,81±250,28	337,17±174,30	0,17
Ácido Fólico (ng/mL)	9,42±3,91	8,99±3,86	0,69
Vitamina D (ng/mL)	30,27±7,86	27,95±6,05	0,29
VDRL%	1,85% (n=1)		

*PTHi= Paratormônio intacto, PCRus= Proteína C Reativa ultra sensível, IST= Índice de Saturação de Transferrina, AST= aspartato aminotransferase, ALT= alanina aminotransferase, TSHus= hormônio estimulante da tireóide ultra sensível.

Tabela 12 – Comparação entre os Testes Neuropsicológicos entre Pacientes com IST < 20% e > 20% (Dados faltantes=4):

Variável	IST < 20% (n=11)	IST > 20% (n=39)	p
Funcionalidade (Pfeffer ≥5)	0	16,2%(n=6)	0,07
Sintomas de Pernas inquietas	27,3% (n=3)	38,5% (n=15)	0,48
AOS (Berlin) (%)	63,6% (n=7)	81,1% (n=30)	0,24
Sonolência Diurna (Epworth) (%)	45,5% (n=5)	30,8% (n=12)	0,37
Média ± dp	8,64±5,87	9,41±5,2	0,69
Depressão (Miniplus) (%)	18,2% (n=2)	23,1% (n=9)	0,72
BDI (%)	36,4% (n=4)	35,3% (n=12)	0,94
MoCA (≤ 24) (%)	90,9% (n=10)	74,4% (n=29)	0,20
TDR			
Média ± dp	4,09 ±1,13	4,15±1,08	0,86
Fluência Verbal Fonêmica			
Média ± dp			
F	9,18±2,4	9,87±3,99	0,58
A	6,64±1,62	7,59±3,84	0,42
S	6,45±2,0	7,97±3,26	0,07
FAS	22,27±4,69	25,49±9,79	0,13
Fluência Verbal Semântica (Animais)			
Média ± dp	14,36±3,29	14,08±4	0,81
TEPIC-M			
Média ± dp	10,45±2,97	12,54±4,76	0,08
Memória Lógica I			
Média ± dp	18,55±6,60	19,66±7,89	0,66
Memória Lógica II			
Média ± dp	15,18±8,75	15,69±7,54	0,84
Códigos			

Média ± dp	27,64±12,16	28,53±12,86	0,83
Dígitos OD			
Média ± dp	4,64±0,92	4,72±0,97	0,80
Dígitos OI			
Média ± dp	3,09±0,83	3,23±1,00	0,64
Punho Borda Mão (%)			
Fez 3 vezes com examinador	18,2%	7,7%	
Fez até 3 vezes sozinho	9,1%	20,5%	0,46
Fez 6 vezes sozinho	72,7%	71,8%	
Memória 10 figuras			
Média ± dp			
Percepção visual	10±0	9,97±0,18	0,32
Nomeação	10±0	9,97±0,18	0,32
Memória incidental	6,3±1,24	5,62±1,01	0,31
Memória Imediata I	7,63±1,59	7,76±1,12	0,82
Memória Imediata II	8,38±1,40	8,59±1,08	0,70
Evocação	7,75±1,38	7,69±1,36	0,91
Reconhecimento	9,38±0,74	9,69±0,54	0,29

*AOS= apnéia obstrutiva do sono, BDI= Inventário de Depressão de Beck, MoCA= Montreal Cognitive Assessment, TDR= Teste do Desenho do Relógio, TEPICT= Teste Pictórico de Memória, Dígitos OD e OI= dígitos ordem direta e ordem inversa.

Tabela 13 – Comparação entre os Testes Neuropsicológicos entre Pacientes com Ferritina <100ng/mL e >100ng/mL (Dados faltantes=2):

Variável	Ferritina <100ng/mL (n=28)	Ferritina >100ng/mL (n=24)	p
Funcionalidade (Pfeffer ≥5)			
Média ± dp	8,7% (n=2)	16,7% (n=4)	0,40
Mediana	0,7±1,8	1,8±2,2	0,07
Sintomas de Pernas inquietas			
Média ± dp	39,3%(n=11)	33,3%(n=8)	0,65
Mediana	1,89±2	1,75±2,13	0,80
AOS (Berlin) (%)	81,55% (n=22)	73,9% (n=17)	0,52
Sonolência Diurna (Epworth) (%)	42,9% (n=12)	29,2% (n=7)	0,30
Média ± dp	9,54±5,29	9±5,24	0,71
Depressão (Miniplus) (%)	25% (n=7)	25% (n=6)	0,62
BDI (%)	37,55% (n=9)	34,8% (n=8)	0,54
Média ± dp	10,72±9,59	14,46±14,06	0,28
MoCA (≤24) (%)	89,3% (n=25)	62,5% (n=15)	0,02
Média ± dp	21,14±3,68	22,71±4,22	0,16
TDR (%)	14,3% (n=4)	8,3% (n=2)	0,49
Média ± dp	4,14±1,04	4,25±1,03	0,71
Fluência Verbal Fonêmica			
Média ± dp			
F	9,18±3,17	10,46±4,04	0,20
A	7,04±3,46	7,79±3,71	0,45
S	7,25±3,19	8,25±3,3	0,23
FAS	23,46±8,43	26,58±9,71	0,22
Fluência Verbal Semântica (Animais)			
Média ± dp	14,11±4,58	14,54±3,43	0,70
TEPIC-M			
Média ± dp	12,5±5,48	12,38±4,74	0,93

Memória Lógica I			
Média ± dp	18,04±7,86	22,0±7,43	0,06
Memória Lógica II			
Média ± dp	15,11±8,74	17,5±7,27	0,29
Códigos			
Média ± dp	27,5±14,8	32,65±13	0,20
Dígitos OD (%)	50%(n=14)	66,7%(n=16)	0,22
Média ± dp	4,57±0,92	4,6±0,95	
Dígitos OI (%)	67,9%(n=19)	91,7%(n=22)	0,03
Média ± dp	3,21±1,03	3,33±1	
Punho Borda Mão (%)			
Fez 3 vezes com examinador	10,7%(n=3)	8,3%(n=2)	
Fez até 3 vezes sozinho	14,3%(n=4)	20,8%(n=5)	0,92
Fez 6 vezes sozinho	75%(n=21)	70,8%(n=17)	
Memória 10 figuras			
Média ± dp			
Percepção visual	10±0	9,95±0,22	0,31
Nomeação	10±0	9,95±0,22	0,31
Memória incidental	6,15±1,04	5,42±0,96	0,02
Memória Imediata I	7,85±1,30	7,68±1,10	0,67
Memória Imediata II	8,75±1,16	8,47±1,17	0,46
Evocação	8±1,48	7,68±1,37	0,49
Reconhecimento	9,55±0,68	9,78±0,45	0,32

*AOS= apnéia obstrutiva do sono, BDI= Inventário de Depressão de Beck, MoCA= Montreal Cognitive Assessment, TDR= Teste do Desenho do Relógio, TEPIC= Teste Pictórico de Memória, Dígitos OD e OI= dígitos ordem direta e ordem inversa.

Tabela 14 – Correlação de Pearson entre Testes Neuropsicológicos e Hb, IST, Ferritina, PCR e TFGe:

	Hb	IST	Ferritina	PCR	TFGe
MoCA	r= 0,310 p=0,02	r=0,153 p=0,29	r=0,07 p=0,60	r= -0,03 p=0,83	r= - 0,04 p=0,97
Dígitos OD	r= 0,20 p=0,13	r= 0,04 p=0,73	r= 0,075 p=0,59	r= 0,03 p=0,82	r=0,10 p=0,46
Dígitos OI	r= 0,06 p=0,61	r= 0,04 p=0,77	r= 0,016 p=0,91	r= -0,14 p=0,35	r= -0,09 p=0,50
Códigos	r= 0,193 p=0,16	r= -0,07 p=0,58	r= 0,122 p=0,39	r= 0,017 p=0,91	r=-0,037 p=0,79
Fluência					
FAS	r= -0,08 p=0,56	r=-0,004 p=0,97	r= 0,02 p=0,86	r= -0,09 p=0,55	r=-0,06 p=0,62
TEPIC-M	r= 0,087 p=0,53	r= 0,02 p=0,87	r= -0,05 p=0,68	r= -0,11 p=0,45	r=0,04 p=0,72
TDR	r= 0,09 p=0,51	r= -0,091 p=0,53	r= 0,193 p=0,17	r= 0,07 p=0,64	r=-0,09 p=0,94

*Hb= Hemoglobina, IST= Índice de saturação de transferrina, PCR= Proteína C Reativa, TFGe= Taxa de Filtração Glomerular estimada, MoCA= Montreal Cognitive Assessment, Dígitos OD= ordem direta e OI= ordem inversa, TEPIC-M= Teste Pictórico de Memória, TDR= Teste do Desenho do Relógio.

Tabela 15- Regressão linear tendo como variável dependente o MoCa e variáveis independentes: Idade, escolaridade, DM, depressão(Mini-Plus), TFG e:

MODELO 1: IST			
Variável	Coefficiente β	IC 95%	p
Idade	0,028	-0,13 a 0,19	0,73
Escolaridade	1,66	0,12 a 3,19	0,03
DM (Sim)	-0,511	-2,71 a 1,69	0,64
Depressão (Sim)	-4,55	-7,13 a -1,97	0,001
TFGe	-0,06	-0,05 a 0,03	0,78
IST	0,099	-0,14 a 0,21	0,08
MODELO 2: Ferritina			
Variável	Coefficiente β	IC 95%	p
Idade	-0,023	-0,196 a 0,150	0,78
Escolaridade	1,93	0,355 a 3,514	0,018
DM (Sim)	0,08	-1,90 a 2,07	0,93
Depressão (Sim)	-3,36	-6,05 a - 0,666	0,016
TFGe	-0,01	-0,057 a 0,037	0,67
Ferritina	-0,001	-0,013 a 0,011	0,86
MODELO 3: Hb			
Variável	Coefficiente β	IC 95%	p

Idade	-0,055	-0,20 a 0,09	0,47
Escolaridade	1,28	-0,173 a 2,732	0,08
DM	0,418	-1,32 a 2,15	0,63
Depressão	-3,21	-5,68 a -0,74	0,01
TFGe	-0,049	-0,101 a 0,004	0,06
Hb	0,839	0,162 a 1,516	0,016

*MoCA= Montreal Cognitive Assessment, DM= diabetes mellitus, TFGe= taxa de filtração glomerular estimada, IST= índice de saturação de transferrina, Hb= hemoglobina.

7. DISCUSSÃO

A deficiência de ferro é causa freqüente de anemia na DRC e está associada a declínio cognitivo (CONNOR et al., 2001), na nossa população de estudo, na qual os pacientes se encontram bem controlados clínica e laboratorialmente, a queda da hemoglobina foi mais significativa que a deficiência de ferro, porém, observamos relação da queda da ferritina e do IST em algumas esferas da cognição, mesmo com pequeno número de pacientes, reforçando nossa hipótese e corroborando com a literatura (BRUNNER et al, 1996; MURRAY-KOLB, BEARD, 2007; AGARWAL, 2007; ETGEN, BICKEL, FÖRSTL, 2010; ETGEN et al, 2012).

A nossa amostra se caracterizou por ser mais jovem ($56,89 \pm 7,69$), foram excluídos pacientes com mais de 65 anos para diminuir possibilidade de declínio cognitivo relacionado a outras doenças degenerativas associadas à idade (como por exemplo a doença de Alzheimer), e com baixa escolaridade,

sendo que 53% tinham ≤ 4 anos de estudo. Porém, no Brasil, os anos de estudo não significam necessariamente a capacidade de leitura e escrita, sendo que o indivíduo pode ser alfabetizado funcional sem ter frequentado escola e analfabeto funcional tendo mais de quatro anos de escolaridade, segundo dados do INAF Brasil 2014. O IBGE (2009) considera alfabetizado o indivíduo que consegue ler e escrever um bilhete simples na língua de origem. Os pacientes da amostra foram avaliados em situações clínicas reais.

Houve alta prevalência de comorbidades como HAS (92,6%), DM (49,1%) e DCV (31,8%), em concordância com a literatura (SESSO, 2014, FERNANDES, 2010), porém não impactaram significativamente na avaliação neuropsicológica. A HAS pode ter influenciado o percentual alto de pacientes com características clínicas de AOS, pois uma das categorias do Questionário clínico de AOS de Berlin é a presença de hipertensão. Sintomas de pernas inquietas e sonolência diurna excessiva estiveram presentes em 35,2% da amostra corroborando com a literatura (MERLINO et al., 2010), porém sem relação com o IST e com a ferritina. Os sintomas de SPI também não tiveram relação com o DM, sendo que o grupo sem DM apresentou-se discretamente aumentado, mostrando que os pacientes com DRC têm maior predisposição para a SPI, independente de outras comorbidades como o DM.

Observamos na análise univariada que a redução dos níveis de ferritina está relacionada com piora da funcionalidade, pontuação mais baixa no MoCA, na memória lógica I e dígitos ordem inversa (memória verbal e de trabalho e atenção), enquanto o $IST < 20\%$ se relacionou com pontuação menor na fluência fonêmica (letra "S") e na memória visual (TEPIC). A queda da Hb se relacionou com piora na pontuação do MoCA. Realizamos Regressão Linear

utilizando três modelos (IST, Ferritina e Hb): (i) no modelo 1 a queda do IST se relacionou com a escolaridade e a depressão, (ii) no modelo 2 a queda da ferritina se relacionou com a escolaridade e a depressão e (iii) no modelo 3 a queda da Hb se relacionou com a escolaridade, a depressão e a TFGe.

Houve pior desempenho justamente nos testes que avaliam atenção e funções executivas, que vão ter impacto nas atividades de vida diária desses pacientes, como por exemplo, no uso correto das medicações. Sendo que esses pacientes têm maior risco de baixa aderência ao tratamento.

O estudo apresentou algumas limitações, sendo o N pequeno a maior delas e a ausência de um grupo controle. Os pacientes tratados no Centro Hipertensão Minas/JF em geral estão com bom controle clínico dificultando observar alterações mais expressivas, bem como a presença de outros fatores interferindo na cognição nesses pacientes. As vantagens do estudo é que foi feita uma triagem cognitiva ampla, incluindo avaliação da velocidade de processamento e funções executivas; e avaliação laboratorial extensa. Foram incluídas escalas e questionários de avaliação do sono e comorbidades associadas (AOS e Pernas Inquietas), e avaliação da depressão que muitas vezes não é considerada na avaliação clínica do paciente com DRC e interfere significativamente com a cognição.

8. REFERÊNCIAS

ABENSUR H, CASTRO, MCM. Reposição de ferro no tratamento da anemia. **J Bras Nefrol**; 2014;36(1 Supl. 1):14-17

AGARWAL R. Nonhematological benefits of iron. **Am.J.Nephrol.** 2007;27(6):565-71

ALLEN RP et al. MRI measurement of brain iron in patients with restless legs syndrome. **Neurology** 2001;56:263–265

ALZHEIMER'S ASSOCIATION, 2012 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimer's & Dementia*. 2012; 8:131-168

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION COMMITTEE ON NOMENCLATURE AND STATISTICS. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)**, 4th ed. Washington, DC; 1994

BARBOSA K et al. **Estresse oxidativo: conceito, implicações e fatores modulatórios**. *Rev. Nutr.* 2010, vol.23, n.4, 629-643

BARTZOKIS G et al. Evaluation of age-related increase of brain iron in young adult and older normal males. **Magnetic Resonance Imaging**, 1997 Vol 15 nº 1 pp 29-35

BASTOS RMR et al. Prevalência da doença renal crônica nos estágios 3, 4 e 5 em adultos. **Rev Assoc Med Bras** 2009; 55(1): 40-4

BASTOS MG et al. Doença renal crônica: frequente e grave, mas também prevenível e tratável. **Rev Assoc Med Bras** 2010; 56(2): 248-53

BASTOS MG, ANDRIOLO A, KIRSZTAJN GM. Dia Mundial do Rim 2011. Albuminúria e creatinina: testes simples, baratos e essenciais no curso da DRC. **J.Bras.Nefrol.** 2011;33(1):1-7

BEARD JL. Iron-Deficiency Anemia: Reexamining the Nature and Magnitude of the Public Health Problem - Iron Biology in Immune Function, Muscle Metabolism and Neuronal Functioning. **J. Nutr.** 2001 131: 568S–580S

BEARD JL. Iron Deficiency Alters Brain Development and Functioning. **J. Nutr.** 2003 133:1468S–1472S

BEARD JL. Early postnatal iron repletion overcomes lasting effects of gestational iron deficiency in rats. **J Nutr.** 2007 May;137(5):1176-82

BEATO RG, NITRIN R, FORMIGONI AP, CARAMELLI P. Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) Preliminary data on administration to healthy elderly. **Dementia & Neuropsychologia** 2007;1:59-65

BECK AT, WARD CH, MENELSON M, MOCK J, ERBAUGH J. An inventory for measuring depression. **Archives of General Psychiatry** 1961; 4:561-571

BERTOLUCCI PHF, BRUCKI SMD, CAMPACCI SR, JULIANO Y. O mini-exame do estado mental em uma população geral: impacto da escolaridade. **Arq Neuropsiquiatr** 1994;52:1-7

BEVILACQUA JL, CANZIANI MEF. Monitorização dos Parâmetros Hematimétricos. **J Bras Nefrol** 2014; 36 (1 supl.1):12-13

BOTTINO CMC et al. Diagnóstico diferencial entre demência e transtornos psiquiátricos Critérios diagnósticos e exames complementares. **Dement Neuropsychol** 2011 June;5(Suppl 1):91-98

BROWNLIE T IV, UTERMOHLEN V, HINTON PS, HAAS JD. Tissue iron deficiency without anemia impairs adaptation in endurance capacity after aerobic training in previously untrained women. **Am J Clin Nutr** 2004;79:437–43

BRUCKI SMD, NITRINI R, CARAMELLI P, BERTOLUCCI PH, OKAMOTO IH. Sugestões para o uso do Mini-Exame do Estado Mental no Brasil. **Arq Neuropsiquiatr** 2003;61:777-781

BRUNER AB, JOFFE A, DUGGAN AK, CASELLA JF, BRANDT J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. **Lancet**. 1996 Oct 12;348(9033):992-6

BUCHMAN AS et al. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. **Neurology** 2009;73:920–927

BURLÁ C, CAMARANO AA, KANSO S, FERNANDES D, NUNES R. Panorama prospectivo das demências no Brasil: um enfoque demográfico. *Ciência & Saúde Coletiva*, 2013 18 (10):2949-2956

CANNATA JB et al. Role of iron metabolism in absorption and cellular uptake of Aluminum. **Kidney International**, Vol. 39 (1991), pp. 799—803

CANZIANI MEF et al. Deficiência de ferro e anemia na doença renal crônica. **J Bras Nefrol** 2006; 28(2):86-90

CHAVES MLF. Testes de avaliação cognitiva: Mini-Exame do Estado Mental. (site do DC de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da ABN)
Disponível em < http://www.cadastro.abneuro.org/site/arquivos_cont/8.pdf>
acesso em 17/09/2012

CHAVES MLF et al. Doença de Alzheimer Avaliação cognitiva, comportamental e funcional. **Dement Neuropsychol** 2011 June; 5 (Suppl 1) 21-33

CHEN Q, BEARD JL, JONES BC. Abnormal rat brain monoamine metabolism in iron deficiency anemia. **Nutritional Biochemistry** 1995 6:486-493

CHUI HC, VICTOROFF JI, MARGOLIN D, JAGUST W, SHANKLE R, KATZMAN R. Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. **Neurology** 1992; 42:473-480

COCKCROFT DW, GAULT MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. **Nephron** 1976; 16:31-41

CONNOR JR, MENZIES SL. Relationship of Iron to Oligodendrocytes and Myelination. **GLIA** 1996 17:83-93

CONNOR JR et al. Iron and Iron Management Proteins in Neurobiology. **Pediatr Neurol** 2001;25:118-129

CORESH J et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. **JAMA**. 2007 Nov 7;298(17):2038-47

DAMASCENO BP, BRUCKI SMD, ANGHINAH R. Diagnóstico da Doença de Alzheimer no Brasil. Avaliação Cognitiva e Funcional - Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. **Arq Neuropsiquiatr** 2005;63(3-A):720-727

ECKARDT KU, BERNS JS, ROCCO MV et al. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis—a position statement from KDOQI and KDIGO. **Am J Kidney Dis** 2009; 53:915-20

ENGELHARDT E et al. Demência vascular: Critérios diagnósticos e exames complementares. **Dement Neuropsychol** 2011 June;5(Suppl 1):49-77

ETGEN T, BICKEL H, FÖRSTL H. Metabolic and endocrine factors in mild cognitive impairment. **Ageing Res Rev** 2010; 9: 280–8

ETGEN T et al. Mild Cognitive Impairment and Dementia-The Importance of Modifiable Risk Factors. **Dtsch Arztebl Int** 2011; 108(44): 743–50

ETGEN T, CHONCHOL M, FÖRSTI H, SANDER D. Chronic Kidney Disease and Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. **American Journal of Nephrology** – 2012 ; 35 : 474-482

FENG L, YAP KB, NG TP. Depressive symptoms in older adults with chronic kidney disease: mortality, quality of life outcomes, and correlates. **Am J Geriatr Psychiatry**. 2013 Jun;21(6):570-9

FERNANDES NMS et al. Geografia da diálise peritoneal no Brasil: análise de uma coorte de 5.819 pacientes (BRAZPD) **J Bras Nefrol** 2010;32(3):268-274

FOLSTEIN MF, FOLSTEIN SE, MCHUGH PR. “Mini-mental state”: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. **J Psychiatr Res** 1975;12:189-198

FROTA NAF et al. Doença de Alzheimer: critérios diagnósticos. **Dement Neuropsychol** 2011 June;5(Suppl 1):5-10

GALLUCCI NETO J, TAMELINI MG, FORLENZA OV. Diagnóstico diferencial das demências. **Rev. Psiq. Clín.** 2005 32 (3); 119-130

GORESTEIN C, ANDRADE L. Inventário de depressão de Beck: propriedades psicométricas da versão em português **Rev. Psiq. Clín.** 1998 25 (5) Edição Especial : 245-250

GROTTO HZW. Diagnóstico laboratorial da deficiência de ferro **Rev.Bras. Hematol. Hemoter.** 2010; 32(Supl.2):22-28

HAAS JD, BROWNLIE T IV. Iron deficiency anemia and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. **J Nutr** 2001; 131:676S-90S

HAN J, DAY JR, THOMSON K, CONNOR JR, BEARD JL. Iron deficiency alters H- and L-ferritin expression in rat brain. **Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)**. 2000 May; 46(3):517-28

HINTON PS, GIORDANO C, BROWNLIE T IV, HAAS JD. Iron supplementation improves endurance after training in iron-depleted, non-anemic women. **J Appl Physiol** 2000; 88:1103-11

HÖRL WH. Non-erythropoietin-based anaemia management in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant** (2002) 17 [Suppl 11]: 35–38

HULET SW et al. Distribution of transferrin and ferritin binding in normal and multiple sclerotic human brains. **Journal of the Neurological Sciences** 165 (1999) 48 –55

IBGE PINAD 2001 – 2009 – Taxa de analfabetismo Funcional <http://seriesestatisticas.ibge.gov.br/series.aspx?t=taxa-analfabetismo&vcodigo=PD384>. Acesso dia 07/06/2015

INAF BRASIL 2014- INAF aponta o perfil do analfabeto funcional brasileiro-20/08/2012 http://www.ibope.com.br/pt_br/noticias/Paginas/Inaf-aponta-o-perfil-do-analfabeto-funcional-brasileiro.aspx. Acesso dia 07/06/2015

KIDNEY DISEASE IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) **Kidney International Supplements** 2012; 2, 340; doi:10.1038/kisup.2012.49

KIRSZTAJN GM, BASTOS MG. Proposta de Padronização de um Programa de Rastreamento da Doença Renal Crônica. **J Bras Nefrol** 2007;29(1-Supl.1): 18-22

KNIGHT TG et al. Clinical and Economic Outcomes in Medicare Beneficiaries with Stage 3 or Stage 4 Chronic Kidney Disease and Anemia: The Role of Intravenous Iron Therapy. **JMCP-Journal of Managed Care Pharmacy** 2010 Oct Vol. 16, No.8, 605-615

KOUSHIK NS, MCARTHUR SF, BAIRD AD. Adult Chronic Kidney Disease: Neurocognition in Chronic Renal Failure. **Neuropsychol Rev.** 2010 Mar; 20(1):33-51

KURELLA MT et al. Validation of the Kidney Disease Quality of Life (KDQOL) Cognitive Function subscale **Kidney International** 2004; Vol. 66, 2361–2367

KURELLA MT et al. Kidney Function and Cognitive Impairment in US Adults: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. **Am J Kidney Dis.** 2008 August ; 52(2):227–234

KURELLA MT, Yaffe, K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. **Kidney International** 2011; 79:14–22

LANKHORST CE, WISH J. B. Anemia in renal disease: Diagnosis and management. **Blood Reviews** 2010; 24:39–47

LEVEY AS et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. **Ann Intern Med** 1999; 130:461-70

LEVEY AS et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). **Kidney Int.** 2005 Jun;67(6):2089-100

LEVEY AS et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. **Ann Intern Med** 2009; 150:604-12

LEZAK MD, HOWIESON DB, LORING DW. Neuropsychological assessment. 4th. Oxford: Oxford University; 2004.

LoGIUDICE D. Dementia: an update to refresh your memory. **Internal Medicine Journal** 2002; 32: 535–540

LURIA AR. Investigating of Motor Functions. In: LURIA AR, editor. Higher Cortical Functions in Man. 2nd Edition. New York: Basic Books Publishers; 1980:414-435

LURIA AR. Fundamentos de Neuropsicologia (J. A. Ricardo, Trad.). 1981; São Paulo: Edusp

MACHADO TH, FICHMAN HC, SANTOS EL et al. Normative data for healthy elderly on the phonemic verbal fluency task – FAS. **Dementia & Neuropsychologia** 2009, 3(1):55-60

MARTINEZ-TORRES C et al. Effect of exposure to low temperature on normal and iron-deficient subjects. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** March 1, 1984 246:(3) R380-R383

MCQUILLAN R, JASSAL SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease **Nat. Rev. Nephrol.** 2010; 6:471–479

MEMÓRIA CM, YASSUDA MS, EDUARDO Y, NAKANO EY, FORLENZA OV. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version

of the Montreal cognitive assessment. **Int J Geriatr Psychiatry**. 2013 Jan; 28(1):34-40

MERLINO G et al. A Case-Control Study on Restless Legs Syndrome in Nondialyzed Patients With Chronic Renal Failure- **Movement Disorders** 2010 Vol 25 nº8,1019-1025

MORRIS JC, HEYMAN A, MOHS RC, HUGHES JP, VANBELLE G, FILLENBAUM G, MELLITS ED, CLARK C, AND THE CERAD INVESTIGATORS. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's disease (CERAD): Part 1. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. **Neurology** 1989; 39:1159-1165

MURRAY-KOLB LE, BEARD JL. Iron treatment normalizes cognitive functioning in young women. **Am J Clin Nutr**. 2007 Mar;85(3):778-87

NATIONAL COLLABORATING CENTRE FOR CHRONIC CONDITIONS- CHRONIC KIDNEY DISEASE: National clinical guideline for early identification and management in adults in primary and secondary care. **London: Royal College of Physicians**, September 2008. Disponível em <<http://www.nice.org.uk/cg73>> Acesso em 17/09/2012

NATIONAL HEALTH AND NUTRITION EXAMINATION SURVEY- NHANES 2007-2008. CDC - Centers for Disease Control and Prevention. Disponível em <http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes2007-2008/nhanes07_08.htm> Acesso em 19/09/12

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Anemia of Chronic Kidney Disease, 2000. **Am J Kidney Dis** 2001; 37 S182-S238S1-S246

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: evaluation, classification and stratification. **Am J Kidney Dis** 2002; 39 (Suppl 2):S1-S246

NATIONAL KIDNEY FOUNDATION. K/DOQI - Clinical Practice Guidelines for Cardiovascular Disease in Dialysis Patients. **Am J Kidney Dis**. 2005 (suppl 3) 45:S1-S154.

NITRINI R, LEFÈVRE BH, MATHIAS SC et al. Testes neuropsicológicos de aplicação simples para o diagnóstico de demência. **Arq Neuropsiquiatr** 1994;52:457-465

NITRINI R, CARAMELLI P, HERRERA JRE, CHARCHAT-FICHMAN H, PORTO CS. Performance in Luria's fist-edge-palm test according to educational level. **Cogn Behav Neurol** 2005;18:211-214

NITRINI R et al. Diagnóstico de doença de Alzheimer no Brasil avaliação cognitiva e funcional Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia **Arq Neuropsiquiatr** 2005;63(3-A):720-727

NITRINI R, CARAMELLI P, PORTO CS et al. Brief cognitive battery in the diagnosis of mild Alzheimer's disease in subjects with medium and high levels of education. **Dement Neuropsychol** 2007;1:32-36

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE (OMS) (Classificação Estatística Internacional de Doenças e Problemas Relacionados com a Saúde - Critérios Diagnósticos para Pesquisa) (CID-10-CDP) 10ª edição. 1993

PAIVA AA, RONDÓ PHC, GUERRA-SHINOHARAB EM. Parâmetros para avaliação do estado nutricional de ferro. **Rev. Saúde Pública**, 2000 34 (4):421-6, www.fsp.usp.br/rsp

PFEFFER RI, KUROSAKI TT, HARRAH CH JR, CHANCE JM, FILOS S. Measurement of functional activities in older adults in the community. **J Gerontol** 1982 37:323-329

PINTO AC. O teste SLUMS: Apresentação, tradução e normas de cotação. **Psicologia, Educação e Cultura** 2007 11(2), 393-403

PORTO CS, CHARCHAT-FICHMAN H, CARAMELLI P, BAHIA VS, NITRINI R. Brazilian version of the Mattis Dementia Rating Scale. Diagnosis of mild dementia in Alzheimer's disease. **Arq Neuropsiquiatr** 2003; 61(2-B): 339-345

RIBEIRO-ALVES MA, GORDAN PA. Diagnóstico de anemia em pacientes portadores de doença renal crônica. **J Bras Nefrol** 2014; 36(1 supl.1):9-11

ROMÁN GC, TATEMICHKI TK, ERKINJUNTTI T et al. Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies: report of the NINDS-AIREN International Work Group. **Neurology** 1993;43:250-260

ROUAULT TA, DE-LIANG ZHANG DL, JEONG SY. Brain iron homeostasis, the choroid plexus, and localization of iron transport proteins. **Metab Brain Dis.** 2009 24(4):673-84

RUEDA FJM, FERMINO FS. Teste Pictórico de Memória (TEPIC-M): Manual São Paulo: Vetor 2007

SARMENTO ALR, BERTOLUCCI PHF, WAJMAN JR. Brazilian Portuguese version for the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the preliminary results. **Alzheimer's & Dementia.** 2008 4 (4) Supplement : 686

SCAZUFCA M et al. Investigações Epidemiológicas sobre Demência nos Países em Desenvolvimento **Rev Saúde Pública** 2002; 36(6):773-8

SELIGER, SL et al. Moderate Renal Impairment and Risk of Dementia among Older Adults: The Cardiovascular Health Cognition Study. **J Am Soc Nephrol** 2004; 15: 1904–1911

SESSO RC, LOPES AA, THOMÉ FS, LUGON JR, SANTOS DR. Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2013 - Análise das tendências entre 2011 e 2013 (Brazilian Chronic Dialysis Survey 2013 - Trend analysis between 2011 and 2013)- **J Bras Nefrol** 2014; 36(4):476-481

SCHULMAN KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test? **Int J Geriatr Psychiatry** 2000; 15:548-561

SLOAND JA et al. A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Intravenous Iron Dextran Therapy in Patients With ESRD and Restless Legs Syndrome. **American Journal of Kidney Diseases**, 2004; Vol 43, Nº 4 (April):663-670

SOCIEDADE BRASILEIRA DE NEFROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE UROLOGIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA; SOCIEDADE BRASILEIRA DE NUTRIÇÃO PARENTERAL E ENTERAL - Diretrizes DRC 2012 – Doença Renal Crônica (Pré-Terapia Renal Substitutiva: Diagnóstico). **J Bras Nefrol** 2012

STEPHAN BCM, MATTHEWS FE, KHAW KT, DUFOUIL C, BRAYNE C. Beyond mild cognitive impairment: vascular cognitive impairment, no dementia (VCIND). **Alzheimers Res Ther.** 2009 Jul 9;1(1):4

STENVINKEL, P. Anemia and inflammation: what are the implications for the nephrologist? **Nephrol Dial Transplant**, 2003 Nov;18 Suppl 8:viii17-22

TALIERCIO JJ. Anemia and chronic kidney disease: What's the connection? **The Journal of Family Practice**, January 2010, vol.59. No 1

TRYC AB. Cerebral metabolic alterations and cognitive dysfunction in chronic kidney disease. **Nephrol Dial Transplant**, 2011, 26: 2635-2641

WESCHSLER D. WAIS-III: Escala de Inteligência Weschsler para adultos: Manual/ Adaptação e padronização de uma amostra brasileira Elizabeth do Nascimento; [Tradução Maria Cecília de Vilhena Moraes Silva] 1ª Ed. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2004

WERNER P, KORCZYN AD. Mild cognitive impairment: Conceptual, assessment, ethical, and social issues. **Clin Interv Aging.** 2008;3(3):413-20

YAFFE, K. Chronic Kidney Disease and Cognitive Function in older Adults: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Cognitive Study. **J. Am. Geriatr.** 2010 Feb Volume 58, Issue 2 338–345

YODIM KA et al. Polyphenolics enhance red blood cell resistance to oxidative stress: in vitro and in vivo. **Biochim Biophys Acta.** 2000 Sep 1;1523(1):117-22

YOUNG B, ZARITSKY J. Heparin for Clinicians. **CJASN** August 2009 vol. 4 no. 8 1384-1387

Apêndice 1 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA – CEP HU/UFJF
JUIZ DE FORA – MG – BRASIL

NÚCLEO DE NEFROLOGIA – Pós Graduação em Saúde: Área de concentração em Saúde Brasileira

Pesquisador Responsável: LEOPOLDO ANTÔNIO PIRES

Endereço: Rua José Lourenço Kelmer

CEP: 36036-330 – Juiz de Fora – MG

Fone: (32) 3231-1143

E-mail: leopoldo@artenet.com.br

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O(A) Sr. (a) está sendo convidado (a) como voluntário (a) a participar da pesquisa “CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS E DE SEUS POSSÍVEIS CORRELATOS MOTORES, LABORATORIAIS E DE IMAGEM DO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA (DCR) NOS ESTÁGIOS 3, 4 E 5 NÃO DIALÍTICOS”. Neste estudo pretendemos avaliar declínio cognitivo e alterações laboratoriais e de imagem, e associá-los com a presença de doença renal crônica. O motivo que nos leva a estudar este tema é a alta prevalência de declínio cognitivo em paciente com doença renal crônica, mesmo nos estágios iniciais. Para este estudo adotaremos os seguintes procedimentos: após serem selecionados, os pacientes que concordarem em participar do estudo serão submetidos a uma primeira visita, na qual serão avaliadas as seguintes características: sexo (feminino ou masculino), idade, estado civil, causa da DRC, estágio da doença, escolaridade (em anos de estudo), comorbidades, história de alcoolismo, quais os medicamentos em uso, moradia e renda familiar. Os pacientes serão submetidos, a coleta de sangue, para a realização dos seguintes exames: hemograma completo, sódio, potássio, glicemia de jejum, TSH ultrasensível, ácido fólico, vitamina B12, VDRL, ferritina sérica, creatinina, cálcio, fosfato, albumina, paratormônio intacto, ferro sérico, saturação da transferrina, hepcidina, proteína C reativa ultra sensível, 25-hidroxivitamina D, interleucina-6. Em seguida, os pacientes serão submetidos à avaliação neuropsicológica através de um questionário de atividades funcionais (Pfeffer), uma escala de depressão (Beck) e uma bateria de triagem cognitiva composta por: Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), Monteral Cognitive Assessment (MoCA), Escala de Avaliação para casos de demência (MDRS), Teste do desenho do relógio (TDR), Teste de memória de figuras (Nitrini), Fluência

verbal e praxia dinâmica (punho-borda-mão). Na segunda visita, o paciente realizará uma Ressonância Magnética de Encéfalo (sem contraste) para avaliar alterações estruturais cerebrais.

Para participar deste estudo você não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira. Você será esclarecido (a) sobre o estudo em qualquer aspecto que desejar e estará livre para participar ou recusar-se a participar. Poderá retirar seu consentimento ou interromper a participação a qualquer momento. A sua participação é voluntária e a recusa em participar não acarretará qualquer penalidade ou modificação na forma em que é atendido pelo pesquisador.

O pesquisador irá tratar a sua identidade com padrões profissionais de sigilo.

Os resultados da pesquisa estarão à sua disposição quando finalizada por um período de 5 anos. Seu nome ou o material que indique sua participação não será liberado sem a sua permissão.

O (A) Sr (a) não será identificado em nenhuma publicação que possa resultar deste estudo.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada pelo pesquisador responsável, no Centro LOCAL DO ESTUDO e a outra será fornecida a você.

Não haverá risco, se por ventura houver será ressarcido pelo pesquisador responsável.

Eu, _____, portador do documento de Identidade _____ fui informado (a) dos objetivos do estudo “CARACTERIZAÇÃO DAS ALTERAÇÕES COGNITIVAS E DE SEUS POSSÍVEIS CORRELATOS MOTORES, LABORATORIAIS E DE IMAGEM DO PACIENTE COM DOENÇA RENAL CRÔNICA (DCR) NOS ESTÁGIOS 3, 4 E 5 NÃO DIALÍTICOS”, de maneira clara e detalhada e esclareci minhas dúvidas. Sei que a qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão de participar se assim o desejar.

Declaro que concordo em participar desse estudo. Recebi uma cópia deste termo de consentimento livre e esclarecido e me foi dada à oportunidade de ler e esclarecer as minhas dúvidas.

Juiz de Fora, _____ de _____ de 20__ .

Nome

Assinatura participante

Data

Nome	Assinatura pesquisador	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Em caso de dúvidas com respeito aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o
CEP HU – Comitê de Ética em Pesquisa HU/UFJF
Hospital universitário Unidade Santa Catarina
Prédio da Administração Sala 27
CEP 36036-110
E-mail: cep.hu@ufjf.edu.br

Anexo – 1 Questionário de atividades funcionais (Pfeffer, R.,J,et al. Measurement of functional activities in older adults in the community, Journal of Gerontology, v. 37 p. 323-329, 1962)

Paciente: _____

Data da avaliação

Avaliador:

<p>1) Ele (a) manuseia seu próprio dinheiro? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz</p>
<p>2) Ele(a) é capaz de comprar roupas, comida, coisas para casa sozinho? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz.</p>
<p>3) Ele(a) é capaz de esquentar água para o café e apagar o fogo? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz.</p>
<p>4) Ele(a) é capaz de preparar uma comida? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz</p>
<p>5) Ele(a) é capaz de manter-se em dia com as atualidades, com os acontecimentos da comunidade ou da vizinhança? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz.</p>
<p>6) Ele(a) é capaz de prestar atenção, entender e discutir um programa de rádio ou de televisão um jornal ou uma revista? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz.</p>
<p>7) Ele(a) é capaz de lembrar-se de compromissos, acontecimentos, familiares, feriados? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz.</p>
<p>8) Ele(a) é capaz de manusear seus próprios remédios? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz.</p>
<p>9) Ele(a) é capaz de passear pela vizinhança e encontrar o caminho de volta para casa? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Faz com dificuldades, ou nunca o fez e agora teria dificuldades. 2= Necessita de ajuda 3= Não é capaz.</p>
<p>10) Ele(a) pode ser deixado em casa sozinho (a) de forma segura? 0= Normal, ou nunca o fez mas poderia fazê-lo agora 1= Sim, mas com precauções ou nunca ficou e agora teria dificuldades. 2= Sim, por períodos curtos 3= Não poderia.</p>
<p>Total de pontos: /30</p>
<p>Escore: até 5 pontos é considerado normal. Acima de 5 pontos considera-se comprometimento das atividades de vida diária</p>

Anexo 2 – Questionário Clínico de Berlin

Questionário Clínico de Berlin	
<p><u>CATEGORIA 1</u></p> <p>1. Você ronca? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>2. Seu ronco é: Pouco mais alto que sua respiração? Tão mais alto que sua respiração? <input type="checkbox"/> Mais alto do que falando? <input type="checkbox"/> Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?</p> <p>3. Com que frequência você ronca? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p>4. O seu ronco incomoda alguém? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p> <p>5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p>	<p><u>CATEGORIA 2</u></p> <p>6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p>7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem? <input type="checkbox"/> Praticamente todos os dias <input type="checkbox"/> 3-4 vezes por semana <input type="checkbox"/> 1-2 vezes por semana <input type="checkbox"/> Nunca ou praticamente nunca</p> <p>8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não</p>
	<p><u>CATEGORIA 3</u></p> <p>9. Você tem pressão alta? <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>IMC=</p>
<p>Pontuação das perguntas: Qualquer resposta circulada é considerada positiva</p> <p>Pontuação das categorias: Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5 Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8 Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30</p> <p>Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS</p>	

Anexo 3 – Questionário de cinco perguntas de Síndrome das Pernas Inquietas

1) Você tem alguma sensação incômoda, desagradável nas pernas que melhora com movimentos? Não é dor, é uma sensação que acontece “dentro das pernas” não é na pele. Umas pessoas dizem que parece uma “coceira nos ossos”, “alfinetadas”, “insetos caminhando pelas pernas”, “pernas querendo danças sozinhas”, “comichão”, “formigamento”, “friagem”. – Pode acontecer nos braços também.

2) Dá vontade de mexer as pernas para aliviar? Dobrar, esticar, cruzar?

3) Este incômodo só acontece no repouso ou então piora no repouso ?
repouso?

4) É pior no fim do dia ou à noite?

5) Dormindo você movimenta as pernas?

Anexo 4 – Escala de Sonolência Diurna de Epworth

NIEPEN - Núcleo Interdisciplinar de Estudos e Pesquisas em Nefrologia.
 UFJF – Universidade Federal de Juiz de Fora – Serviço de Neurologia.
 Programa de Pós Graduação em Saúde.

Nome:

Idade:

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Pontue de 0 a 3, conforme escala de classificação, a possibilidade de você dorir durante a realização de uma destas atividades

ESCALA DE CLASSIFICAÇÃO

- 0 nunca dormiria
- 1 pequena possibilidade de dormir
- 2 moderada possibilidade de dormir
- 3 grande possibilidade de dormir

SITUAÇÃO - Chance de dormir de 0 à 3

Lendo sentado

Assistindo TV

Sentado em local público, por exemplo no cinema ou em uma reunião

Como passageiro em um carro por uma hora, sem trânsito

Deitado descansando à tarde

Sentado conversando com alguém

Sentado, relaxado após o almoço (sem consumir qualquer bebida alcoólica)

No carro, enquanto estiver parado no trânsito

(Fonte – BERTOLAZI, AN et al. Validation of the Epworth Scale in the Brazilian Portuguese. Sleep, v.31, Suppl,p A347, 2008.)

Anexo 5 – Questionário MINI Plus – Episódio Depressivo Maior

A. EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR

(1 SIGNIFICA: IR DIRETAMENTE AO(S) QUADRO(S) DIAGNÓSTICO(S), ASSINALAR NÃO EM CADA UM E PASSAR AO MÓDULO SEGUINTE)

PARA ENTREVISTADOS COM APARÊNCIA PSICÓTICA ANTES DO INÍCIO DA ENTREVISTA, OU PARA AQUELES QUE SÃO SUSPEITOS DE APRESENTAR UMA ESQUIZOFRENIA, FAVOR ADOPTAR A SEGUINTE ORDEM DE ADMINISTRAÇÃO DOS MÓDULOS:

- 1) PARTE 1 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M1-M18).
- 2) MÓDULOS A-D (EPISÓDIO DEPRESSIVO MAIOR A EPISÓDIO (HIPO)MANÍACO).
- 3) PARTE 2 DO MÓDULO "M" (TRANSTORNOS PSICÓTICOS M19-M23).
- 4) OUTROS MÓDULOS NA SUA SEQUÊNCIA USUAL.

SE O MÓDULO "M" JÁ FOI EXPLORADO E SE SINTOMAS PSICÓTICOS FORAM IDENTIFICADOS (M1 A M10B), EXAMINAR, PARA CADA RESPOSTA POSITIVA ÀS QUESTÕES SEGUINTE, SE OS SINTOMAS DEPRESSIVOS DESCRITOS NÃO SÃO MELHOR EXPLICADOS PELA PRESENÇA DE UM TRANSTORNO PSICÓTICO E COTAR EM FUNÇÃO.

A1	a	Alguma vez sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias, durante pelo menos duas semanas?	NÃO	SIM	1
		SE A1a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, sentiu-se triste, desanimado(a), deprimido(a), a maior parte do dia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	2
A2	a	Alguma vez teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo, durante pelo menos duas semanas?	NÃO	SIM	3
		SE A2a = SIM:			
	b	Nas duas últimas semanas, teve o sentimento de não ter mais gosto por nada, ou perdeu o interesse e o prazer pelas coisas que lhe agradam habitualmente, quase todo o tempo?	NÃO	SIM	4
		A1a OU A2a SÃO COTADAS SIM?	→ NÃO	SIM	

SE O(A) ENTREVISTADO(A) ESTÁ DEPRIMIDO(A) ATUALMENTE (A1b OU A2b = SIM): EXPLORAR O EPISÓDIO ATUAL.
SE NÃO: EXPLORAR O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.

A3	Durante as 2 semanas em que sentiu-se deprimido(a)/ sem interesse pela maioria das coisas, quase todo o tempo:	Episódio Atual		Episódio Passado			
		NÃO	SIM	NÃO	SIM		
	a	Seu apetite aumentou ou diminuiu, quase todos os dias? O seu peso aumentou ou diminuiu sem que o tenha desejado? (VARIACÃO DE + 5% AO LONGO DE UM MÊS, ISTO É, ± 3,5 KG, PARA UMA PESSOA DE 65 KG) COTAR SIM, SE RESPOSTA SIM NUM CASO OU NO OUTRO	NÃO	SIM	NÃO	SIM	5
	b	Teve problemas de sono quase todas as noites (dificuldade de pegar no sono, acordar no meio da noite ou muito cedo, dormir demais)?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	6
	c	Falou ou movimentou-se mais lentamente que de costume ou pelo contrário, sentiu-se agitado(a) e incapaz de ficar sentado quieto(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	7
	d	Sentiu-se a maior parte do tempo cansado(a), sem energia, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	8
	e	Sentiu-se sem valor ou culpado(a), quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	9

SE A3e = SIM: PEDIR UM EXEMPLO.
O EXEMPLO CONSISTE NUMA IDÉIA DELIRANTE? NÃO SIM

		<u>Episódio Atual</u>		<u>Episódio Passado</u>										
f	Teve dificuldade de concentrar-se ou de tomar decisões, quase todos os dias?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	10								
g	Teve, por várias vezes, pensamentos ruins como, por exemplo, pensar que seria melhor estar morto(a) ou pensar em fazer mal a si mesmo(a) ?	NÃO	SIM	NÃO	SIM	11								
A4	HÁ 3 OU MAIS RESPOSTAS "SIM" EM A3 (OU 4 RESPOSTAS POSITIVAS, SE A1a OU A2a É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO PASSADO OU SE A1b OU A2b É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL)? VERIFICAR SE OS SINTOMAS POSITIVOS ACONTECERAM DURANTE O MESMO PERÍODO DE DUAS SEMANAS. SE A4 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A3a - A3g PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	12								
A5	Esses problemas de depressão lhe causaram sofrimento importante ou o(a) perturbaram em casa, no trabalho / na escola ou nas suas relações sociais ou necessitou ser hospitalizado(a) por causa desses problemas? SE A5 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4 E A 5 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	12								
A6	Esses problemas de depressão foram inteiramente causados pela perda de uma pessoa querida (luto)? A gravidade desses problemas, sua duração e as dificuldades que eles provocaram foram iguais às que outros sofreriam se estivessem na mesma situação ? UM LUTO NÃO COMPLICADO FOI EXCLUÍDO ?	NÃO	SIM	→ NÃO	SIM	13								
SE A6 É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 E A6 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.														
A7 a	Estava usando alguma droga ou medicamento logo antes desses problemas começarem ? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim													
b	Teve alguma doença física logo antes desses problemas começarem? <input type="checkbox"/> Não <input type="checkbox"/> Sim													
<i>NO JULGAMENTO DO CLÍNICO: O USO DE DROGAS/MEDICAMENTOS OU UMA DOENÇA FÍSICA É PROVAVELMENTE A CAUSA DIRETA DA DEPRESSÃO ? (FAZER PERGUNTAS ABERTAS ADIACINAIS SE NECESSÁRIO).</i>														
A7 (SUMÁRIO)	UMA CAUSA ORGÂNICA FOI EXCLUÍDA?	NÃO	SIM	INCERTO	NÃO	SIM	INCERTO	14						
SE A7 (SUMÁRIO) É COTADA NÃO PARA O EPISÓDIO ATUAL, REEXPLORAR A 4, A 5 A6 E A7 PARA O EPISÓDIO PASSADO MAIS GRAVE.														
A8	COTAR SIM SE A7 (SUMÁRIO) = SIM OU INCERTO. ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>Episódio Depressivo Maior</i></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>					NÃO	SIM	<i>Episódio Depressivo Maior</i>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
<i>Episódio Depressivo Maior</i>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													
A9	COTAR SIM SE A7b = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO. ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.	<table border="1"> <thead> <tr> <th>NÃO</th> <th>SIM</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="2"><i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral</i></td> </tr> <tr> <td>Atual</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> <tr> <td>Passado</td> <td><input type="checkbox"/></td> </tr> </tbody> </table>					NÃO	SIM	<i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral</i>		Atual	<input type="checkbox"/>	Passado	<input type="checkbox"/>
NÃO	SIM													
<i>Episódio Depressivo Maior devido à condição médica geral</i>														
Atual	<input type="checkbox"/>													
Passado	<input type="checkbox"/>													

A10 COITAR SIM SE A7a = SIM E A7 (SUMÁRIO) = NÃO.
 ESPECIFICAR SE O EPISÓDIO É ATUAL OU PASSADO.

NÃO	SIM
<i>Episódio Depressivo Maior induzido por substância</i>	
Atual	<input type="checkbox"/>
Passado	<input type="checkbox"/>

CRONOLOGIA

- A11 Que idade tinha quando, pela primeira vez, apresentou um período de 2 semanas ou mais em idade que apresentou esses problemas de depressão ? 15
- A12 Desde que esses problemas começaram, quantos períodos distintos de depressão teve, que duraram pelo menos 2 semanas ? 16
-

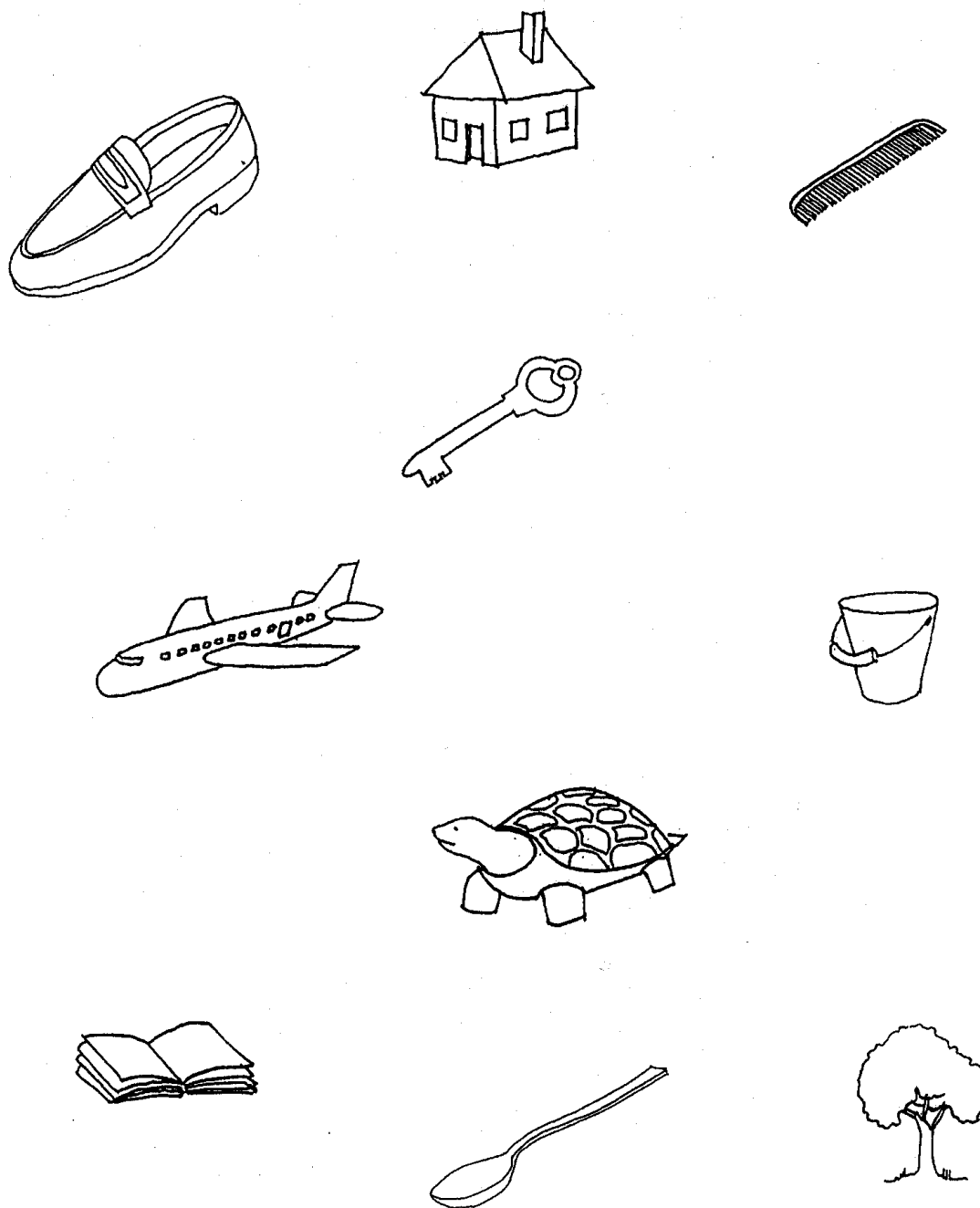
Anexo 6 – Inventário de Depressão de Beck (Gorestein, C. e Andrade, L.; Rev. Psiqu. Clin. 25 (5) Edição Especial : 245 -250, 1998)

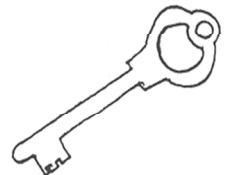
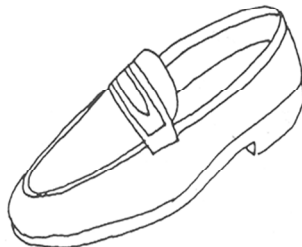
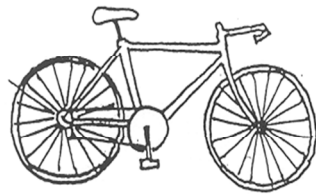
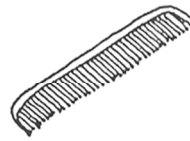
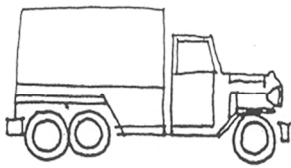
Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que você tem se sentido na última semana, incluindo hoje. Se várias afirmações em um grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. Tome cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.

1. 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.
2. 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.
3. 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.
4. 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.
5. 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.
6. 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que serei punido.
3 Acho que estou sendo punido.
7. 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.
8. 0 Não me sinto, de qualquer modo, pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mau que acontece.
9. 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.
10. 0 Não choro mais do que o habitual
1 Choro mais agora do que costumava
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

11. 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Atualmente me sinto irritado o tempo todo.
3 Não me irrita mais com as coisas que costumavam me irritar.
12. 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo o meu interesse pelas outras pessoas.
13. 0 Tomo decisões tão bem quanto antes
1 Adio as tomadas de decisões mais do que antes.
2 Tenho mais dificuldade em tomar decisões do que antes.
3 Não consigo mais tomar decisões.
14. 0 Não acho que minha aparência esteja pior do que costumava ser.
1 Estou preocupado por estar parecendo velho ou sem atrativos.
2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência que me fazem parecer sem atrativos.
3 Acredito que pareço feio.
15. 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1 Preciso de um esforço extra para fazer alguma coisa.
2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
3 Não consigo mais fazer trabalho algum.
16. 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.
1 Não durmo tão bem quanto costumava.
2 Acordo uma a duas horas mais cedo que habitualmente e tenho dificuldade em voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
17. 0 Não fico mais cansado do que o habitual
1 Fico cansado com mais facilidade do que costumava
2 Sinto-me cansado ao fazer qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
18. 0 Meu apetite não está pior que o habitual.
1 Meu apetite não é tão bom quanto costumava ser.
2 Meu apetite está muito pior agora.
3 Não tenho mais nenhum apetite.
19. 0 Não tenho perdido muito peso, se é que perdi algum recentemente.
1 Perdi mais de dois quilos e meio,
2 Perdi mais de cinco quilos.
3 Perdi mais de sete quilos.
Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim () Não ()
20. 0 Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual.
1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou prisão de ventre.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
21. 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava estar.
2 Estou muito menos interessado em sexo atualmente.
3 Perdi completamente o interesse por sexo

Anexo 7 – Teste da Memória de Figuras (Nitrini et al., 1994, Nitrini et al., 2007)





Anexo 8 – Memória Lógica I e II

Paciente:

MEMÓRIA LÓGICA I (A)

Ana / Soares / do sul / do Paraná / empregada / como faxineira / num prédio /
de escritórios / relatou / na delegacia / de polícia / que tinha sido assaltada / na
rua do Estado /na noite anterior /e roubada /em 150 reais / Ela disse que tinha 4
/ filhinhos / o aluguel não tinha sido pago / e eles não comiam / há dois dias /
Os policiais / tocados pela história da mulher / fizeram uma coleta / para ela.

MEMÓRIA LÓGICA I (B)

Roberto /Mota / estava dirigindo / um caminhão / Mercedes / numa rodovia / a
noite / no vale /do Paraíba / levando ovos / para Taubaté / quando o eixo /
quebrou. / O caminhão derrapou / caiu numa valeta / fora da estrada. / Ele foi
jogado / contra o painel / e se assustou muito /. Não havia trânsito / e ele
duvidou que pudesse ser socorrido. / Naquele instante seu rádio amador /
tocou /ele respondeu imediatamente / "aqui fala Tubarão".

A =

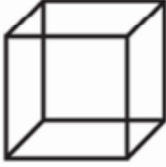
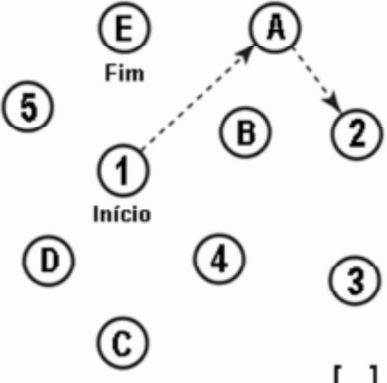
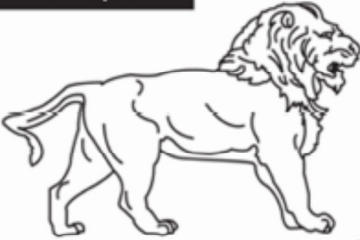
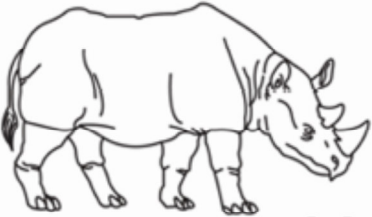
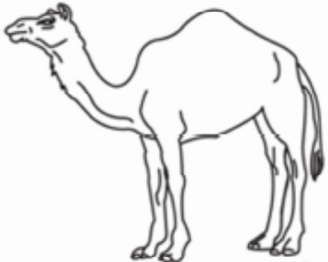
B =

A+ B =

Anexo 10 – Montreal Cognitive Assessment – MoCA

MONTREAL COGNITIVE ASSESSMENT (MOCA)
Versão Experimental Brasileira

Nome: _____ Data de nascimento: ____/____/____
Escolaridade: _____ Data de avaliação: ____/____/____
Sexo: _____ Idade: _____

VISUOESPACIAL / EXECUTIVA		 Copiar o cubo []	Desenhar um RELÓGIO (onze horas e dez minutos) (3 pontos)	Pontos			
 []		[] [] [] Contorno Números Ponteiros		_ / 5			
NOMEAÇÃO							
 []		 []		 []			
_ / 3							
MEMÓRIA	Leia a lista de palavras, O sujeito de repeti-la, faça duas tentativas Evocar após 5 minutos	Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Sem Pontuação
		1ª tentativa					
		2ª tentativa					
ATENÇÃO							
Leia a seqüência de números (1 número por segundo)		O sujeito deve repetir a seqüência em ordem direta [] 2 1 8 5 4 O sujeito deve repetir a seqüência em ordem indireta [] 7 4 2		_ / 2			
Leia a série de letras. O sujeito deve bater com a mão (na mesa) cada vez que ouvir a letra "A". Não se atribuem pontos se ≥ 2 erros. [] F B A C M N A A J K L B A F A K D E A A A J A M O F A A B							
_ / 1							
Subtração de 7 começando pelo 100 [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65		4 ou 5 subtrações corretas: 3 pontos; 2 ou 3 corretas 2 pontos; 1 correta 1 ponto; 0 correta 0 ponto			_ / 3		
LINGUAGEM							
Repetir: Eu somente sei que é João quem será ajudado hoje. []		O gato sempre se esconde embaixo do Sofá quando o cachorro está na sala. []			_ / 2		
Fluência verbal: dizer o maior número possível de palavras que comecem pela letra F (1 minuto). [] _____ (N ≥ 11 palavras)							
_ / 1							
ABSTRAÇÃO							
Semelhança p. ex. entre banana e laranja = fruta []		trem - bicicleta [] relógio - régua			_ / 2		
EVOCAÇÃO TARDIA		Rosto	Veludo	Igreja	Margarida	Vermelho	Pontuação apenas para evocação SEM PISTAS
Deve recordar as palavras SEM PISTAS		[]	[]	[]	[]	[]	
OPCIONAL		Pista de categoria		Pista de múltipla escolha			
ORIENTAÇÃO							
[] Dia do mês		[] Mês		[] Ano		[] Dia da semana [] Lugar [] Cidade	
_ / 6							

© Z. Nasreddine MD www.mocatest.org
 Versão experimental Brasileira: Ana Luisa Rosas Sarmiento
 Paulo Henrique Ferreira Bertolucci - José Roberto Wajman

TOTAL
Adicionar 1 pt se ≤ 12 anos de escolaridade _ / 30

Anexo 11 – Subteste Dígitos

WAIS SUBTESTE 8 - DÍGITOS OD		
Suspensão: Suspender a ordem direta caso ocorra erro nas duas tentativas de um mesmo item; prossiga com a ordem inversa.		
ITEM	TENTATIVA 1	TENTATIVA 2
1. —————▶ INICIAR	1-7	6-3
2.	5-8-2	6-9-4
3.	6-4-3-9	7-2-8-6
4.	4-2-7-3-1	7-5-8-3-6
5.	6-1-9-4-7-3	3-9-2-4-8-7
6.	5-9-1-7-4-2-8-	4-1-7-9-3-8-6
7.	3-8-2-9-5-1-7-4	5-8-1-9-2-6-4-7
8.	2-7-5-8-6-2-5-8-4	7-1-3-9-4-2-5-6-8
TOTAL OD:		
Pontuação máxima: 16 pontos		

WAIS SUBTESTE 8 - DÍGITOS OI		
Suspensão: Suspender a ordem inversa após ocorrer erro nas duas tentativas do mesmo item.		
1. —————▶ INICIAR	2-4	5-7
2.	4-1-5	6-2-9
3.	3-2-7-9	4-9-6-8
4.	1-5-2-8-6	6-1-8-4-3
5.	5-3-9-4-1-8	7-2-4-8-5-6
6.	8-1-2-9-3-6-5	4-7-3-9-1-2-8
7.	7-2-8-1-9-6-5-3	9-4-3-7-6-2-5-8
TOTAL OI:		
Pontuação máxima: 14 pontos		

Pontuação	2 pontos se o examinando acertar ambas as tentativas
	1 ponto se o examinando acertar uma das tentativas
	0 ponto se o examinando errar ambas as tentativas.
PONTUAÇÃO MÁXIMA NO TESTE: 30 pontos	

Anexo 12 – Fluência Verbal (FAS)

FLUÊNCIA VERBAL CATEGORIA FONÊMICA (A – S)

Eu vou marcar um minuto e você vai e dizer quantas palavras você puder pensar que comecem com uma certa letra do alfabeto que eu vou te dizer daqui a pouco. Você pode dizer qualquer tipo de palavra que quiser. Não vale nome próprio (de pessoa ou cidade, como Beto ou Barbacena), não vale números, ou palavras muito parecidas, por exemplo, se você falar amor, não pode falar amante ou amado. Eu direi para parar após 1 minuto. Você está pronto/a? [pausa] Agora me diga quantas palavras você pode pensar que começam com a letra "A"? [tempo de 60 segundo]. Pare. Agora a mesma coisa com a palavra "S".

(A)	(S)
1	1
2	2
3	3
4	4
5	5
6	6
7	7
8	8
9	9
10	10
11	11
12	12
13	13

Anexo 13 – Fluência Verbal (Animais)

PACIENTE: _____

ESCOLARIDADE: _____

DATA DA AVALIAÇÃO: ___/___/____.

TESTE DE FLUÊNCIA VERBAL

- Avaliação da memória semântica (conhecimento geral sobre o mundo, dos fatos, das palavras, sem relação com o momento do seu aprendizado). Consiste na avaliação de categorias semânticas pré-definidas, como por exemplo animais e frutas.

- INSTRUÇÕES: Solicita-se ao paciente que enumere o máximo de animais ("bichos") e frutas em 1 minuto cronometrado.

Ex.: "Você deve falar todos os nomes de animais que se lembrar, no menor tempo possível. Qualquer animal vale: insetos, pássaros, peixes e animais de quatro patas. Quantos mais você falar, melhor. Pode começar".

- Importante: considere "boi e vaca" como dois animais mas "gato e gata" como um só. Se disser "passarinho, cobra, lagarto" conte como três animais; mas, se disser "passarinho, canário e peixe", conte como dois. Ou seja: a classe vale como nome se não houver outros nomes da mesma classe).

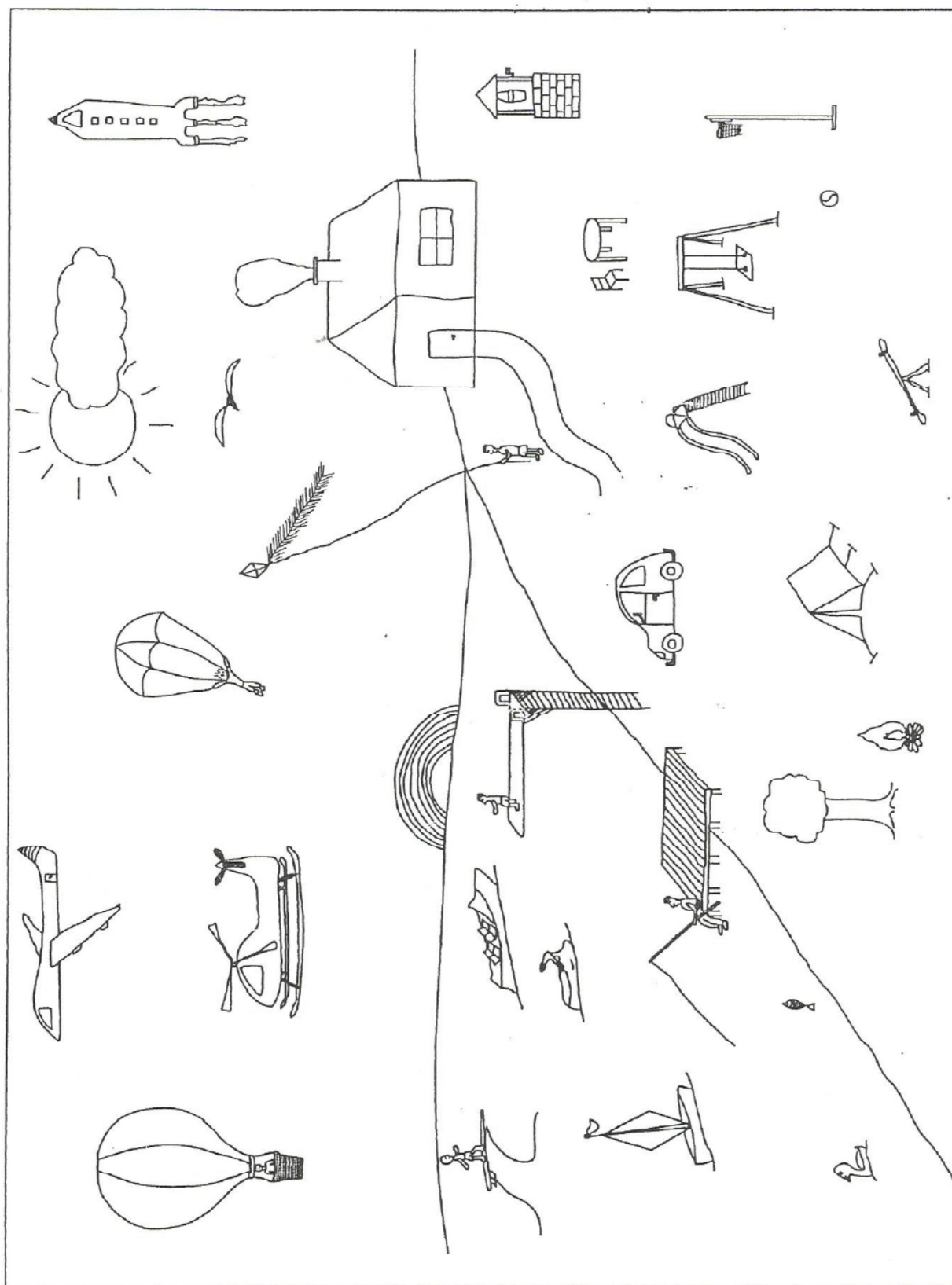
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____
_____	_____	_____

PONTUAÇÃO: ___ ANIMAIS + ___ FRUTAS.

Pontuação Mínima	nº
8 anos de escolaridade ou mais	13
Analfabeto	9

Referência: BRUCKI S.M.D. et al (1997). Dados normativos para o Teste de Fluência Verbal (categorias animais), em nosso meio. in *Arquivos de Neuro-Psiquiatria* 55: 156-161.

Anexo 14 – Teste Pictórico de Memória (TEPIC-M)



Anexo 15 – Bateria de Avaliação Frontal – Série Motora (Punho-Borda-Mão)

BATERIA DE AVALIAÇÃO FRONTAL SÉRIE MOTORA

“Olhe cuidadosamente para o que eu estou fazendo”

(o examinador sentado em frente ao paciente, realiza sozinho, três vezes, com sua mão esquerda a **série de Luria “punho - borda – mão”**)

“Agora, com sua mão direita, faça a mesma série, primeiro comigo e depois sozinho”

(o examinador realiza a série 3 vezes com o paciente)

“Agora faça sozinho”

Pontuação

Sozinho – 6 séries consecutivas = 3

Sozinho – pelo menos 3 séries consecutivas = 2

Somente com o examinador – 3 séries consecutivas = 1

Não realiza 3 séries consecutivas nem com o examinador = 0

(Brazilian version of the Frontal Assessment Battery (FAB) – Preliminary data on administration to healthy elderly, Beato, RG. Nitriti, R; Formigoni, AP; Caramelli, P, 2007 – in *Dementia & Neuropsychologia* 2007; 1:59-65)