

Universidade Federal de Minas Gerais
Instituto de Ciências Biológicas (ICB)
Programa de Pós-Graduação em Neurociências

SÍLVIA MENDONÇA DA MATTA

**DESEMPENHO COGNITIVO E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-
DIALÍTICA**

Belo Horizonte

2016

SÍLVIA MENDONÇA DA MATTA

**DESEMPENHO COGNITIVO E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM
CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-
DIALÍTICA**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Neurociências da Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), como pré-requisito para obtenção do Título de Doutora em Neurociências.

Orientador: Prof. Dr. Arthur Melo e Kummer

Coorientadora: Prof. Dra. Ana Cristina Simões e Silva

Belo Horizonte

2016

Matta, Sílvia Mendonça da.
0 Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica pré-dialítica [manuscrito] / Sílvia Mendonça da Matta. – 2016.

137 f. : il. ; 29,5 cm.

Orientador: Prof. Dr. Arthur Melo e Kummer. Coorientadora: Prof. Dra. Ana Cristina Simões e Silva.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.

1. Neurociências - Teses. 2. Déficit cognitivo. 3. Insuficiência renal crônica - Teses. 4. Crianças e adolescentes - Teses. 5. Depressão. 6. Ansiedade. I. Kummer, Arthur Melo e. II. Silva, Ana Cristina Simões e. III. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. IV. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA SÍLVIA MENDONÇA DA MATTA

Realizou-se, no dia 12 de agosto de 2016, às 09:00 horas, Escola de Medicina da UFMG: Av. Prof. Alfredo Balena, 190, sala 062, Santa Efigênia, Belo Horizonte, a 43ª defesa de tese, intitulada *PERFIL COGNITIVO E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA.*, apresentada por SÍLVIA MENDONÇA DA MATTA, número de registro 2012772050, graduada no curso de MEDICINA, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, à seguinte Comissão Examinadora: Prof(a). Arthur Melo e Kummer - Orientador (UFMG), Prof(a). Ana Cristina Simões e Silva (Faculdade de Medicina da UFMG), Prof(a). Janaína Matos Moreira (UFMG), Prof(a). João Vinícius Salgado (UFMG), Prof(a). MARIA CARMEN VIANA (UFES), Prof(a). Cristina Moraes Soares (UFMG).

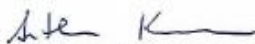
A Comissão considerou a tese:

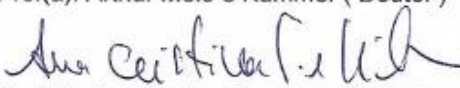
Aprovada

Reprovada

Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 12 de agosto de 2016.

Carlos Magno Machado Dias - Secretário(a)

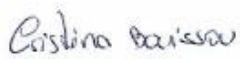

Prof(a). Arthur Melo e Kummer (Doutor)


Prof(a). Ana Cristina Simões e Silva (Doutora)


Prof(a). Janaína Matos Moreira (Doutora)


Prof(a). João Vinícius Salgado (Doutor)


Prof(a). MARIA CARMEN VIANA (Doutora)


Prof(a). Cristina Maria Bouissou Moraes Soares (Doutora)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

FOLHA DE APROVAÇÃO

PERFIL COGNITIVO E SINTOMAS DE DEPRESSÃO E ANSIEDADE EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM DOENÇA RENAL CRÔNICA PRÉ-DIALÍTICA.

SÍLVIA MENDONÇA DA MATTA

Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em NEUROCIÊNCIAS, como requisito para obtenção do grau de Doutor em NEUROCIÊNCIAS, área de concentração NEUROCIÊNCIAS CLÍNICAS.

Aprovada em 12 de agosto de 2016, pela banca constituída pelos membros:

Prof(a). Arthur Melo e Kummer - Orientador
UFMG

Prof(a). Ana Cristina Simões e Silva
UFMG

Prof(a). Janaína Matos Moreira
UFMG

Prof(a). João Vinicius Salgado
UFMG

Prof(a). Maria Carmen Viana
UFES

Prof(a). Cristina Maria Bouissou Moraes Soares
Hospital Municipal Odilon Behrens - UFMG

Belo Horizonte, 12 de agosto de 2016.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS DA UFMG
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

REITOR:

PROF. JAIME ARTURO RAMIREZ

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO:

PROF.RODRIGO ANTÔNIO DE PAIVA DUARTE

DIRETOR DO INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS:

PROFA. ANDRÉA MARA MACEDO

COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS:

PROFA. CARMEN ELVIRA FLORES-MENDOZA PRADO

SUB-COORDENADORA:

PROFA. JULIANA CARVALHO TAVARES

MEMBROS DO COLEGIADO:

PROFA. ÂNGELA MARIA RIBEIRO

PROF. HELTON JOSÉ DOS REIS

PROF. ANDRÉ RICARDO MASSENSINI

PROF. FABRÍCIO DE ARAÚJO MOREIRA

MEMBRO DISCENTE:

HYORRANA PRISCILA PEREIRA PINTO

DEDICATÓRIA

Aos meus pacientes, que têm confiado em mim e no meu trabalho.

AGRADECIMENTOS

Toda a minha gratidão a cada um dos que acreditam no meu trabalho e na minha pessoa. A concretização dos meus planos é uma dívida-dáviva paga com alegria a cada um de vocês.

Agradeço imensamente ao Dr. Arthur Melo e Kummer pela confiança, parceria, dedicação, paciência, maestria e – acima de tudo – pela amizade.

À Dra. Maria Carmen Viana, por ser inspiradora em minha carreira.

Agradeço à Dra. Alina Gomide, além de amiga fiel, por ser exemplo profissional e pessoal. Às psicólogas Estefânia Harsanyi e Suzan Such pela enorme boa-vontade e pelos ensinamentos. Ao Ricardo Moura pela parceria.

À querida amiga (e mestre) Dra. Janaína Moreira, de quem me orgulho e me espelho.

Às doutoras Ana Cristina Simões e Silva e Cristina Maria Bouissou Morais Soares pela receptividade calorosa e pronto apoio sempre.

Às doutoras Ana Cristina Simões e Silva, Izabela Guimarães Barbosa e Carmen Elvira Flores-Mendoza pela pertinência das considerações durante a qualificação.

Aos estudantes de iniciação científica Jéssica Arantes, Brunno Costa e Andriago Neves pela colaboração imprescindível.

Às escolas estaduais Afonso Pena e Augusto de Lima por nos abrirem as portas.

Aos meus amados pais, Penha e Lindolpho, e à minha vida-irmã Cacá, pela perseverança em meu caminhar. Por causa de vocês ficou óbvia pra mim a compreensão do amor incondicional.

Ao singular Hugo, pela cumplicidade e amparo.

Meus mais sinceros agradecimentos a cada criança ou adolescente e a cada familiar que acreditou nesta pesquisa e no desenvolvimento da ciência em nosso Brasil.

“É que tem mais chão nos meus olhos do que cansaço nas minhas pernas,
mais esperança nos meus passos do que tristeza nos meus ombros,
mais estrada no meu coração do que medo na minha cabeça.”

Cora Coralina

RESUMO

Introdução: Há poucos estudos sobre déficit cognitivo e morbidade psiquiátrica na população pediátrica, principalmente em pacientes com doenças crônicas. O objetivo deste estudo, portanto, foi investigar a presença de prejuízo cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com DRC. **Métodos:** Foram incluídos 26 pacientes com DRC pré-dialítica, entre 8 e 17 anos, em acompanhamento no ambulatório multidisciplinar de Nefrologia Pediátrica (Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais) e 52 voluntários hígidos, recrutados de escolas públicas de Belo Horizonte e com distribuição de idade e sexo equivalente entre os grupos. Os testes cognitivos avaliaram quociente de inteligência (QI), atenção, memória, funções executivas, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e planejamento. Os sintomas de depressão e ansiedade também foram avaliados. **Resultados:** Pacientes com DRC e sem doença renal diferiram significativamente nos valores de QI ($85,9 \pm 16,8$ e $106,9 \pm 14,5$, respectivamente, $p < 0,01$). O número total de tentativas no teste da Torre de Londres foi significativamente maior nos pacientes com DRC ($p < 0,001$) e os pacientes foram significativamente mais lentos no teste de Stroop ($p < 0,01$), bem como no teste de Trilhas ($p < 0,05$). O estágio da DRC não influenciou o desempenho na avaliação cognitiva. Os pacientes com DRC tiveram escores mais altos no IDATE-C1, "ansiedade-estado" ($p < 0,01$) e uma maior tendência para os sintomas depressivos, apesar da ausência de significância estatística. **Conclusão:** Crianças e adolescentes com DRC exibiram pior performance cognitiva do que os indivíduos saudáveis, com déficits de inteligência e função executiva. Além disso, sintomas de ansiedade foram significativamente mais frequentes nos pacientes com DRC.

Palavras-chave: doença renal crônica, déficit cognitivo, depressão, ansiedade, crianças e adolescentes.

ABSTRACT

Background: Few studies have investigated cognitive impairment and psychiatric morbidity in pediatric population, mostly considering patients with chronic diseases. Therefore, the aim of this study was to investigate the presence of cognitive impairment and symptoms of depression and anxiety in children and adolescents with CKD. **Methods:** Twenty-six pre-dialysis CKD patients, between 8 and 17 years, from the multidisciplinary outpatient clinic of the Pediatric Nephrology Unit (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and 52 healthy volunteers, sex- and age-matched, recruited from public schools of Belo Horizonte were included. Cognitive assessment evaluated the intelligence quotient (IQ), attention, memory, executive functions, cognitive flexibility, inhibitory control and planning. Symptoms of depression and anxiety were also evaluated. **Results:** CKD patients and controls differed significantly in IQ values (85.9 ± 16.8 versus 106.9 ± 14.5 , $p < 0.01$). The total number of attempts in the Tower of London task was significantly higher in DRC patients ($p < 0.001$) and the patients were significantly slower in the Stroop test ($p < 0.01$), as well in the Trail Making Test ($p < 0.05$). The stage of CKD did not influence performance in cognitive assessment. CKD patients had higher scores on STAI-C1, "state anxiety" ($p < 0.01$). Despite the absence of statistical significance, a greater tendency to depressive symptoms was also seen in CKD patients. **Conclusion:** Children and adolescents with CKD exhibited worse cognitive performance than controls, with deficits in intelligence and executive functions. In addition, compared to controls, anxiety symptoms were significantly more frequent in CKD patients.

Keywords: chronic kidney disease, cognitive deficit, depression, anxiety, children and adolescents.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Quadro 1 — Estadiamento e classificação da Doença Renal Crônica.....	23
Quadro 2 — Comparação em linhas gerais entre sintomas depressivos e encefalopatia urêmica em crianças e adolescentes.....	27
Quadro 3 — Escores do QI Estimado (Spreen & Strauss, 1998).....	37
Fluoxograma 1 — Fluxograma de seleção de crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG durante o período do estudo.....	34
Figura 1 — Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste Torre de Londres pelos participantes da presente pesquisa. A figura representa os <i>feedbacks</i> de acerto e erro.....	39
Figura 2 — Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste de Stroop na presente pesquisa.....	40
Figura 3 — Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste de Classificação de Cartas de Berg na presente pesquisa.....	42
Figura 4 — Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do <i>Hungry Donkey Task</i> na presente pesquisa. As maçãs verdes significam pontos acumulados e as maçãs vermelhas com um “X” significam pontos perdidos.....	43
Figura 5 — Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste de Trilhas (em suas partes A e B) na presente pesquisa.....	44
Gráfico 1 — Comparação de peso entre os grupos de participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....	51

- Gráfico 2** — Comparação de altura entre os grupos de participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....51
- Gráfico 3** — Comparação das medianas de inteligência (QI estimado total) entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....52
- Gráfico 4** — Comparação do desempenho no teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....53
- Gráfico 5** — Comparação de sintomas de ansiedade entre os grupos de participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....54
- Gráfico 6** — Caracterização sócio-demográfica dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....55
- Gráfico 7** — Comparação do número de tentativas para resolver o Teste da Torre de Londres entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....56
- Gráfico 8** — Comparação da pontuação total no Teste da Torre de Londres entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....57
- Gráfico 9** — Comparação do desempenho no Teste de Stroop (partes C,D e W) entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e

ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”58

Gráfico 10 — Comparação do desempenho no Teste de Cartas de Berg entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”59

Gráfico 11 — Comparação do desempenho no Teste *Hungry Donkey* entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”60

Gráfico 12 — Comparação do desempenho no Teste de Trilhas (nas cinco etapas do teste) entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”61

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 — Caracterização sócio-demográfica dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.....48

Tabela 2 — Caracterização da amostra estudada de pacientes com DRC em acompanhamento no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG em relação às causas de DRC e seus estágios.....49

Tabela 3 — Parâmetros laboratoriais dos pacientes com DRC participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica” e em acompanhamento no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG.....50

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

CAKUT - *congenital anomalies of the kidney and urinary tract.*

CDI - Inventário de Depressão Infantil ou *Children's Depression Inventory*

DRC - Doença Renal Crônica

eRFG - ritmo de filtração glomerular estimado

HC-UFGM - Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais

IDATE -C - Inventário de Ansiedade Traço- Estado para Crianças

IDATE-C1 - Inventário de Ansiedade Traço- Estado para Crianças, “ansiedade-estado”

IDATE-C2 - Inventário de Ansiedade Traço- Estado para Crianças, “ansiedade-traço”

K/DOQI - *Kidney Disease Outcome Quality Initiative*

PEBL - *The Psychology Experiment Building Language*

QI - Quociente de Inteligência

RAVLT - Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey

SNC – Sistema Nervoso Central

SPSS - *Statistical Package for the Social Sciences*

TCLE - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TGF – Taxa de Filtração Glomerular

WCST - Teste Wisconsin de Classificação de Cartas

WISC -III - Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, terceira edição

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	19
2JUSTIFICATIVA	21
3 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.....	21
3.1 Doença renal crônica	22
3.2 Doença renal crônica em crianças e adolescentes	24
3.3 Transtornos neuropsiquiátricos e DRC.....	26
3.4 Déficit Cognitivo e DRC	29
4 HIPÓTESE	31
5 OBJETIVOS	32
5.1 Objetivo Geral	32
5.2 Objetivos Específicos	32
6 MÉTODOS	33
6.1 Considerações éticas do estudo	33
6.2 Procedimentos de coleta de dados	33
6.2.1 Período e local da coleta dos dados	33
6.3 Participantes	34
6.3.1 Critérios de inclusão e exclusão	34
6.3.1.1 Grupo de Pacientes:	34
6.3.1.2 Grupo Comparativo:	36
6.4 Instrumentos de avaliação	36
6.4.1 Classificação Econômica.....	36
6.4.2 Sintomas depressivos.....	36
6.4.3 Sintomas de ansiedade.....	37
6.4.4 QI Estimado.....	37
6.4.5 Memória Episódica.....	38
6.4.6 Função Executiva - Bateria Computadorizada (PEBL).....	39
6.4.6.1 Teste da Torre de Londres.....	39
6.4.6.2 Teste de Stroop	40
6.4.6.3 Teste de Classificação de Cartas de Berg	41
6.4.6.4 <i>Hungry Donkey Task</i>	42
6.4.6.5 Teste de Trilhas	44
6.5 Procedimentos de análise dos dados.....	46
7 RESULTADOS	47
7.1 Caracterização da amostra	47

7.2	Comparação de Inteligência entre os grupos.....	52
7.3	Memória episódica	53
7.4	Comparação da avaliação de ansiedade traço-estado e depressão entre os grupos	54
7.5	Funções executivas	56
7.5.1	Teste da Torre de Londres.....	56
7.5.2	Teste de Stroop	57
7.5.3	Teste de Classificação de Cartas de Berg	59
7.5.4	“Hungry Donkey Task”	60
7.5.5	Teste de Trilhas	61
8	DISCUSSÃO	63
10	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	68
11	PERSPECTIVAS	69
12	CONCLUSÃO.....	69
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICES	76
	APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	76
	(Criança e Responsável).....	76
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	79
	(Para os adolescentes de 12 a 17 anos).....	79
	APÊNDICE C – Convite aos pais (grupo comparativo)	82
	APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	83
	(Grupo Comparativo)	83
	APÊNDICE E - MATTA, SM.; MOREIRA, JM.; KUMMER, AM.; BARBOSA, IG.; TEIXEIRA, AL.; SILVA, ACS. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. <i>Jornal Brasileiro de Nefrologia</i> , [s.l.], v. 36, n. 2, p.241-245, 2014. GN1 Genesis Network. http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140035	86
	APÊNDICE F - APÊNDICE F – ARTIGO: Cognitive function, depression and anxiety in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease.....	97
	ANEXOS	126
	ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa sobre o protocolo de estudo já em andamento intitulado “Avaliação dos Níveis Circulantes de Citocinas e Quimiocinas em Crianças e Adolescentes Portadores de Doença Renal Crônica”.	126
	ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa sobre o adendo ao protocolo de estudo já em andamento intitulado “Avaliação dos Níveis Circulantes de Citocinas e Quimiocinas em Crianças e Adolescentes Portadores de Doença Renal Crônica”.....	127
	ANEXO C – Critério de Classificação Econômica Brasil	128
	ANEXO D - Inventário de Depressão Infantil ou <i>Children’s Depression Inventory</i> (CDI)	129
	ANEXO E – Inventário de Ansiedade Traço- Estado - IDATE C1	133

Questionário “Como estou me sentindo” – Forma C1	17
ANEXO F – Inventário de Ansiedade Traço- Estado - IDATE C2	
Questionário “Como eu geralmente me sinto” – Forma C2.....	150

O termo “Doença Renal Crônica” (DRC) é uma designação geral para uma variedade de afecções da estrutura e da função renais. A falência renal é o desfecho mais grave da doença e os sintomas decorrem da redução da função dos rins. Outros desfechos incluem complicações devidas à queda da taxa de filtração glomerular, aumento do risco de eventos cardiovasculares, doenças renais agudas, alterações minerais e ósseas, anemia, infecções e prejuízos cognitivos (JHA et al., 2013; LEVEY; CORESH, 2012; WONG et al., 2012).

Estudos sobre DRC em crianças e adolescentes são escassos, sobretudo para os estágios leves e moderados da doença. Esses estágios, no entanto, são justamente os potencialmente suscetíveis a intervenções terapêuticas destinadas a alterar seu curso e prognóstico (ARDISSINO et al., 2003).

A população pediátrica é particularmente vulnerável às alterações causadas pela DRC. De forma diversa dos adultos, crianças ainda estão em fase de maturação cerebral e desenvolvimento intelectual e psicológico, fazendo com que haja maior repercussão da DRC sobre o desenvolvimento neuropsicomotor (MOREIRA, 2015; WONG et al., 2012).

Assim, as repercussões da DRC para o sistema nervoso central (SNC) podem decorrer tanto das complicações da doença, como hipertensão, anemia e uremia, quanto das comorbidades associadas ao quadro (WONG et al., 2012). Crianças com DRC experimentam também comorbidades não específicas dos doentes renais, como depressão, ansiedade e distúrbios do sono (BAKR et al. 2007; WONG et al., 2012).

Sabe-se que depressão e ansiedade são comuns em pacientes pediátricos em diálise, condições que parecem se associar com declínio da qualidade de vida nesses pacientes (BAKR et al. 2007; HOOPER et al. , 2009; KOGON et al., 2013). O que não é tão estudado na literatura é que os pacientes em tratamento conservador também apresentam alta prevalência de sintomas depressivos e ansiosos, associados com menor qualidade de vida (MOREIRA et al., 2015).

Sobre a função cognitiva, a maioria dos estudos em adultos e crianças sugere que, quanto maior a gravidade da DRC, maior a progressão do declínio cognitivo (MATTA et al., 2014; MENDLEY et al., 2015). Tais déficits ocorrem em qualquer fase da doença e associam-se a maior risco de morte, má adesão ao tratamento, hospitalizações mais prolongadas e pior prognóstico da doença cerebrovascular (MATTA et al., 2014).

Pacientes pediátricos afetados, em especial, demonstram pior *performance* nos testes de inteligência (MENDLEY et al., 2015), funções executivas (GIPSON et al., 2006) e memória (GIPSON et al., 2006).

A detecção precoce, portanto, desses prejuízos cognitivos, bem como de sintomas de ansiedade e depressão, são de extrema importância na melhora da qualidade de vida nos pacientes com DRC em tratamento conservador.

2 JUSTIFICATIVA

Existem poucos dados na literatura científica sobre déficits cognitivos ou transtornos psiquiátricos em pacientes pediátricos com DRC. A maior parte desses estudos investiga tais sintomas em pacientes adultos. Além disso, quase todas as pesquisas avaliam pacientes em fase terminal da doença e poucos investigaram as repercussões cognitivas e psiquiátricas da doença renal pré-dialítica.

Este estudo teve como finalidade investigar a prevalência de prejuízo cognitivo, sintomas depressivos e ansiosos em pacientes pediátricos com DRC em tratamento conservador em comparação com indivíduos saudáveis.

3 ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

3.1 Doença renal crônica

Doença renal crônica (DRC) é definida por anormalidades da estrutura e da função renais, presentes há mais de 3 meses, com implicações para a saúde (KDIGO, 2012). Essa definição classifica como portadores de doença renal crônica aqueles pacientes com alguma lesão renal, independente da taxa de filtração glomerular. Portanto, pacientes com lesão renal sem perda da função dos rins também são considerados como portadores de doença renal crônica. Isso permite detectar pacientes em uma fase inicial da doença, possibilitando a prevenção, a fim de evitar a progressão para níveis mais avançados, como a falência renal.

O conceito de Doença Renal Crônica (DRC) compreende três componentes: um componente anatômico ou estrutural (marcadores de lesão renal, como alterações detectadas nos exames de sangue, urina ou imagem), um componente funcional (baseado na taxa de filtração glomerular - TFG) e um componente temporal, presentes por um período maior que 3 meses (KDIGO, 2012).

Alguns exames laboratoriais e de imagem podem ser utilizados para investigar a presença de lesão renal, sendo por isso chamados de “marcadores de lesão renal”. Tais exames incluem: dosagem da albuminúria, exame de urina, dosagem dos eletrólitos no sangue, exames de imagem, biópsia e avaliação da taxa de filtração glomerular. Alterações desses exames podem estar relacionadas a lesão renal, seja estrutural ou funcional (KDIGO, 2012).

A taxa de filtração glomerular (TFG) menor que 60 ml/min foi adotada como critério para doença renal crônica. Pessoas com TFG maior que 60 ml/min e sem marcador de lesão, não são, portanto, classificadas como portadores de doença renal crônica.

Por outro lado, aqueles com TFG menor que 60 ml/min, com ou sem marcador de lesão renal presente, são classificados como portadores de doença renal crônica, uma vez que apresentam maior risco de desenvolver complicações secundárias à doença renal (KDIGO, 2012).

A classificação atual da DRC é baseada em dois marcadores de lesão renal: na taxa de filtração glomerular (TFG) e albuminúria.

São 5 estágios de acordo com o primeiro marcador e 3 estágios de acordo com o segundo, conforme o quadro abaixo (Quadro 1):

Quadro 1: Estadiamento e classificação da Doença Renal Crônica.

Classificação da doença renal crônica				Albuminúria		
				A1	A2	A3
				Normal ou levemente aumentada	Moderadamente aumentada	Gravemente aumentada
				< 30 mg/dia	30 - 300 mg/dia	> 300 mg/dia
TFG	G1	Normal ou alta	> 90 ml/min	G1 A1	G1 A2	G1 A3
	G2	Levemente reduzida	60 - 89 ml/min	G2 A1	G2 A2	G2 A3
	G3a	Leve a moderadamente reduzida	45 - 59 ml/min	G3a A1	G3a A2	G3a A3
	G3b	Moderada a gravemente reduzida	30 - 44 ml/min	G3b A1	G3b A2	G3b A3
	G4	Gravemente reduzida	15 - 29 ml/min	G4 A1	G4 A2	G4 A3
	G5	Falência renal	< 15 ml/min	G5 A1	G5 A2	G5 A3

IR: Insuficiência Renal; DRC: Doença Renal Crônica; TFG: Taxa de Filtração Glomerular.

Fonte: KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (2012) Kidney inter., Suppl. 3: 1-150.

Segundo o Censo de Diálise da Sociedade Brasileira de Nefrologia, o número estimado de pacientes em diálise no Brasil em 2012 foi de 97.586. Em 2009, foi de 77.589 e, em 2007 e 2004, esse número oscilava em torno de 73.605 e 59.153 pacientes, respectivamente, o que demonstra um aumento considerável ao longo dos últimos anos. A

prevalência para indivíduos até 18 anos foi de 4,5% em 2012, sendo a maioria (4,3%) composta por adolescentes entre 12 e 18 anos (SESSO et al., 2014).

3.2 Doença renal crônica em crianças e adolescentes

O curso clínico da DRC em pacientes pediátricos é heterogêneo e não foi completamente estabelecido (SOARES et al., 2008). A DRC é uma condição crônica associada a importante morbidade e à morte prematura, decorrentes de complicações do declínio progressivo da função renal e suas incidência e prevalência têm aumentado em crianças em todos os estágios da doença (WONG et al., 2012).

Nos pacientes pediátricos, a definição de DRC possui algumas especificidades. Sabe-se que a creatinina é produto da massa muscular e o valor do seu *clearance* é ajustado à superfície corporal do adulto ($1,73\text{m}^2$) para fins de comparação. Nas crianças, entretanto, a coleta de urina de 24 horas é difícil, o que acarreta importante fator de erro ao exame (BELANGERO, 2015).

É muito provável que a incidência e a prevalência reais da DRC nos indivíduos menores de 18 anos sejam subestimadas, já que os dados epidemiológicos disponíveis baseiam-se principalmente nos pacientes em estágio terminal da doença renal, já dependentes de terapia de substituição renal (BELANGERO, 2015).

Sabe-se que, ao exame físico, esses pacientes nem sempre apresentam alterações específicas. Portanto, é de fundamental importância a observação da presença de dismorfismos ou outras malformações, o que aumenta a probabilidade de malformações também do trato urinário. Não menos importantes são a interpretação dos dados antropométricos, o acompanhamento da pressão arterial, a pesquisa de anemia e a palpação atenciosa dos rins. A suspeita de DRC na infância sempre deve ser aventada quando existem antecedentes pessoais e familiares de doenças renais, casos de retardo de crescimento e situações de alterações no exame de ultrassonografia pré-natal (BELANGERO, 2015; NOGUEIRA et al., 2011).

Essas causas iniciais de lesão renal podem variar de acordo com a faixa etária do paciente e o local em que a pesquisa foi realizada. Habitualmente, incluem como principais as anomalias congênitas dos rins e do trato urinário (conhecidas pelo acrônimo em inglês CA-KUT: *congenital anomalies of the kidney and urinary tract*), as doenças glomerulares e as doenças hereditárias (ARDISSINO et al., 2003; BELANGERO, 2015; QUIRINO et al., 2014; WONG et al., 2012).

A hidronefrose fetal é a anomalia mais comum detectada ao ultrassom pré-natal, afetando 1 a 5% das gestações (SIMÕES E SILVA et al., 2013), sendo as doenças glomerulares e as uropatias obstrutivas as duas causas mais frequentes de DRC em crianças. Em lactentes e pré-escolares, predominam as CAKUT, com maior frequência dos rins hipoplásicos e displásicos. Na faixa etária dos escolares e adolescentes as glomerulopatias se tornam mais comuns, seguidas pelas uropatias, sequelas de doenças adquiridas e as causas relacionadas às nefropatias hereditárias (ARDISSINO et al., 2003; BELANGERO, 2015; NOGUEIRA et al., 2011; QUIRINO et al., 2014; SOARES et al., 2008; WONG et al., 2012). Infelizmente, no Brasil, há uma indefinição etiológica de muitos casos, muito provavelmente devido à demora em se realizar o diagnóstico correto de DRC (NOGUEIRA et al., 2011).

Tendo em vista a cronicidade e o caráter progressivo da DRC, sua ocorrência na população infanto-juvenil representa um desafio. Além das comorbidades comuns aos adultos a serem evitadas, diagnosticadas e manejadas, como hipertensão arterial sistêmica, riscos cardiovasculares, hipertrofia do ventrículo esquerdo, anemia, dislipidemia, prejuízos cognitivos, diabetes mellitus e obesidade, os pacientes nessa faixa etária podem demandar atenção especial para sinais e sintomas que porventura surjam nessa fase de desenvolvimento e que, não raro, possuem manifestações clínicas diferentes dos adultos. Isso demonstra a necessidade crucial de se diagnosticar e estabelecer a terapia precocemente, a fim de evitar complicações nessas crianças (KELLY, 2016; SOARES et al., 2008; WONG et al., 2012).

Em 2003, Soares et al. avaliaram o curso clínico da DRC em pacientes pediátricos em tratamento conservador no programa interdisciplinar do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais. As causas mais frequentes da doença foram as uropatias (56%), seguidas pelas glomerulopatias (19%). Vinte e um por cento dos pacientes evoluíram para DRC terminal. Os autores ressaltam que a instituição de cuidados por equipe interdisciplinar a esses pacientes, antes do início da terapia de substituição da função renal, possibilita uma abordagem clínica mais abrangente e eficaz.

O estudo de coorte retrospectivo realizado por Soares e colaboradores (2008) avaliou a progressão da doença renal crônica para estágio 5, sobrevida dos pacientes, hipertensão arterial e crescimento em um grupo de 107 crianças com DRC no mesmo programa interdisciplinar de tratamento pré-dialítico. A probabilidade de atingir o estágio 5 da doença renal foi estimada em 36%, em 5 anos após a admissão. Como um todo, a redução média da taxa de filtração glomerular foi estimada em 5,8 ml/min por 1,73 m² de área de superfície corporal. Os resultados do estudo sugeriram que crianças e adolescentes com doenças glomerulares apresentam

uma deterioração mais rápida da função renal, reforçando sua necessidade de encaminhamento precoce a serviços especializados de tratamento.

Em outro estudo de coorte, Wong e colaboradores (2012) avaliaram 586 pacientes entre 1 e 16 anos, com taxas de filtração glomerular variando entre 30 e 90 mL/min/1.73 m². Foram identificados fatores de risco para a progressão da DRC e doenças cardiovasculares, além de efeitos da DRC exclusivos da população pediátrica, como repercussões para o crescimento e desenvolvimento neurocognitivo.

Esses autores destacam a necessidade de intervenção precoce a fim de reduzir a morbidade e a mortalidade em longo prazo (SOARES et al., 2008; WONG et al., 2012). Embora a incidência da DRC em pacientes pediátricos seja cerca de 50 vezes menor que a encontrada em adultos, seus estágios avançados (3 a 5) são particularmente devastadores nessa idade devido ao forte impacto negativo sobre o desenvolvimento pômdero-estatural e neurológico (RIYUZO et al., 2003).

Nas crianças, a DRC pode progredir ao longo de vários anos, levando a desfechos que incluem o tratamento conservador, a diálise ou mesmo o transplante renal (KELLY, 2016). O conhecimento sobre a DRC em crianças e adolescentes é fundamental, portanto, para que os profissionais da área atuem adequadamente para prevenir e / ou reduzir as complicações da doença e retardar sua progressão (ARDISSINO et al., 2003; BELANGERO, 2015; SOARES et al., 2008).

3.3 Transtornos neuropsiquiátricos e DRC

Recomenda-se que crianças e adolescentes, aguda ou cronicamente doentes, passem por um rastreamento para sintomas ansiosos, depressivos e alterações comportamentais (BOROWSKY; MOZAYENT; IRELAND, 2003).

No estudo de BAKR et al., a avaliação psiquiátrica de pacientes pediátricos portadores de DRC identificou prevalência de até 18,4% de transtornos de ajustamento, 10,3% de depressão e 7,7% de alterações cognitivas, com maior prevalência de tais transtornos nos pacientes em diálise (BAKR et al., 2007).

A resposta imuno-inflamatória também está relacionada ao desenvolvimento desses transtornos. A ativação de respostas inflamatórias inatas e sua regulação através de vias neuroendócrinas (citocinas, quimiocinas e hormônios peptídeos) impactam nas funções do sistema nervoso central, como metabolismo de neurotransmissores, função de neuropeptídeos, ciclo sono-vigília, atividade cerebral regional e por fim, o comportamento (MATTA et al.,

2014; MOREIRA et al., 2014).

Depressão é o transtorno psiquiátrico mais frequentemente descrito em pacientes com DRC em fase terminal, tanto em crianças quanto em adultos, apesar de pouco diagnosticada e tratada (MOREIRA et al., 2014; RICARDO, 2010). A prevalência de transtornos depressivos em pacientes adultos com doenças renais crônicas varia de 6,5% a 50% (BAUTOVICH et al., 2014; CRAVEN et al., 1988; RICARDO, 2010), dependendo da amostra populacional estudada e dos instrumentos diagnósticos empregados. A ideação suicida e o humor deprimido parecem atuar como discriminadores-chave entre pacientes renais crônicos com e sem depressão (KIMMEL, 2002).

Na população pediátrica, as queixas somáticas associadas ao quadro de DRC, altamente frequentes nessa população, mimetizam sintomas depressivos como fadiga, anorexia, alteração de peso e de sono (KELLY, 2016; MOREIRA et al., 2014). O quadro 2 exemplifica, em pacientes pediátricos, sintomas similares de depressão e encefalopatia urêmica que podem, inclusive, confundir o diagnóstico.

Quadro 2: Comparação em linhas gerais entre sintomas depressivos e encefalopatia urêmica em crianças e adolescentes.

Sintomas depressivos	Encefalopatia urêmica
Consciência clara, vigil, alerta	Oscilações de nível de consciência
Humor deprimido e/ou irritável	Oscilação de humor
Lentificação ou agitação psicomotora	Lentificação ou agitação psicomotora
Perda de interesse ou prazer	Perda de interesse ou prazer
Dificuldade de concentração	Dificuldade de concentração
Perda ou aumento de apetite	Anorexia
Perda ou ganho de peso	Edema; prejuízo pômbero-estatural
Insônia ou hipersonia	Apneia do sono
Fadiga	Fadiga por sobrecarga volumétrica, anemia, insuficiência cardíaca congestiva
Dores musculares, abdominais, cefaleia	Dor neuropática; artopatias
Sentimentos de culpa e menos-valia	-
Ideação suicida	-

É importante ressaltar que os sintomas depressivos em adultos complicam o

prognóstico dos pacientes com DRC, devido à piora da adesão ao tratamento, debilitação do estado nutricional e piora da função do sistema imune (GARCÍA-LHANA et al., 2014). Além disso, na medida em que os sintomas depressivos aumentam, a qualidade de vida declina. Isso pode ser observado tanto em pacientes adultos (GARCÍA-LHANA et al., 2014) quanto na população pediátrica com DRC (KOGON et al., 2016).

Selewski e colaboradores (2014) estudaram amostra de 233 crianças e adolescentes com DRC e observaram que depressão, ansiedade, relações sociais, mobilidade e interferências vivenciais ocasionadas pela dor foram sensíveis ao estado clínico da doença renal (por exemplo, história de hospitalização recente, presença de edema, etc).

No estudo realizado por Kogon e colaboradores (2016), das 344 crianças e adolescentes renais crônicos, entre 6 e 17 anos, que participaram do estudo, 5% apresentaram sintomas depressivos, enquanto 2% já estavam em tratamento para a depressão. A depressão associou-se com quociente de inteligência mais baixo nos testes, mas não à mudança na taxa de filtração glomerular.

Em estudo anterior (2013), Kogon et al. observaram que dos 44 pacientes com DRC incluídos no estudo, 30% preencheram os critérios diagnósticos para depressão. Isso representa 18% dos pacientes com idade menor que 13 anos e 34% daqueles com idade maior ou igual a 13 anos.

É importante ressaltar que os sintomas depressivos em crianças e adolescentes com DRC foram associados não só a menores escores de quociente de inteligência (KELLY, 2016; KOGON et al., 2016), como a prejuízos do funcionamento acadêmico (KOGON et al., 2016; MOREIRA et al., 2015).

Estudos sobre ansiedade em doentes renais crônicos são ainda menos disponíveis na literatura. Apesar de a ansiedade ser clinicamente um dos sintomas mais frequentemente diagnosticados em adultos com doenças crônicas, há poucos estudos sobre a prevalência específica desses sintomas em populações de doentes renais e a maioria deles apresenta dificuldade metodológica para a escolha adequada dos instrumentos de avaliação dos sintomas ansiosos, com resultados controversos (GARCÍA-LHANA et al., 2014; RODRIGO; SILVA; LANEROLLE, 2013).

Os sintomas de ansiedade em adultos e crianças podem ser predominantemente psicológicos (medo, inquietação, obsessões, preocupações injustificáveis), físicos (palpitações, tremores, diarreia, sudorese) ou uma mistura de ambos (RODRIGO; SILVA; LANEROLLE, 2013; KIL-IS-PSTRUSINSKA et al., 2013).

Em um estudo polonês com crianças e adolescentes com DRC em tratamento

conservador, hemodiálise e diálise peritoneal, foram aplicados inventários de ansiedade traço-estado e comparados a indivíduos saudáveis, de forma que crianças de 8 a 12 anos em hemodiálise mostraram-se significativamente mais ansiosas (“ansiedade estado”) em relação aos outros grupos. Entre os adolescentes em hemodiálise, tanto os sintomas de “ansiedade traço” como de “estado” foram mais comuns. Os autores identificaram que, com exceção dos pacientes em hemodiálise, não houve diferença significativa nos níveis de ansiedade entre as crianças e os adolescentes portadores de DRC e os indivíduos saudáveis (KIL-IS-PSTRUSINSKA et al., 2013).

Sugere-se que instrumentos de rastreio para sintomas de ansiedade e de depressão sejam rotineiramente usados para pacientes com DRC. Os pacientes que apresentarem pontuações elevadas nesses instrumentos de triagem devem ser encaminhados para avaliação especializada.

3.4 Déficit Cognitivo e DRC

Fala-se em prejuízo cognitivo quando há evidência de declínio em um ou mais dos seguintes domínios: memória, funcionamento executivo, atenção, velocidade de processamento de informação, habilidade motora ou linguagem.

Os déficits cognitivos em pacientes com DRC ocorrem em qualquer fase da doença e associam-se a maior risco de morte, má aderência ao tratamento, hospitalizações mais prolongadas e pior prognóstico da doença cerebrovascular (MATTA et al., 2014). Seu reconhecimento precoce é de fundamental importância, especialmente em condições potencialmente tratáveis e que devem entrar como diagnóstico diferencial da disfunção cognitiva, como a depressão e o *delirium* (MATTA et al., 2014; MOREIRA et al., 2014).

O *delirium* é uma síndrome transitória caracterizada por alteração da consciência e das funções cerebrais, com início rápido e curso flutuante, causada por disfunções fisiológicas decorrentes de alguma doença e/ou condição clínica (AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 2000). Os fatores predisponentes para o *delirium* em pacientes com DRC incluem perda sensorial, doença cerebrovascular, distúrbios metabólicos subclínicos e polimedicação (MOREIRA et al., 2014). As internações hospitalares também favorecem o *delirium*, assim como as alterações do metabolismo de certas medicações (como analgésicos opioides, psicofármacos, antibióticos e antivirais) e seus metabólitos tóxicos (HELMER et al., 2011; MCQUILLAN, JASSAL, 2010).

Sendo uma síndrome causada por disfunções fisiológicas decorrentes de uma condição

clínica geral, cursa habitualmente com alterações psicomotoras e distúrbios da arquitetura do sono (MOREIRA et al., 2014). Suas principais características são o início súbito, com o rebaixamento do nível de consciência, desorientação global em tempo e espaço, desorganização do pensamento e flutuação dos sintomas ao longo do dia, podendo ocorrer agitação, delírios, alucinações visuais e alterações do humor, anormalidades que podem persistir mesmo após a instituição da diálise (MOREIRA et al., 2014).

Especialmente nos pacientes com DRC, o *delirium* tem como fatores predisponentes comuns a perda sensorial, a doença cerebrovascular, os distúrbios metabólicos (muitas vezes subclínicos) e o tratamento com muitos fármacos concomitantemente (MOREIRA et al., 2014). Além disso, em pacientes com falência renal algumas causas específicas devem ser consideradas, como a uremia, a toxicidade por alumínio, os hematomas subdurais e a síndrome de desequilíbrio pós-diálise (MOREIRA et al., 2014).

Em crianças e adolescentes, pacientes afetados demonstram pior *performance* nos testes de inteligência (MENDLEY et al., 2015), funções executivas (GIPSON et al., 2006) e memória (GIPSON et al., 2006).

No estudo multicêntrico de Mendley et al., em 2015, 340 pacientes jovens (entre 6 e 21 anos) com DRC leve a moderada foram submetidos a uma bateria de testes neuropsicológicos (MENDLEY et al., 2015). Entre os 340 doentes, 35% tinham mau desempenho (uma vez e meia ou mais desvios padrão abaixo da média) em pelo menos um teste de função executiva (MENDLEY et al., 2015). Nessa população com DRC leve a moderada, foi alto o índice de reprovação escolar (40%) e a duração da doença foi associada com o comprometimento da atenção e do controle inibitório (MENDLEY et al., 2015).

A diálise pode auxiliar a reverter alguns desses prejuízos, por exemplo, depurando toxinas urêmicas e auxiliando no controle dos distúrbios metabólicos. Também pode, por outro lado, colocar o cérebro em risco, especialmente nas situações de exposição do tecido cerebral às grandes diferenças osmóticas e trocas de fluidos (MATTA et al., 2014).

A diálise, portanto, pode também, de forma direta ou indireta, associar-se à demência, agravamento de aterosclerose, acidentes cerebrovasculares isquêmicos ou hemorrágicos, encefalopatia hipertensiva, hematoma subdural, mielinólise osmótica, infecções oportunistas, hipertensão intracraniana, entre outros (BROUNS; DEDEYN, 2004).

O transplante renal, por sua vez, e as drogas imunossupressoras usadas no pós transplante, podem também ocasionar encefalopatia (BROUNS; DEDEYN, 2004). Parece, no entanto, haver melhora do desempenho nos testes de inteligência após o transplante renal, tanto em adultos quanto em crianças, apesar da provável permanência dos déficits na memória

verbal e nas funções executivas (SMALL et al., 2012).

Em suma, as terapias de substituição renal podem levar a complicações clínicas que repercutem no funcionamento do SNC (BROUNS; DEDEYN, 2004), apesar de o tratamento, de forma geral, melhorar o prognóstico cognitivo.

4 HIPÓTESE

Crianças e adolescentes com DRC pré-dialítica apresentam mais déficits em sua capacidade cognitiva e mais sintomas depressivos e ansiosos quando comparados a seus pares sem doença renal.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Investigar a presença de prejuízo cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com DRC pré-dialítica.

5.2 Objetivos Específicos

5.2.1 Investigar a presença de sintomas de ansiedade e depressão em crianças e adolescentes com DRC pré-dialítica e comparar tais sintomas em crianças e adolescentes saudáveis.

5.2.2 Comparar os domínios cognitivos de atenção, memória, inteligência, função executiva, raciocínio, capacidade de planejamento e resolução de problemas entre crianças e adolescentes com DRC pré-dialítica e indivíduos sem doença renal.

6 MÉTODOS

6.1 Considerações éticas do estudo

Ao protocolo de estudo já em andamento intitulado “Avaliação dos Níveis Circulantes de Citocinas e Quimiocinas em Crianças e Adolescentes Portadores de Doença Renal Crônica”, aprovado sob o número ETIC 572/07 em 20 de dezembro de 2007 (ANEXO A), foram acrescentadas as avaliações neuropsicológicas, de depressão e de ansiedade. O adendo foi aprovado em 19 de junho de 2013 sob o número ETIC 472/07 (ANEXO B).

O consentimento de participação de cada um dos participantes ocorreu, após ampla explicação do estudo, por meio de assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE - Apêndices A e B), no qual foram explicitados os objetivos, as justificativas e os riscos do estudo. Os pais dos alunos das escolas (grupo de comparação) receberam um convite de participação da pesquisa (Apêndice C). Após o aceite, assinaram o TCLE (Apêndice D).

Todos os participantes foram informados sobre a natureza do estudo e foi garantida a liberdade para interromper sua participação, sem qualquer prejuízo para o acompanhamento no serviço. Todas as informações e os dados coletados foram mantidos em sigilo e usados apenas para fins de pesquisa.

6.2 Procedimentos de coleta de dados

6.2.1 Período e local da coleta dos dados

As avaliações dos pacientes com DRC foram realizadas no período de setembro de 2013 a abril de 2014 nos dias em que os mesmos compareciam às consultas de rotina para seu controle ambulatorial na Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFG.

Cada paciente passou por uma avaliação com os pesquisadores com duração total aproximada de duas horas.

Os dados laboratoriais e clínicos foram obtidos através de consulta aos prontuários e resultados dos exames disponíveis no setor de Patologia Clínica do Hospital das Clínicas da UFG.

O preenchimento das escalas e a aplicação dos testes foram realizados em salas separadas, com pouco estímulo externo, para menor interferência dos resultados.

As crianças e os adolescentes pertencentes ao grupo de comparação foram avaliados em duas escolas estaduais de Belo Horizonte (Escola Estadual Afonso Pena e Escola Estadual

Augusto de Lima) de julho de 2014 a novembro de 2015. Todas as avaliações também foram feitas durante o período escolar em salas das respectivas instituições, em ambiente protegido de estímulos externos que inviabilizassem a realização das avaliações. O aluno ausentou-se da sala de aula, após autorização expressa dos pais e ciência dos professores, da diretoria e da vice-diretoria das escolas, por período aproximado de duas horas, para a realização da bateria completa de questionários e avaliação cognitiva.

6.3 Participantes

A amostra foi composta por crianças e adolescentes de 8 a 17 anos com DRC pré-dialítica e indivíduos saudáveis, pareados por sexo e idade.

Para a composição do grupo de pacientes renais crônicos, todas as crianças e os adolescentes em tratamento conservador no ambulatório multidisciplinar de atenção e acompanhamento a DRC da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFGM) que preenchiam os critérios de inclusão e estavam no setor foram convidados a participar da pesquisa. Foram incluídos aqueles com termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) assinado por um dos pais ou responsável legal.

O grupo de comparação se constituiu por crianças e adolescentes de escolas estaduais de Belo Horizonte, da mesma faixa etária dos pacientes com DRC e cujos pais assinaram o TCLE, totalizando o dobro de indivíduos acompanhados no ambulatório. Foram excluídos do estudo aqueles que não aceitaram participar.

6.3.1 Critérios de inclusão e exclusão

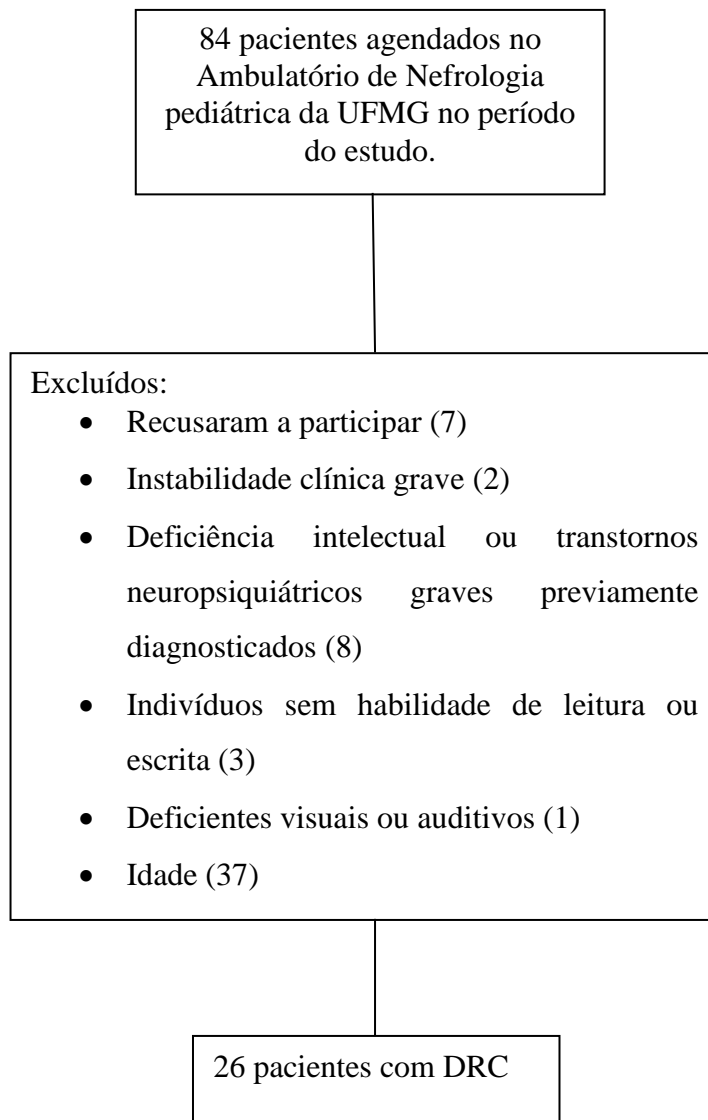
6.3.1.1 Grupo de Pacientes:

Foram incluídos 26 pacientes com DRC em tratamento conservador e em acompanhamento regular no ambulatório de DRC da Unidade de Nefrologia Pediátrica do HC-UFGM, de ambos os sexos, independente do nível socioeconômico. Para entrar na pesquisa, deveriam estar na faixa etária de 8 a 17 anos e ser alfabetizados. Todos os participantes incluídos no estudo tinham assinatura do TCLE pelos pais ou responsáveis.

Dos pacientes agendados no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFGM, foram excluídos do estudo os indivíduos que se recusaram a participar

(7), aqueles que apresentavam instabilidade clínica grave definida pelo médico assistente (2), indivíduos com deficiência intelectual previamente diagnosticada ou transtornos neuropsiquiátricos graves previamente diagnosticados (8), indivíduos sem habilidade de leitura ou escrita (3) e deficientes visuais ou auditivos (1), como ilustra o fluxograma 1.

Fluxograma 1: Fluxograma de seleção de crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG durante o período do estudo.



Legenda: DRC: Doença Renal Crônica; UFMG: Universidade Federal de Minas Gerais.

6.3.1.2 Grupo Comparativo:

O grupo comparativo foi composto por crianças e adolescentes saudáveis, recrutados em escolas estaduais de Belo Horizonte, entre 8 e 17 anos, com o devido TCLE assinado pelos pais ou responsáveis legais. Também foram excluídos também os indivíduos que se recusaram a participar e os que tinham doenças clínicas reconhecidas. Não participaram do estudo os alunos sem habilidade de escrita ou leitura, os deficientes visuais, auditivos e com retardo mental e/ou transtornos neuropsiquiátricos graves previamente reconhecidos.

6.4 Instrumentos de avaliação

Os instrumentos de avaliação incluíram questionários e testes com a finalidade de avaliar a classificação econômica, os sintomas depressivos, os sintomas de ansiedade, o quociente de inteligência e algumas variáveis neuropsicológicas, como funções executivas, atenção, memória, flexibilidade cognitiva, controle inibitório e planejamento.

6.4.1 Classificação Econômica

O Critério de Classificação Econômica Brasil/2014 (ABEP, 2003), exposto no Anexo C, é um questionário com a finalidade de estimar o poder de compra das pessoas e suas famílias, sem a pretensão de classificar a população em termos de “classes sociais”, mas em classes econômicas. Essa classificação é feita com base na posse de bens e não com base na renda familiar. Para cada bem possuído há uma pontuação. A classificação socioeconômica é definida pela soma dos pontos obtidos, que correspondem às classes A1, A2, B1, B2, C1, C2, D e E.

6.4.2 Sintomas depressivos

A presença de sintomas depressivos foi mensurada no presente estudo por meio do Inventário de Depressão Infantil ou *Children's Depression Inventory* (CDI), criado por Kovacs (KOVACS, 1983) a partir de uma adaptação do *Beck Depression Inventory* para adultos. O CDI (Anexo B) auxilia a identificar a presença e a gravidade dos sintomas depressivos em indivíduos de 7 a 17 anos, a partir de seu autorrelato. É um inventário psicometricamente

satisfatório composto por 27 itens (CRUVINEL; BORUCHOVITCH; SANTOS, 2008). O ponto de corte adotado foi de 17 pontos.

Os 27 itens do CDI abrangem temas relacionados a sentimentos de tristeza, pessimismo, auto-depreciação, anedonia, ideias de menos-valia, culpabilidade, ideação suicida, redução do interesse social, indecisão, imagem corporal negativa, dificuldade com o trabalho escolar, distúrbios do sono, fadiga, alteração de apetite, preocupações somáticas, sentimento de solidão e problemas escolares.

6.4.3 Sintomas de ansiedade

É notória no Brasil a carência de instrumentos padronizados para a avaliação de ansiedade em crianças e adolescentes, encontrando-se para comercialização apenas o IDATE-C (Inventário de Ansiedade Traço-Estado, versão C, para crianças). Tal instrumento, traduzido e adaptado por Biaggio para a realidade brasileira em 1983, é uma versão do STAI-C (*State-Trait Anxiety Inventory for Children*) (BIAGGIO, 1983).

O IDATE-C1 (Anexo C) é a sub-escala de “ansiedade-estado”, que indica como o indivíduo se sente em um determinado momento, mensurando estados transitórios de sentimentos como medo, preocupação e tensão. Já o IDATE-C2 (Anexo D), a sub-escala de “ansiedade-traço”, avalia como a criança “geralmente se sente”, medindo diferenças individuais relativamente estáveis no que diz respeito aos níveis de ansiedade.

Cada sub-escala é composta por 20 itens, para cada um dos quais o indivíduo escolhe uma dentre três alternativas, para as quais podem ser atribuídos de um a três pontos. Os escores de ambas as escalas, portanto, variam de 20 a 60 pontos, composto de corte de 33 pontos e sem limite de tempo para o preenchimento completo dos questionários.

6.4.4 QI Estimado

Todos os participantes foram avaliados por dois subtestes da versão brasileira da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, em sua terceira edição - WISC -III (MELLO et al., 2011; WECHSLER, 2002), sendo eles, Cubos e Vocabulário.

Os resultados dos escores ponderados dos subtestes Cubos e Vocabulário foram somados e confrontados com a tabela americana modificada de Sattler para o cálculo do QI

estimado (MELLO et al., 2011; SATTLER, 1992; SPREEN; STRAUSS, 1998; WECHSLER, 2002), como descrito a seguir no quadro 3:

Quadro 3: Escores do QI Estimado (Spreen & Strauss, 1998).

C + V	QI	C + V	QI	C + V	QI	C + V	QI
	Estimado		Estimado		Estimado		Estimado
1	45	11	74	21	103	31	132
2	48	12	77	22	106	32	135
3	51	13	80	23	109	33	138
4	54	14	83	24	112	34	141
5	56	15	85	25	115	35	144
6	59	16	88	26	117	36	146
7	62	17	91	27	120	37	149
8	65	18	94	28	123	38	152
9	68	19	97	29	126	39	155
10	71	20	100	30	129	40	158

Legenda; QI= Quociente de Inteligência; C= subtteste cubos da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, terceira edição; V= subtteste de vocabulário da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, terceira edição.

6.4.5 Memória Episódica

No presente estudo, foi utilizado o teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey - RAVLT (MALLOY-DINIZ et al., 2007), que avalia a memória episódica, a capacidade de aprendizagem, a susceptibilidade à interferência, a retenção de material apreendido após o intervalo de tempo e a memória de reconhecimento.

O teste consiste em uma lista de 15 substantivos (lista A), lida em voz alta para o indivíduo, cinco vezes consecutivas (A1 a A5), cada uma delas seguida por um teste de evocação espontânea. Depois da quinta tentativa, a lista B, de interferência, também com 15 palavras, é apresentada e seguida de um teste de lembrança (tentativa B1). Imediatamente depois, o indivíduo é solicitado a recordar as palavras da lista A, sem que esta seja reapresentada (A6). Após um intervalo de 20 a 30 minutos, o indivíduo é solicitado a se lembrar das palavras contidas na lista A (A7), sem que esta seja lida novamente. Finalmente, avalia-se a memória de reconhecimento: o examinador lê uma lista de 50 substantivos,

incluindo os da lista A, os da lista B e mais 20 distratores (palavras semelhantes foneticamente ou semanticamente às listas anteriores) e o indivíduo indica quais dessas palavras pertencem à lista A.

A pontuação obtida de A1 a A5 serve de base para construir a curva de aprendizagem. O escore do teste da memória de reconhecimento é calculado subtraindo-se as palavras erroneamente identificadas das palavras corretamente identificadas. Os índices de interferência proativa (B1/A1), retroativa (A6/A5) e velocidade de esquecimento (A7/A6) também devem ser calculados (MALLOY-DINIZ et al., 2007). O resultado do teste da memória de reconhecimento é calculado somando as respostas corretas (quando o indivíduo identifica corretamente que a palavra pertence ou não à lista A) menos 35 (total de distratores).

6.4.6 Função Executiva - Bateria Computadorizada (PEBL)

A função executiva foi avaliada pela bateria de testes computadorizados composta pelos testes da Torre de Londres, Teste de Stroop, Teste de Classificação de Cartas de Berg, *Hungry Donkey Task* e Teste de Trilhas, sempre aplicados nessa ordem.

Utilizaram-se *notebooks*, com monitor LCD de 15 polegadas e sistema operacional Microsoft Windows 8. O *software* utilizado na elaboração dos testes computadorizados é o PEBL - *The Psychology Experiment Building Language* (versão 0.13), que é um *software* livre. As versões computadorizadas foram adaptadas pelo Prof. Dr. Arthur Kummer, orientador desta pesquisa, e pela mestre em neurociências Suzan Such. Os pesquisadores utilizaram uma forma similar às versões manuais utilizadas para cada um dos testes, de acordo com o recomendado pela literatura (RIBEIRO, 2013).

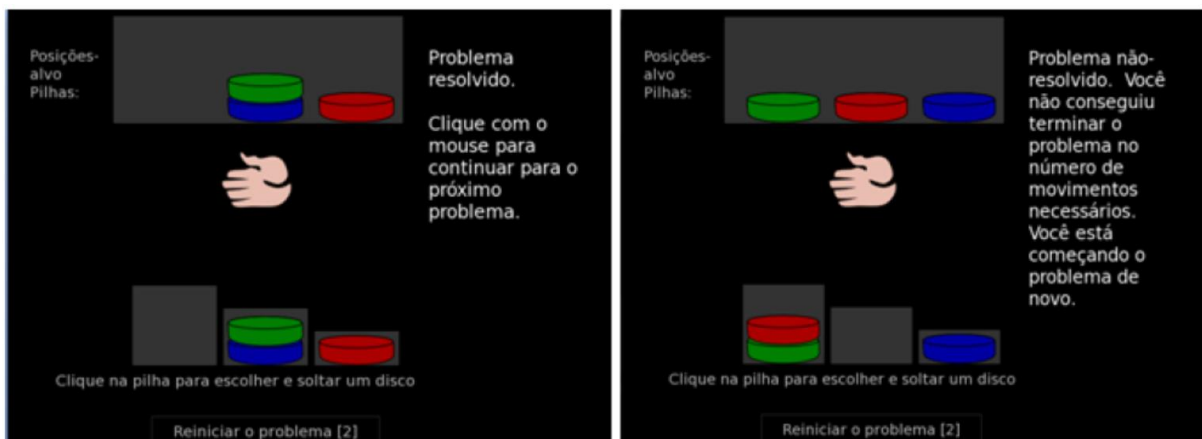
6.4.6.1 Teste da Torre de Londres

O Teste da Torre de Londres avalia as funções executivas, em especial a habilidade de planejamento, o raciocínio lógico e a solução de problemas. No teste original, desenvolvido por Shallice (SHALLICE, 1982) e adaptado por Krikorian, Bartok e Gay (KRIKORIAN; BARTOK; GAY, 1994), três discos ou esferas de cores diferentes (azul, verde e vermelha) devem ser transpostas sobre três hastes verticais de tamanhos diferentes, uma a uma, a partir de uma “posição de partida”, para uma “posição-alvo”. O objetivo é mover os discos ou as

esferas com o menor número de movimentos possível, sendo permitidas, no máximo, três tentativas de solução para cada problema.

A presente versão computadorizada da Torre de Londres foi configurada de forma similar à versão manual. Após a instrução auditiva e visual inicial sobre o teste, é realizado um problema de demonstração. São fornecidos *feedbacks* de acerto ou erro à medida que o indivíduo resolve cada problema. Para cada situação- problema, o sujeito tem até 3 tentativas para resolver, sendo que quanto menos tentativas usar, maior será a pontuação final (RIBEIRO, 2013). Um exemplo da tela apresentada aos participantes nesse teste está na figura 1:

Figura1: Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste Torre de Londres pelos participantes da presente pesquisa. A figura representa os *feedbacks* de acerto e erro.



a) *Feedback* de acerto

b) *Feedback* de erro

(Fonte: RIBEIRO, Suzan Caroline Such. Desempenho de crianças com e sem diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma bateria neuropsicológica computadorizada. Belo Horizonte, 2013, 176f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2013).

6.4.6.2 Teste de Stroop

O Teste de Stroop (TRENERRY, 1989) avalia o controle inibitório, a seletividade da atenção e a resistência a estímulos distratores. A versão utilizada no presente estudo foi a Victoria (REGARD, 1981), que em sua versão manual, é baseada na apresentação de nomes de cores por escrito impressas em cor diferente.

O teste compreende três cartões, cada um contendo seis linhas de quatro itens: o primeiro cartão (parte D) com 24 retângulos impressos em cores azul, verde, vermelho ou amarelo que devem ser nomeadas com rapidez pelo examinado; o segundo (parte W) com

palavras impressas e o indivíduo deve informar a cor com que cada substantivo está escrito, ignorando seu conteúdo verbal; e o terceiro (parte C) com nomes de cores que designam uma cor diferente da impressa e o participante deve informar o nome da cor da palavra. Esse conflito demanda que o indivíduo iniba o estímulo preponderante (de leitura) e para que seja pronunciada a cor na qual a palavra foi escrita (TRENERRY, 1989).

Na versão computadorizada, a criança ou adolescente responde pressionando as teclas 1, 2, 3 ou 4, conforme solicitado, e não verbalmente, como na versão manual (RIBEIRO, 2013). Durante a aplicação do teste, obtém-se o registro do tempo gasto para cada resposta e calcula-se o efeito da interferência pelo tempo gasto para nomear as cores na última etapa em comparação com o tempo na segunda etapa (RIBEIRO, 2013). A figura 2 ilustra um exemplo da imagem durante a execução do teste.

Figura 2: Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste de Stroop na presente pesquisa.



(Fonte: RIBEIRO, Suzan Caroline Such. Desempenho de crianças com e sem diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma bateria neuropsicológica computadorizada. Belo Horizonte, 2013, 176f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2013).

Para cada uma das três condições, o número de erros é registado automaticamente pelo programa, bem como o tempo para completar a nomenclatura de todos os estímulos. Além disso, para cada indivíduo é calculada a pontuação de interferência como o quociente entre o escore de tempo para o incongruente (parte 3) e cor (parte 1) (RIBEIRO, 2013).

6.4.6.3 Teste de Classificação de Cartas de Berg

O Teste de Classificação de Cartas de Berg utilizado no presente estudo baseou-se na versão manual do Teste Wisconsin de Classificação de Cartas (WCST). O Teste WCST foi originalmente desenvolvido para avaliar a capacidade de raciocínio abstrato, flexibilidade mental, planejamento, capacidade de modificar as estratégias cognitivas em resposta a

mudanças ambientais e desenvolver e manter uma estratégia apropriada de solução de problemas.

O teste compreende 2 conjuntos iguais de 64 cartas e quatro cartas-estímulo que devem ser associadas em sequência, conforme suas cores, formas e números (ROBINSON, 1991).

Dentre as vantagens da versão computadorizada do Teste de Classificação de Cartas de Berg está a facilidade de ajuste do *software* para a versão desejada, podendo-se escolher diferentes momentos para encerrar o teste (ex.: após atingir 6 categorias ou após completar 32, 64 ou 128 cartas) ou o número de cartas a serem utilizadas.

A versão utilizada no presente estudo foi a de 64 cartas (RIBEIRO, 2013), que tem se mostrado mais prática (REGARD, 1981) e mantido confiabilidade próxima à do teste completo (GREVE, 2001).

Como exemplo, a figura 3 demonstra a tela de instrução do BCST.

Figura 3: Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste de Classificação de Cartas de Berg na presente pesquisa.



(Fonte: RIBEIRO, Suzan Caroline Such. Desempenho de crianças com e sem diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma bateria neuropsicológica computadorizada. Belo Horizonte, 2013, 176f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2013).

6.4.6.4 *Hungry Donkey Task*

O “*Hungry Donkey Task*” é a versão infantil do *Iowa Gambling Task*, que, em sua versão para adultos, consiste em uma simulação de jogo de cartas envolvendo ganhos e perdas

de dinheiro fictício, a fim de avaliar a tomada de decisão a partir da simulação de situações semelhantes às da vida real.

No *Iowa Gambling Task*, o indivíduo deve escolher entre quatro montes de cartas (A, B, C e D), uma por vez, podendo alternar entre as pilhas como quiser.

A escolha de cada carta gera uma recompensa monetária simbólica. No entanto, também há punições (pagam-se “multas”) em determinadas situações imprevisíveis. O sujeito inicia o jogo com uma quantia de \$ 2.000 e deve tentar juntar o máximo possível. Portanto, deve aprender a escolher os montes com melhor “relação custo-benefício”.

O esquema de punição e recompensa de cada pilha é previamente determinado: as cartas das pilhas A e B geram maiores quantias, mas multas mais altas. Por outro lado, as das pilhas C e D geram valores menores, mas multas mais brandas, portanto, são mais vantajosas a longo prazo (REGARD, 1981).

Na versão infantil (*Hungry Donkey Task*), crianças e adolescentes devem aprender a fazer as escolhas mais vantajosas dentre quatro portas apresentadas na horizontal (A, B, C e D) e seguidas por um burro. Os participantes são orientados a auxiliar o burro faminto a colher o maior número de maçãs possível pressionando cada uma das portas. Uma barra horizontal comprida é apresentada imediatamente abaixo do burro.

No início do jogo, a metade esquerda da barra está colorida de verde e a metade direita de vermelho, o que muda de acordo com a quantidade acumulada de maçãs. A frequência de punições em cada porta varia, mas são mais frequentes nas portas A e B e menos frequentes nas C e D, apesar das portas A e B oferecerem mais maçãs a cada abertura (quatro maçãs, enquanto a C e a D oferecem o ganho de 2 maçãs) (CRONE; VAN DER MOLEN, 2007).

A versão do PEBL utilizada na presente pesquisa (figura 4) foi configurada de forma que maçãs verdes representassem ganhos e vermelhas, perdas, o que facilitou a diferenciação entre reforço e punição (RIBEIRO, 2013).

Figura 4: Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do *Hungry Donkey Task* na presente pesquisa. As maçãs verdes significam pontos acumulados

e as maçãs vermelhas com um “X” significam pontos perdidos.



(Fonte: RIBEIRO, Suzan Caroline Such. Desempenho de crianças com e sem diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma bateria neuropsicológica computadorizada. Belo Horizonte, 2013, 176f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2013).

Nesta configuração, as portas A e B também forneceram um reforço imediato maior (4 maçãs por clique), mas com maiores perdas, pois a cada 10 cliques perdem-se 50 maçãs. A diferença entre as portas é que, na porta A, as perdas são divididas ao longo das 10 tentativas. Já na porta B, durante as 10 tentativas, de maneira aleatória, o sujeito perderá as 50 maçãs de uma vez.

Já nas portas C e D, o reforço imediato é menor (2 maçãs por clique) e as perdas também são menores (máximo 10 maçãs a cada 10 tentativas), de forma que o sujeito deverá selecionar mais vezes as portas C e D para um resultado satisfatório (RIBEIRO, 2013).

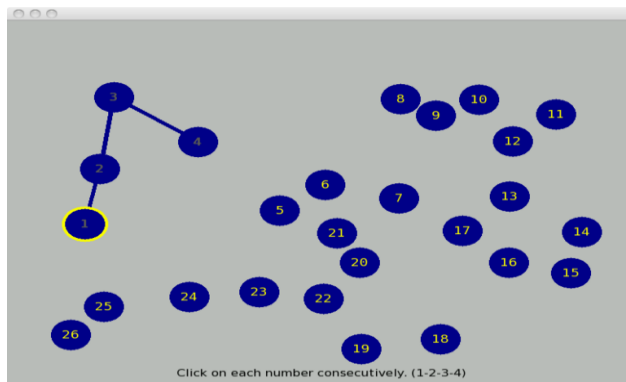
6.4.6.5 Teste de Trilhas

O Teste de Trilhas (*Trail Making Test*) é composto pelas partes A e B e apresenta estímulos não verbais: números em ordem crescente e letras em ordem alfabética a serem ligados pelo participante (com um lápis, em sua versão manual, e com os comandos do mouse

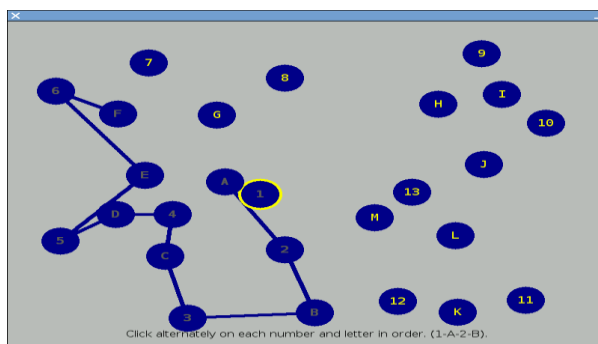
na versão computadorizada). A parte A do teste é formada por círculos numerados de 1 a 25, dispostos de forma aleatória, e o indivíduo deve traçar uma linha ligando a sequência. A parte B é formada por números e letras, que também devem ser ligados em ordens numérica e alfabética (SPREEN; STRAUSS, 1998). O teste exige atenção, rastreamento visual, função motora e flexibilidade mental.

A versão computadorizada utilizada neste estudo foi configurada de forma similar à versão manual conhecida, inclusive com a distribuição dos números (parte A) e números e letras (parte B), como ilustra a figura 5. A configuração utilizada oferecia a cada participante cinco sequências repetidas das partes A e B. Em cada uma, foram avaliados os escores de tempo, erros de sequência e erros de alternância. Os erros de sequência referem-se a quando o sujeito não segue a sequência correta de números e letras e os erros de alternância referem-se às vezes em que o participante não os alterna adequadamente (RIBEIRO, 2013).

Figura 5: Exemplo de imagem do programa PEBL na tela do computador durante a realização do teste de Trilhas (em suas partes A e B) na presente pesquisa.



Parte A: Distribuição dos números no Teste de Trilhas.



Parte B: Distribuição dos números e letras no Teste de Trilhas.

(Fonte: RIBEIRO, Suzan Caroline Such. Desempenho de crianças com e sem diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma bateria neuropsicológica computadorizada. Belo Horizonte, 2013, 176f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2013).

6.5 Procedimentos de análise dos dados

Para a análise estatística, utilizou-se o programa SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*) versão 22.0. Foi realizada uma análise estatística descritiva a fim de caracterizar a amostra em termos das variáveis sócio demográficas (idade, sexo, nível socioeconômico) e o desempenho nos instrumentos de avaliação neuropsicológica. Considerou-se a significância estatística quando o valor de p foi menor que 0,05. Nos modelos de ANOVA de medidas repetidas, a correção de Greenhouse-Geisser foi aplicada em todos os casos em que o pressuposto de esfericidade foi violado.

A escala IDATE-C foi analisada através de uma ANOVA $2_{\text{traço-estado}} \times 2_{\text{grupo}}$, com os escores nas escalas IDATE como variável dependente. Uma vez que não houve uma associação significativa entre a idade e os escores nas duas escalas IDATE-C (traço: $r = -0,07$; estado: $r = -0,15$), a idade não foi inserida como covariável no modelo.

Assim como na análise da escala de ansiedade, a idade não foi inserida como covariável na análise do CDI por não apresentar correlação significativa com seus escores ($r = 0,06$). As médias obtidas por cada grupo foram comparadas pelo teste t .

No RAVLT, o desempenho dos grupos foi comparado através de quatro ANCOVAS univariadas, tratando como variáveis dependentes os escores de taxa de aprendizagem, interferência proativa, interferência retroativa e velocidade de esquecimento. Em todas as análises a idade foi inserida como covariável, uma vez que apresentou correlações significativas com a variável dependente interferência retroativa ($r = -0,28$, $p < 0,05$).

O desempenho dos grupos no teste de Cartas de Berg foi comparado através de ANCOVAS univariadas. Em todas as análises a idade foi inserida como covariável.

O teste de Stroop foi analisado através de uma ANOVA $3_{\text{partes D, W e C}} \times 2_{\text{grupo}}$, com a idade como covariável no modelo.

O desempenho dos grupos na Tarefa Donkey foi comparado através de ANCOVAS univariadas, com a idade inserida como covariável.

O desempenho dos grupos no teste da Torre de Londres foi comparado através de duas ANCOVAS univariadas, com total de tentativas e pontuação total na tarefa como variáveis dependentes. Em todas as análises a idade foi inserida como covariável.

No Teste de Trilhas, por fim, o desempenho dos grupos foi comparado através de ANCOVAS univariadas, com os tempos totais em cada parte do teste como variáveis dependentes e a idade como covariável.

7 RESULTADOS

O objetivo do estudo foi investigar a presença de sintomas de ansiedade e depressão e prejuízos cognitivos em crianças e adolescentes com DRC e comparar tais características em seus pares sem doença renal. Os resultados são apresentados a seguir.

7.1 Caracterização da amostra

No total, foram avaliadas 26 crianças e adolescentes acompanhadas no ambulatório multidisciplinar de atenção e acompanhamento a doentes renais crônicos da Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais (HC-UFMG) e 52 crianças e adolescentes para o grupo de comparação, estudantes da Escola Estadual Afonso Pena e da Escola Estadual Augusto de Lima. Logo, participaram da amostra 78 indivíduos, com média de idade de 12,97 anos ($dp = 2,6$).

Dentre os pacientes com DRC, a maioria pertenceu ao nível socioeconômico C1 (46,2%), seguido pelos níveis B2 (19,2%) e C2 (19,2%) e, em menor frequência, pelos níveis socioeconômicos B1 (7,7%) e D (7,7%). Dentre tais participantes com doença renal, a idade média foi de 12,88 anos ($dp=2,7$), com idade mínima de 8 e máxima de 17 anos, sendo que os meninos foram maioria (80,8%).

A idade média das crianças e adolescentes do grupo comparativo foi de 13,02 ($dp=2,6$) anos, com mínima de 8 e máxima de 17 anos. Nesse grupo, os meninos somaram 75% da amostra. A maior parte das crianças também pertenceu ao nível socioeconômico C1 (34,6%) e B2 (30,8%) e, em menor frequência, ao C2 (21,2%), B1 (9,6%) e pelo D (3,8%).

Não houve diferença estatisticamente significativa para o nível socioeconômico entre os grupos ($\chi^2 = 2,06$; $p = 0,73$), nem para idade ($t = 0,21$; $p = 0,83$) ou sexo ($\chi^2 = 0,325$; $p = 0,57$). Em relação às variáveis sociodemográficas, enfim, não houve diferença entre os grupos.

Tais dados são expostos a seguir na Tabela 1.

Tabela 1: Caracterização sócio-demográfica dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.

	DRC	Grupo Comparativo	Valor de p
n	26	52	
Idade média (dp)	12,88 ± 2,7	13,02 ± 2,6	0,83
Sexo % (MF)	21 (80,8%) / 5 (19,2%)	39 (75%) / 13 (25%)	0,57
Escolaridade (anos)	6,2 ± 2,4	6,3 ± 2,7	0,86
Repetência escolar	8 (44,4%)	10 (23,8%)	0,25
Nível socioeconômico	n (%)	n (%)	0,73
B1	2 (7,7%)	5 (9,6%)	
B2	5 (19,2%)	16 (30,8%)	
C1	12 (46,2%)	18 (34,6%)	
C2	5 (19,2%)	11 (21,2%)	
D	2 (7,7%)	2 (3,8%)	

Legenda: DRC= doença renal crônica, dp= desvio padrão, M= masculino, F=feminino; n= número de participantes.

Em relação à caracterização quanto às causas de DRC dos participantes, como mostra a Tabela 2, a maior parte da amostra de pacientes em tratamento no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG estudada foi composta por portadores de nefrouropatias congênitas (61,5%), seguido por 23,1% de outras causas de DRC. Como “outras causas” foram incluídos distúrbios metabólicos, Síndrome de Prune-Belly, nefrolitíase e nefroblastoma. As doenças císticas responderam por 7,7% dos casos, assim como as glomerulopatias (7,7%).

Metade dos pacientes com DRC (50%) morava na região metropolitana de Belo Horizonte (Belo Horizonte, Betim, Contagem, Ibirité, Ribeirão das Neves, Santa Luzia e

Vespasiano). Os outros 50% provinham de cidades do interior de Minas Gerais, sendo que três deles (11,5%) eram provenientes de zona rural.

O cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado (eRFG), obtido por meio da fórmula de Schwartz modificada ($0,413 \times \text{altura em cm} / \text{creatinina sérica em mg/dL}$), mostrou que os pacientes avaliados estavam entre os estágios 2 e 5 da doença, de forma que 3,8% estavam no estágio 2, 61,5% no estágio 3, 26,9% no estágio 4 e 7,7% no estágio 5 (SCHWARTZ et al. 2009).

Tabela 2: Caracterização da amostra estudada de pacientes com DRC em acompanhamento no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG em relação às causas de DRC e seus estágios.

Causas de DRC	N (%)
Nefro-uropatia congênita	16 (61,5%)
Doenças císticas	2 (7,7%)
Glomerulopatias	2 (7,7%)
Outras causas de DRC	6 (23,1%)

Classificação da DRC	Percentagem de casos
Estágio 2	3.8%
Estágio 3	61.5%
Estágio 4	26.9%
Estágio 5	7.7%

Legenda: DRC=doença renal crônica

O tempo médio da evolução da doença renal foi de 10,5 anos ($dp = 4,48$), semelhante

ao tempo de tratamento, em média de 10,3 anos ($dp = 4,49$ anos).

A média do número de medicações em uso foi 3,7 ($dp = 1,4$), de forma que 65,2% dos pacientes estavam em uso de anti-hipertensivo (enalapril, furosemida) e 17,4% usando eritropoetina ou suplementação de ferro. Nenhum deles estava em uso de psicofármacos. Quatro pacientes (15,4%) já haviam passado por avaliação ou acompanhamento psicológico, mas nenhum por avaliações psiquiátricas.

As médias dos parâmetros clínico-laboratoriais dos pacientes são expostos na tabela 3. Não foram encontradas correlações significativas entre os parâmetros laboratoriais e o estágio clínico dos pacientes e o desempenho nos testes.

Tabela 3: Parâmetros laboratoriais dos pacientes com DRC participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica” e em acompanhamento no ambulatório de Nefrologia Pediátrica do HC-UFMG.

Exames Laboratoriais	Média/Desvio-padrão	Valores de Referência
Hemoglobina (g/dL)	12,3 (2,2)	11 - 16
Hematócrito (%)	35,5 (8,5)	36 - 46
Ureia (mg/dL)	76,96 (40,7)	5 - 18
pH	7,33 (0,04)	7,35 - 7,45
Ácido úrico (mg/dL)	7,4 (5,7)	2,5 - 6,2
Colesterol total (mg/dL)	160,2 (34,3)	Desejável < 170 ; Alto ≥200
LDL (mg/dL)	68,37 (8,8)	Desejável < 110 ; Alto ≥130
HDL (mg/dL)	55,5 (22,2)	>35
Triglicérides (mg/dL)	96,4 (39,1)	Desejável ≤100
Bicarbonato de sódio (mmol/L)	22,0 (5,4)	22 - 26
Magnésio (mg/dL)	1,94 (0,28)	1,6 - 2,6
Paratormônio (pg/mL)	185,8 (162,7)	10 - 65
Albumina (g/dL)	5,73 (4,5)	2,9 - 4,7
Proteinúria 24 horas	51,6 (21,2)	até 150 mg/ 24 horas
Sódio (mmoL/l)	140,9 (3,3)	137 - 145
Potássio (mmoL/L)	4,9 (0,6)	3,5 - 5,0
Cálcio (mg/dL)	9,6 (0,6)	8,4 - 10,2
Fósforo (mmoL/L)	5,0 (0,7)	2,5 - 4,5

Valores de referência retirados de: Bahia M, Froede MLJ, Delgado RB. Valores de referências em exames laboratoriais. In: Leão E, Corrêa EJ, Mota JAC, Vianna MB, Vasconcelos MC editores. Pediatria Ambulatorial. 5ª edição. Belo Horizonte 2013.

Não houve correlações significativas entre os parâmetros laboratoriais dos

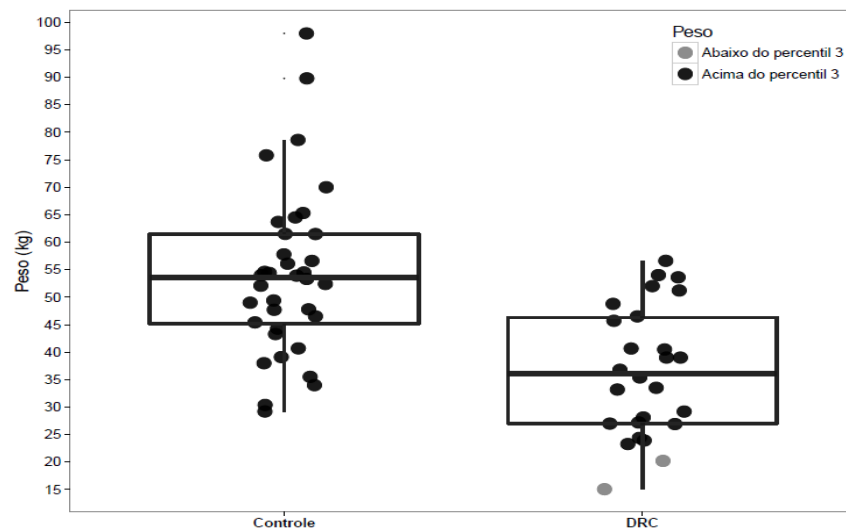
pacientes com DRC e o desempenho nos testes.

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação ao anos de escolaridade formal ($t= 0,18$; $p=0,86$), de forma que, em média, as crianças com DRC apresentaram 6,2 anos de escolaridade ($dp = 2,4$) e os sem doença renal, 6,3 anos ($dp= 2,7$). Houve 8 casos de repetência escolar no grupo DRC (44,4%) e 10 (23,8%) no grupo comparativo, sem diferença estatística entre eles ($p=0,25$).

Observou-se diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos em termos de peso ($t = 5,12$; $p < 0,01$) e altura ($t = 4,93$; $p < 0,01$), de modo que o grupo de doentes renais apresentou-se com menor estatura e menor peso que o grupo comparativo. A média de peso das crianças e adolescentes com DRC foi de 36,6 kg ($dp=15,2kg$) e da altura foi de 1,44m ($dp=0,14m$), enquanto a média de peso dos participantes do grupo de comparação foi de 54,2 kg ($dp=11,8kg$) e a média de altura foi de 1,60m ($dp =0,13m$). Os gráficos 1 e 2 demonstram em Boxplot, respectivamente, as diferenças entre peso e estatura entre os dois grupos pesquisados.

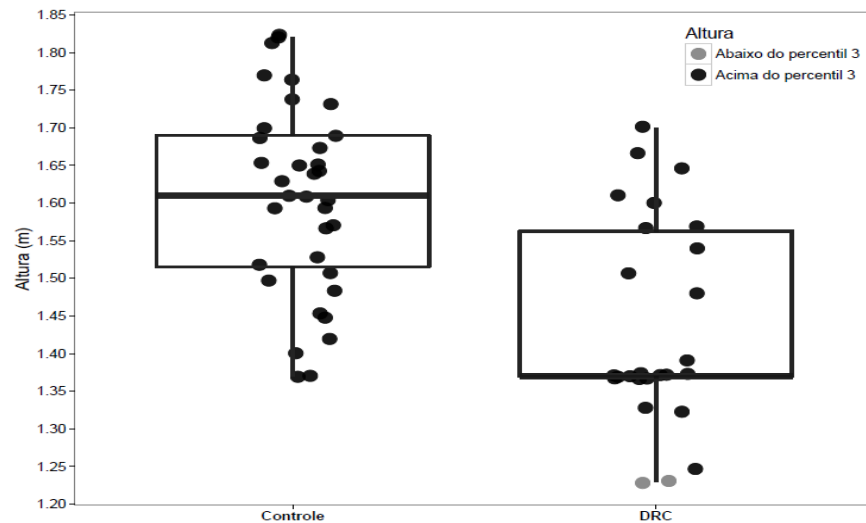
A média do índice de massa corpórea (IMC) no grupo de foi de DRC foi de $16,6 \pm 3,4kg / m^2$ enquanto a médio no grupo de comparação foi de $20,2 \pm 3,8 kg / m^2$ ($p < 0,01$).

Gráfico 1: Comparação de peso entre os grupos de participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC = Doença Renal Crônica; kg = quilogramas.

Gráfico 2: Comparação de altura entre os grupos de participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



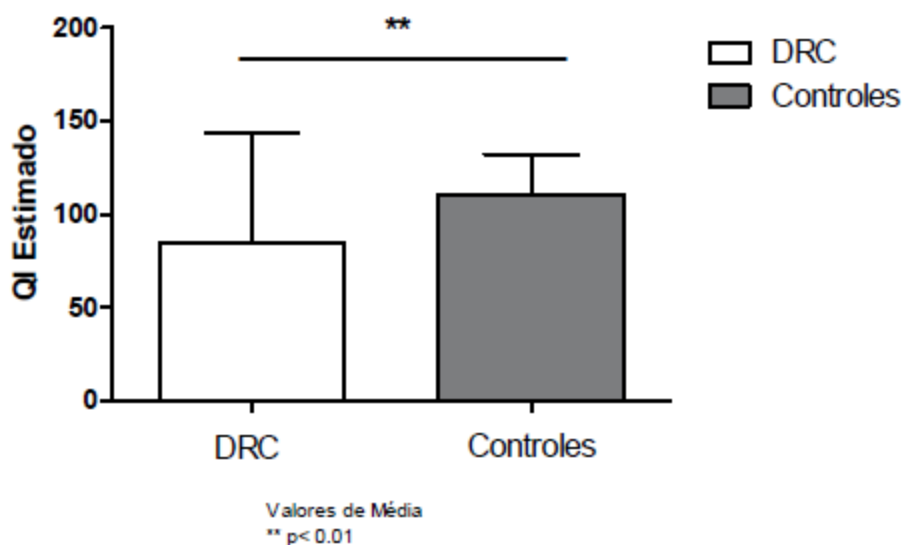
Legenda: DRC = Doença Renal Crônica; m = metros.

7.2 Comparação de Inteligência entre os grupos

O quociente de inteligência (QI) estimado demonstrou diferença significativamente estatística entre os grupos ($t= 5,46$; $p < 0,01$), de forma que a média do QI no grupo de pacientes com DRC foi de 85,9 ($dp = 16,8$) e das crianças do grupo foi de 106,9 ($dp = 14,5$).

A mediana do QI no grupo de pacientes com DRC foi de 85 e das crianças do grupo de comparação foi de 110,5 (gráfico 3).

Gráfico 3: Comparação das medianas do quociente de inteligência (QI estimado total) entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC = Doença Renal Crônica; QI = quociente de inteligência.

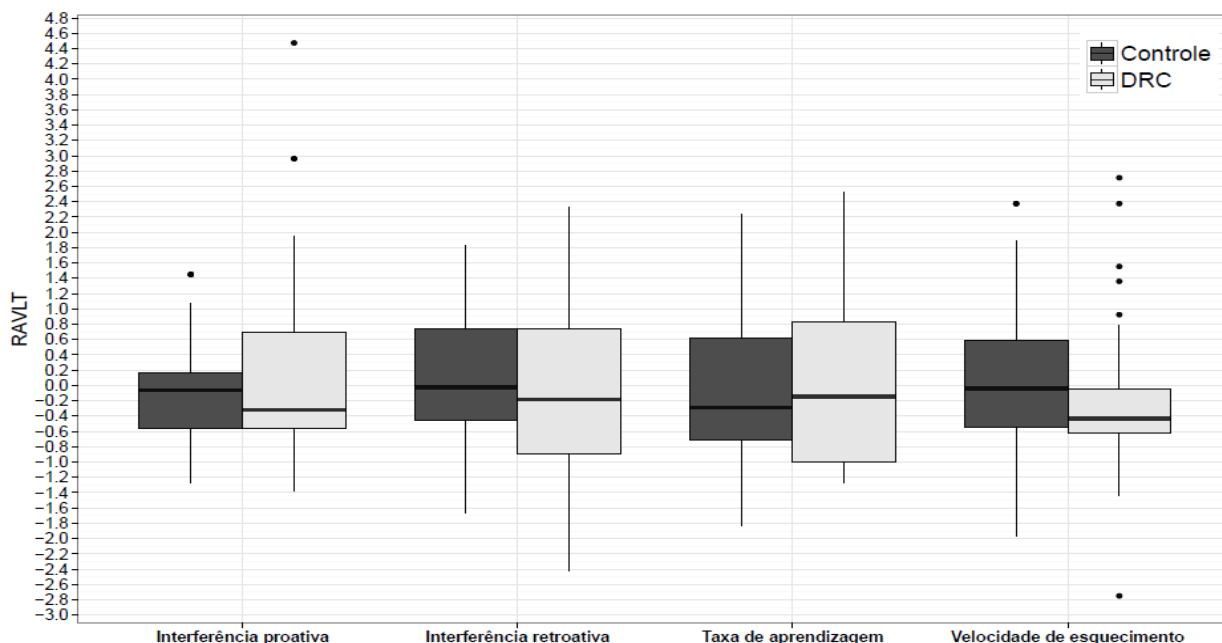
Pacientes com pior desempenho nos testes de QI estimado tiveram pior desempenho no teste da Torre de Londres (ρ de Spearman = -0,37; $p = 0,001$) e em todos os tempos do Stroop ($p < 0,001$) e do teste de Trilhas ($p < 0,001$).

7.3 Memória episódica

No Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT), o desempenho dos grupos foi comparado através de ANCOVAS univariadas. Em todas as análises a idade foi inserida como covariável, uma vez que apresentou correlações significativas com a variável dependente interferência retroativa ($r = -0,28$, $p < 0,05$).

O índice de interferência proativa refere-se à capacidade do indivíduo em resistir à interferência de um conteúdo anteriormente aprendido sobre a aprendizagem de um novo conteúdo. O índice de interferência retroativa, por sua vez, avalia a interferência de um novo conteúdo na aprendizagem de um conteúdo anteriormente aprendido. A taxa de aprendizagem reflete a aprendizagem ao longo das tentativas. Já a velocidade de esquecimento avalia a vulnerabilidade do conteúdo apreendido ao tempo percorrido. Os resultados não revelaram diferenças significativas entre os grupos em nenhuma das variáveis (todos os p 's $> 0,05$), como demonstrado no gráfico 4.

Gráfico 4: Comparação do desempenho no teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



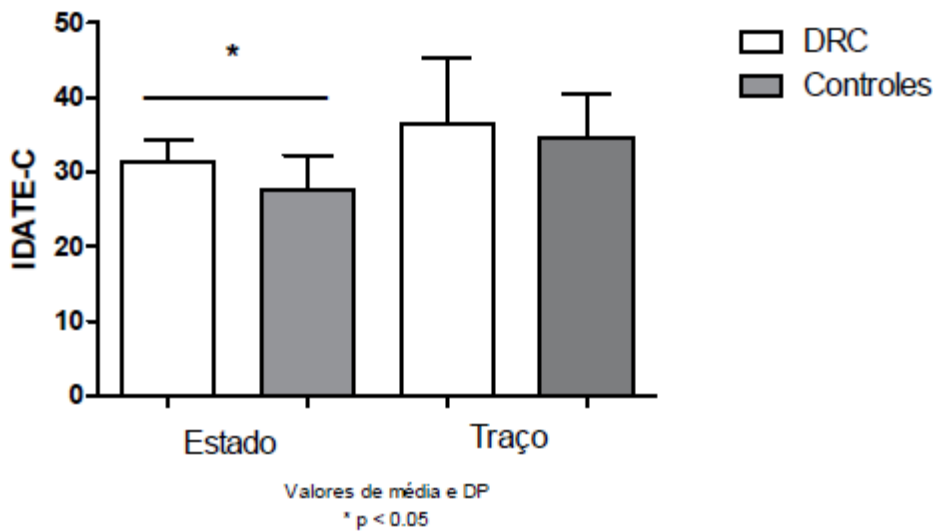
Legenda: DRC = Doença Renal Crônica; RAVLT = teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey.

7.4 Comparação da avaliação de ansiedade traço-estado e depressão entre os grupos

A escala IDATE-C foi analisada através de uma ANOVA $2_{\text{traço-estado}} \times 2_{\text{grupo}}$, com os escores nas escalas IDATE como variável dependente. Uma vez que não houve uma associação significativa entre a idade e os escores nas duas escalas IDATE-C (traço: $r = -0,07$; estado: $r = -0,15$), a idade não foi inserida como covariável no modelo.

Os resultados indicaram um efeito principal do fator grupo ($F[1; 76] = 9,25$; $p < 0,01$, $\mu_p^2 = 0,11$), com escores significativamente maiores no grupo DRC. Foi ainda observada uma interação significativa entre os fatores tipo de ansiedade (traço ou estado) e grupo ($F[1; 76] = 4,13$; $p < 0,05$, $\mu_p^2 = 0,05$), uma vez que a diferença de escores entre os dois grupos foi significativa apenas para ansiedade do tipo estado ($p < 0,05$). Portanto, como mostrado no gráfico 5, as crianças e os adolescentes com DRC apresentaram escores mais altos no IDATE C1 (“ansiedade estado”) do que os do grupo comparativo.

Gráfico 5: Comparação de sintomas de ansiedade entre os grupos de participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



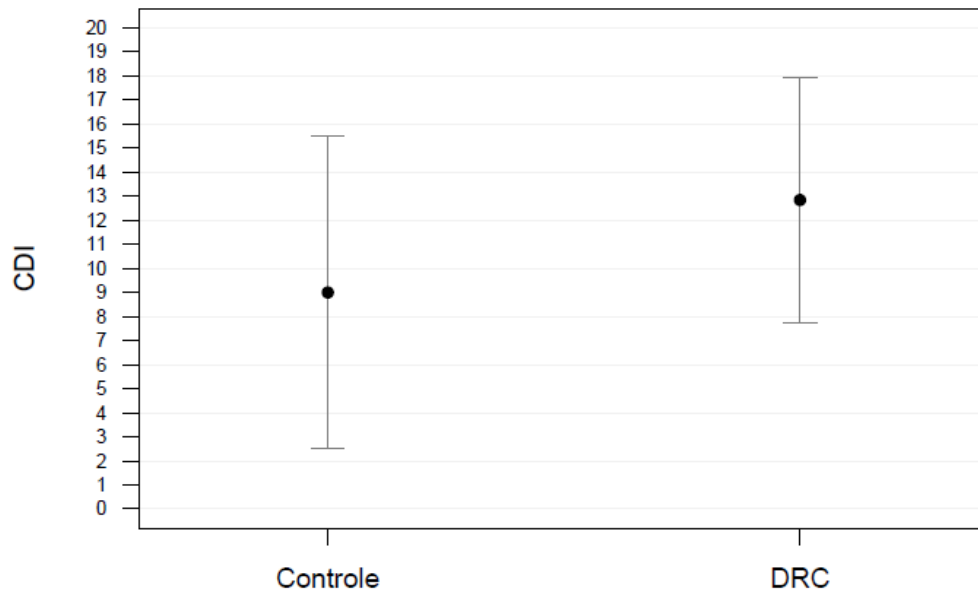
Legenda: DRC=Doença Renal Crônica; IDATE =Inventário de Ansiedade Traço-Estado.

O IDATE-C1(ansiedade “estado”) correlacionou-se positivamente ao IDATE-C2 (“traço) (rho de Spearman=0,33; $p= 0,003$) e ao CDI (rho de Spearman=0,47; $p<0,001$) e negativamente ao subteste do quociente de inteligência de vocabulário (rho de Spearman=0,24; $p= 0,03$). O IDATE-C2, por sua vez, correlacionou-se positivamente ao CDI (rho de Spearman=0,59 $p<0,001$) e negativamente ao subteste de cubos (rho de Spearman=0,28; $p=0,012$).

Assim como na análise da escala de ansiedade, a idade não foi inserida como covariável na análise do CDI por não apresentar correlação significativa com seus escores ($r = 0,06$). As médias obtidas por cada grupo foram comparadas pelo teste t . Os resultados não mostraram diferença significativa entre os grupos, mas tendência a valores médios maiores no grupo de doentes renais ($t = 1,93$, $p = 0,06$, d de Cohen = 0,43), como ilustra o gráfico 6.

Gráfico 6: Comparação de sintomas de depressão entre os grupos de participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e

adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC=Doença Renal Crônica; CDI = Inventário de Depressão Infantil ou *Children's Depression Inventory*.

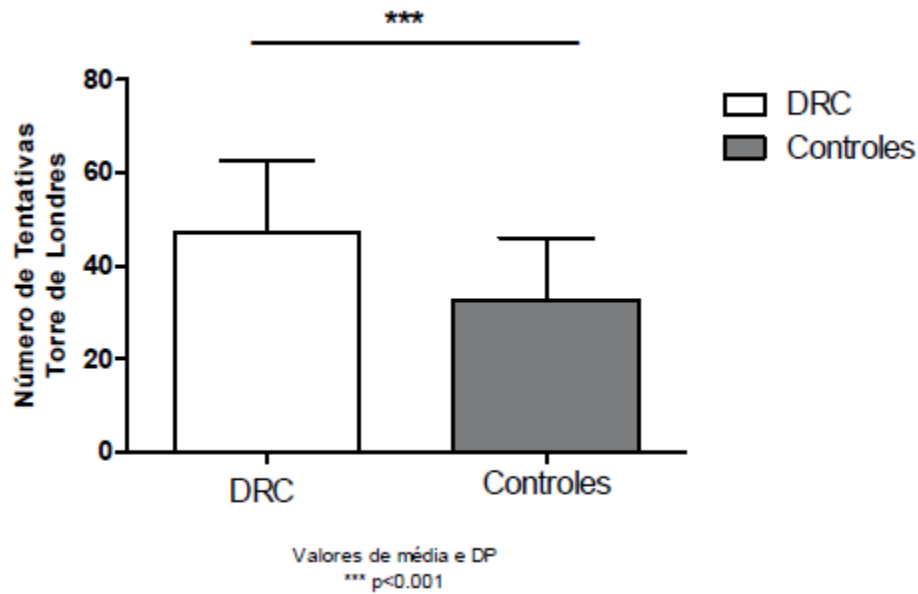
7.5 Funções executivas

7.5.1 Teste da Torre de Londres

O desempenho dos grupos foi comparado através de duas ANCOVAS univariadas, com total de tentativas e pontuação total na tarefa como variáveis dependentes. Em todas as análises a idade foi inserida como covariável.

Os resultados mostraram uma diferença significativa para a variável dependente quantidade de tentativas ($F[1; 76] = 17,46; p < 0,001, \mu_p^2 = 0,19$), com o grupo DRC necessitando de mais tentativas para resolver o teste (gráfico 7).

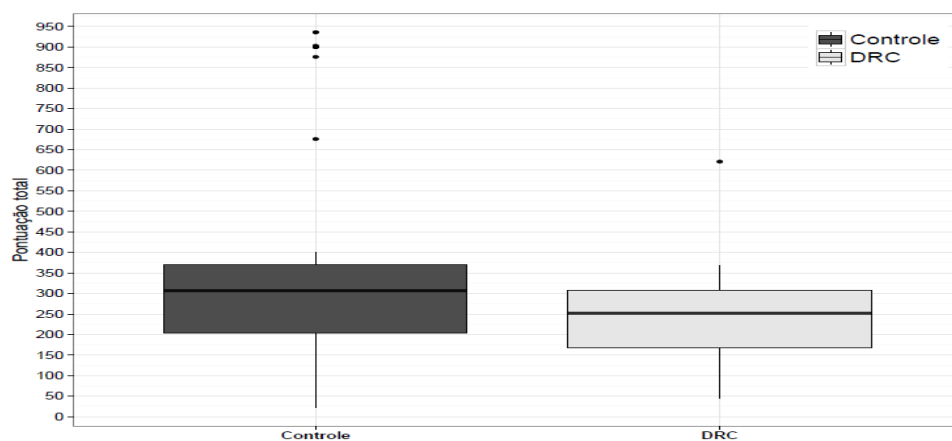
Gráfico 7: Comparação do número de tentativas para resolver o Teste da Torre de Londres entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC = Doença Renal Crônica.

A mesma análise, mas com a pontuação total na tarefa como variável dependente, mostrou uma diferença entre os grupos significativa ($F[1; 72] = 4,00; p = 0,049, \mu_p^2 = 0,05$), com o grupo de DRC apresentando escores mais baixos, como ilustra o gráfico 8.

Gráfico 8: Comparação da pontuação total no Teste da Torre de Londres entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC = Doença Renal Crônica.

7.5.2 Teste de Stroop

O teste de Stroop foi analisado através de uma ANOVA $3_{\text{partes D, W e C}} \times 2_{\text{grupo}}$, com a idade como covariável no modelo. Com o tempo de reação como variável dependente, os resultados indicaram um efeito principal do fator grupo ($F[1; 70] = 11,59; p < 0,01, \mu_p^2 = 0,14$), com tempos significativamente mais lentos no grupo clínico.

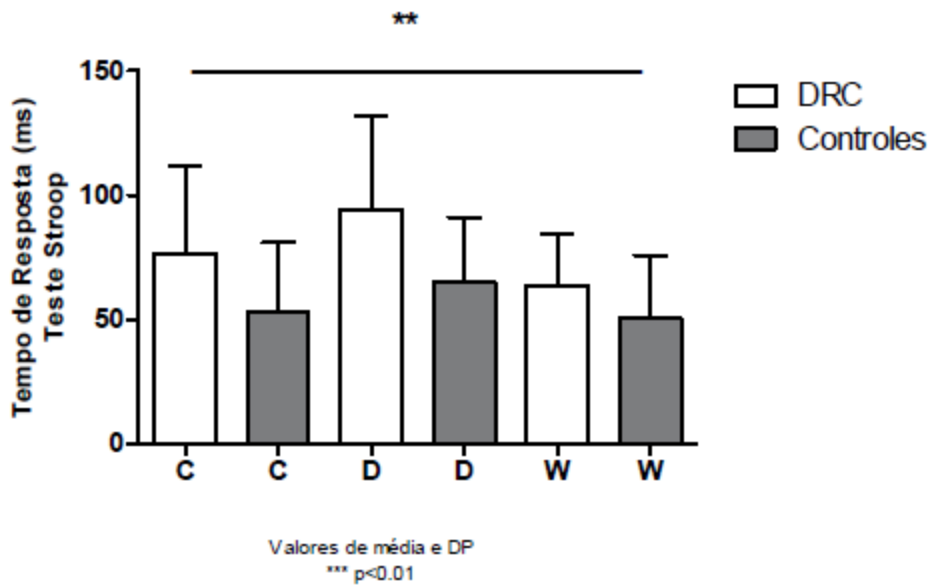
Foi observado também um efeito principal de parte da tarefa ($F[2; 140] = 8,14; p < 0,001, \mu_p^2 = 0,10$). Análise post-hoc com correção de Bonferroni mostrou que a parte W foi significativamente mais rápida que as partes D ($p < 0,001$) e C ($p < 0,05$), e que a parte C foi significativamente mais rápida que a parte D ($p < 0,01$).

A interação entre os fatores partes da tarefa e grupo foi marginalmente significativa ($F[2; 140] = 2,94; p = 0,07, \mu_p^2 = 0,04$). Ainda que não significativa, a interação foi investigada mais detalhadamente através de três ANOVAS comparando o desempenho dos grupos em cada uma das etapas do teste, sempre incluindo idade como covariável.

Os resultados mostram diferenças altamente significativas entre os grupos nas partes D ($F[1; 74] = 16,35; p < 0,001, \mu_p^2 = 0,19$) e C ($F[1; 74] = 8,41; p < 0,01, \mu_p^2 = 0,11$), com os indivíduos sem doença renal mostrando performance sempre mais rápida. Na parte W, no entanto, a diferença entre os grupos foi significativa, porém com magnitude de efeito menor ($F[1; 75] = 4,45; p < 0,05, \mu_p^2 = 0,06$), como ilustra o gráfico 9.

Foi ainda calculado um escore de interferência através da diferença do tempo gasto nas partes C e W, e C e D. Em nenhum dos casos foram observadas diferenças significativas entre os escores dos grupos. A mesma análise foi repetida com a taxa de erros como variável dependente, mas nenhum efeito principal ou interação atingiu significância estatística.

Gráfico 9: Comparação do desempenho no Teste de Stroop (partes C,D e W) entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC = Doença Renal Crônica.

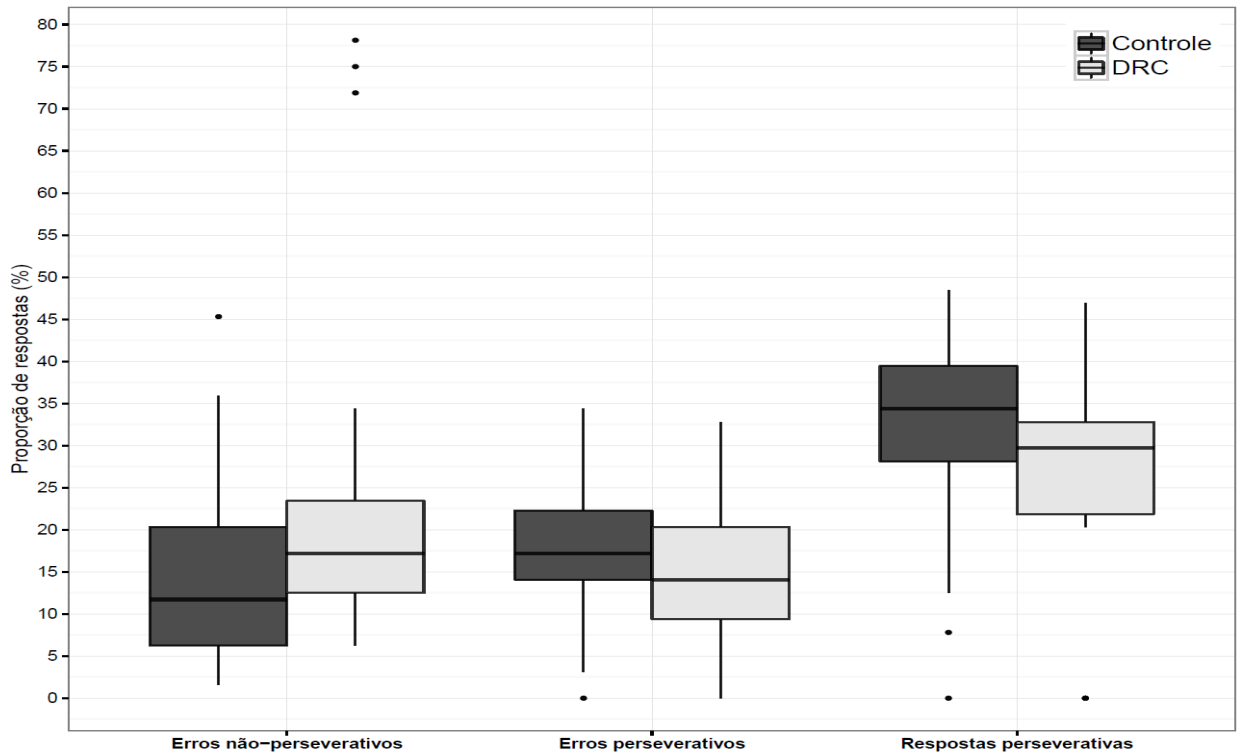
7.5.3 Teste de Classificação de Cartas de Berg

As respostas perseverativas indicam a fixação num mesmo critério e, portanto, a não experimentação de novas alternativas para a resolução do problema, bem como os erros perseverativos. Os erros não perseverativos, por sua vez, correspondem às respostas incorretas que não se enquadram como respostas perseverativas.

O desempenho dos grupos foi comparado através de ANCOVAS univariadas. Em todas as análises a idade foi inserida como covariável. Os resultados mostraram que a porcentagem de erros não perseverativos ($F[1; 70] = 7,11; p = 0,01, \mu_p^2 = 0,09$) obteve maiores médias maiores no grupo DRC. Foi observada ainda uma diferença significativa para a porcentagem de respostas perseverativas ($F[1; 70] = 4,44; p = 0,04, \mu_p^2 = 0,06$), com média maior no grupo comparativo. Tais dados são expostos no gráfico 10.

Nestas variáveis foi possível observar a presença de dois casos com escores extremos em cada grupo. Após a remoção desses casos as mesmas análises não revelaram diferenças significativas na variável porcentagem de erros perseverativos ($F[1; 70] = 3,72; p = 0,06, \mu_p^2 = 0,05$), mas mostraram diferenças ainda marginalmente significativas na variável de respostas perseverativas ($F[1; 70] = 4,45; p = 0,04, \mu_p^2 = 0,04$).

Gráfico 10: Comparação do desempenho no Teste de Cartas de Berg entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



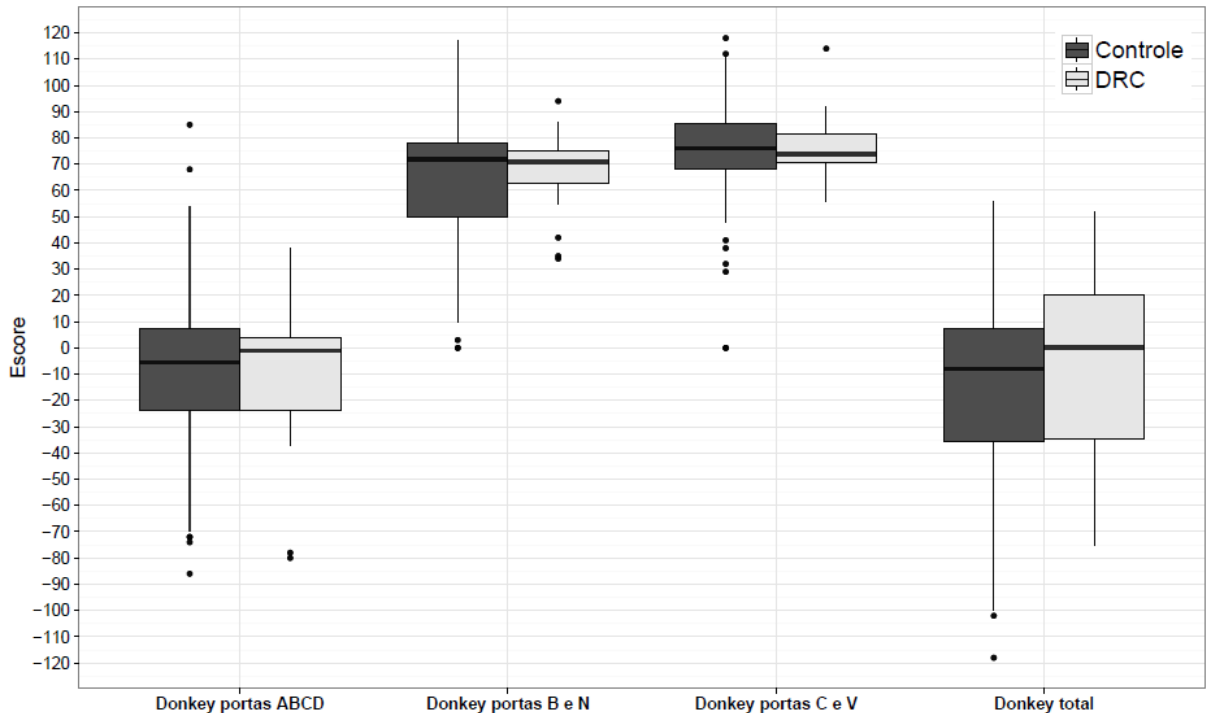
Legenda: DRC = Doença Renal Crônica.

7.5.4 “Hungry Donkey Task”

O desempenho dos grupos na tarefa Donkey foi comparado através de ANCOVAS univariadas, com a idade inserida como covariável. Não foram observadas diferenças significativas em nenhuma das variáveis dependentes, isto é, a soma das portas C e V, a soma das portas B e N, diferença entre as AB e CD e o escore total (todos os p 's > 0,05).

Portanto, como demonstrado no gráfico 11, os grupos DRC e comparativo não diferiram quanto à tomada de decisão.

Gráfico 11: Comparação do desempenho no Teste *Hungry Donkey* entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC = Doença Renal Crônica.

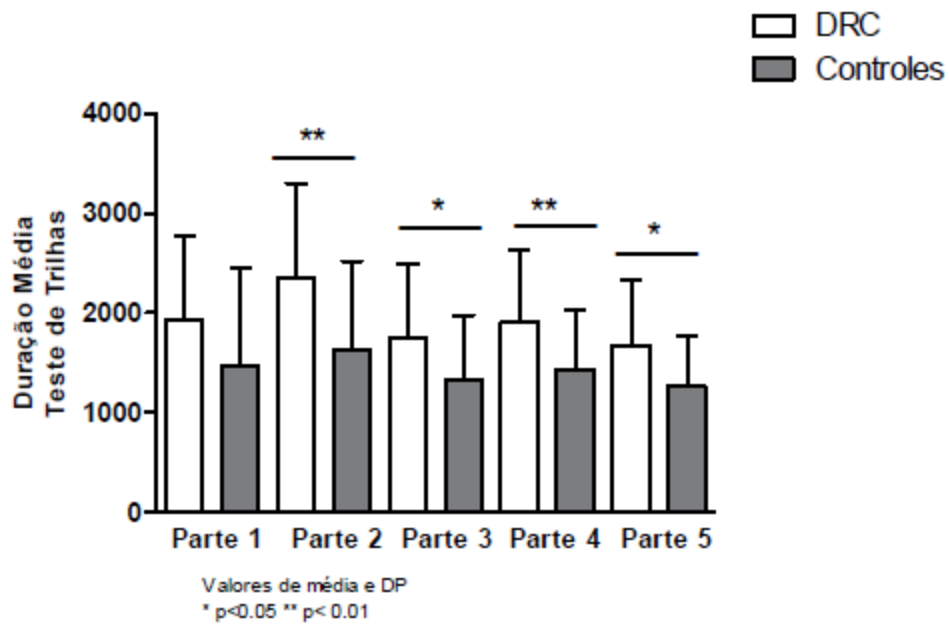
7.5.5 Teste de Trilhas

O desempenho dos grupos foi comparado através de ANCOVAS univariadas, com os tempos totais em cada parte do teste como variáveis dependentes, e a idade como covariável. Os resultados mostraram uma diferença significativa entre os grupos apenas no tempo total da parte 5 ($F[1; 69] = 5,49; p < 0,05, \mu_p^2 = 0,08$), com o grupo clínico apresentando tempos totais maiores.

As mesmas análises foram repetidas com o tempo médio em cada parte do teste como variável independente. Os resultados mostraram que os tempos médios não foram significativamente maiores para o grupo clínico apenas na parte 1 ($p > 0,05$), sendo essa diferença significativa nas partes 2 ($F[1; 69] = 8,31; p < 0,01, \mu_p^2 = 0,11$), 3 ($F[1; 69] = 4,85; p < 0,05, \mu_p^2 = 0,07$), 4 ($F[1; 69] = 7,44; p < 0,01, \mu_p^2 = 0,10$) e 5 ($F[1; 69] = 6,80; p < 0,05, \mu_p^2 = 0,09$).

Portanto, de forma geral, os indivíduos do grupo de comparação demonstraram melhor capacidade de atenção, rastreamento visual, função motora e flexibilidade cognitiva do que os pacientes doentes renais no teste de Trilhas, como mostrado no gráfico 12.

Gráfico 12: Comparação do desempenho no Teste de Trilhas (nas cinco etapas do teste) entre os grupos dos participantes da pesquisa “Desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade em crianças e adolescentes com doença renal crônica”.



Legenda: DRC = Doença Renal Crônica; ms= milissegundos.

8 DISCUSSÃO

Para investigar e comparar a presença de sintomas de depressão e ansiedade e desempenho cognitivo em crianças e adolescentes com DRC e indivíduos saudáveis, as amostras foram pareadas quanto a idade e sexo, tal como era o alvo desta pesquisa. Não foram observadas diferenças estatísticas entre os participantes também no que diz respeito ao nível socioeconômico, o que colaborou para a homogeneidade da amostra.

Observamos no presente estudo o esperado predomínio de crianças do sexo masculino com DRC em relação ao sexo feminino (ARDISSINO et al., 2003; WARADY; CHADHA, 2007), de modo que 80% da amostra foi constituída por meninos. Esse fato pode ser atribuído à maior frequência de malformações obstrutivas do trato urinário em meninos (ARDISSINO et al., 2003; NOGUEIRA et al., 2011).

A maioria dos pacientes em tratamento no Ambulatório Multidisciplinar de DRC do HC-UFG apresentava alguma nefrouropatia congênita (61,5% da amostra). Prevalências semelhantes são vistas em outros estudos (MOREIRA et al., 2015; SOARES et al., 2003). As doenças císticas (8,3%) e as glomerulopatias (8,3%) responderam por parcelas consideráveis dessa população, enquanto as outras causas de DRC (19,5%) incluíram distúrbios metabólicos, tumores renais e tubulopatias.

Como em outros estudos (HOOPER et al., 2015), este estudo incluiu pacientes com DRC nos estágios 2 a 5. Dentre os estágios da doença renal, o moderado foi o mais frequente (61,5%). Observou-se, no entanto, que pacientes em estágios mais avançados obtiveram representação na amostra de 26,9%, sendo poucos os em estágio iniciais (3,8%). Talvez a gravidade dos casos explique parcialmente os prejuízos cognitivos encontrados.

Sabe-se que estado nutricional é particularmente importante nas crianças, visto que influencia o crescimento e o desenvolvimento, inclusive o neurocognitivo (MOREIRA et al., 2015). Os pacientes com DRC apresentaram significativamente menor estatura ($p < 0,01$) e menor peso ($p < 0,01$) quando comparados aos indivíduos saudáveis, sendo tal diferença entre os grupos provavelmente explicada pelas repercussões clínicas e metabólicas da DRC.

Esse comprometimento do crescimento pôndero-estatural é multifatorial e associa-se a fatores como idade de início da DRC, sua etiologia, distúrbios metabólicos e características nutricionais. Nesse cenário, a assistência multiprofissional é de suma importância nesses casos. Em relação a essas diferenças, o presente estudo está de acordo com outras pesquisas na área (MOREIRA et al., 2015; RYIUZO et al., 2003; YILMAZ et al., 2016).

Sobre o desempenho cognitivo, pesquisas sugerem que crianças com DRC, principalmente em sua fase terminal, estão em maior risco para atrasos no desenvolvimento neurocognitivo. No entanto, existem poucos dados científicos sobre este tema em crianças e adolescentes com doenças renais crônicas pré-dialíticas em tratamento conservador (WONG et al., 2012).

Hooper et al. (2011) conduziram um estudo de coorte com 368 crianças com DRC leve a moderada, com idade entre 6 a 16 anos (HOOPER et al., 2011). De forma geral, o funcionamento neurocognitivo estava dentro da média para todo o grupo. No entanto, 21% a 40% dos participantes estiveram pelo menos um desvio-padrão abaixo da média em medidas de quociente de inteligência, desempenho acadêmico, testes de atenção ou funcionamento executivo (HOOPER et al., 2011). Os autores concluíram que, apesar de a maioria das crianças com DRC leve a moderada não apresentar grandes déficits neurocognitivos, uma porcentagem substancial apresentou prejuízo cognitivo, o que as coloca em risco de piores resultados educacionais e ocupacionais em longo prazo (HOOPER et al., 2011).

O quociente de inteligência (QI) é uma medida padronizada obtida por meio de testes desenvolvidos para avaliar a inteligência dos indivíduos. Expressa a capacidade da pessoa em relação ao padrão comum à sua faixa etária, em determinado momento. É válido considerar que a inteligência é o resultado de uma complexa interação entre os fatores ambientais e genéticos (ANASTASI, 1977).

O teste de QI individual mais administrado em crianças e adolescentes é o WISC-III (Escala de Inteligência Wechsler para Crianças), apesar de ser um teste americano e a amostra avaliada foi brasileira. Todos os participantes deste estudo foram avaliados pelos subtestes Cubos e Vocabulário da versão brasileira da Escala Wechsler de Inteligência para Crianças, em sua terceira edição - WISC –III (MELLO et al., 2011; WECHSLER, 2002). Essa forma reduzida para mensuração do QI estimado foi adotada nesta pesquisa em função da restrição de tempo e da necessidade da avaliação do desempenho intelectual como triagem em pesquisa. A versão reduzida da WISC-III utilizada equivale à forma global em condições pediátricas não associadas a lesões cerebrais (MELLO et al., 2011). Foi detectado que, em consonância com a literatura científica (DUQUETTE et al., 2007; GROOTHOFF et al., 2002), as crianças com DRC apresentaram pior desempenho nos testes de QI que os indivíduos hígidos ($p < 0.01$). Apesar de terem sido excluídos os indivíduos com diagnóstico prévio de deficiência intelectual, a variação do quociente de inteligência no grupo de pacientes com DRC foi de 59 a 144, incluindo, portanto, indivíduos com níveis de QI que configurariam deficiência intelectual, caso considerássemos apenas o valor estimado do QI. No entanto, o

valor do QI individualmente não é suficiente para o diagnóstico de deficiência intelectual, que requer um prejuízo nas habilidades adaptativas e no desenvolvimento em geral (HARRIS et al., 2013). Cada vez mais tem sido dada ênfase aos aspectos que englobam o funcionamento social, rendimento acadêmico e desempenho em atividades da vida prática diária e independência pessoal do indivíduo (HARRIS et al., 2013).

Para a devida comparação entre os grupos, é interessante ressaltar que os indivíduos do grupo comparativo foram recrutados em escolas públicas estaduais de Belo Horizonte, que são inclusivas. Nosso grupo de pacientes e grupo comparativo não diferiram significativamente quanto aos anos de escolaridade formal. Já a pesquisa conduzida por Duquette et al. (2007) observou que crianças com DRC apresentaram maior índice de repetência e absenteísmo escolar, prejuízos nas medidas de quociente de inteligência e dificuldades em matemática e leitura que indivíduos hígidos (DUQUETTE et al., 2007). O estudo de Groothoff et al. (2002) também concluiu que a doença renal em fase terminal com início na infância está associada a prejuízo educacional e cognitivo na vida adulta (GROOTHOFF et al., 2002). A longa duração da diálise pode piorar o prognóstico intelectual desses pacientes ao longo dos anos, o que foi constatado no estudo pelas pontuações nos testes de QI significativamente inferiores quando comparadas ao grupo sem doença renal (GROOTHOFF et al., 2002).

Há evidências na literatura de alterações da função executiva em crianças e adolescentes portadores de DRC (GERSON et al., 2006; GROOTHOFF et al., 2002). Na presente pesquisa, o Teste da Torre de Londres os indivíduos do grupo de comparação apresentaram um menor número de tentativas ($F[1; 72] = 4,00; p = 0,049, \mu_p^2 = 0,05$), demonstrando melhor habilidade de planejamento, raciocínio lógico e resolução de problemas. O número de tentativas se correlacionou negativamente ao QI estimado (ρ de Spearman = -0,37; $p = 0,001$). Ou seja, quanto menos tentativas, maior foi o QI estimado.

Déficits de atenção, memória, linguagem e habilidades visuo-espaciais também são descritos em crianças e adolescentes com doenças renais crônicas (GERSON et al., 2006). No teste de Stroop, os tempos de realização de cada etapa do teste foram significativamente mais lentos no grupo de doentes renais ($F[1; 70] = 11,59; p < 0,01, \mu_p^2 = 0,14$), o que demonstra que os indivíduos com DRC tiveram pior controle inibitório, seletividade da atenção e resistência a estímulos distratores que os sem DRC.

No teste de classificação de cartas de Berg, por sua vez, após a remoção dos dois casos com escores extremos em cada grupo, as análises não revelaram diferenças significativas na porcentagem de erros perseverativos entre os grupos ($F[1; 70] = 3,72; p = 0,06, \mu_p^2 = 0,05$),

mas mostraram diferenças marginalmente significativas na variável de respostas perseverativas ($F[1; 70] = 4,45; p = 0,04, \mu_p^2 = 0,04$), mais frequentes no grupo comparativo. Já a porcentagem de erros não perseverativos ($F[1; 70] = 7,11; p = 0,01, \mu_p^2 = 0,09$) foi maior no grupo de pacientes com DRC.

Para a tarefa *Hungry Donkey*, que avalia a tomada de decisão, não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, achado frequente em alguns estudos com crianças (GONTIJO, 2013; HOOPER et al., 2004), mas nenhum ainda avaliou tal teste em doentes renais. Os estudos que avaliam tomada de decisão em crianças e adolescentes, inclusive, ainda são nitidamente menos frequentes na literatura científica que os estudos em adultos (MATA et al., 2011).

Parece que, na infância e adolescência, o desenvolvimento é progressivo para as habilidades relacionadas à tomada de decisão. Indivíduos com idade entre 16 e 18 anos tendem a aprender a selecionar mais opções vantajosas ao longo da tarefa. Crianças habitualmente falham ao prever o resultado de suas escolhas (CRONE; VAN DER MOLEN, 2007). Esses dados sugerem que as crianças são mais sensíveis às recompensas imediatas, o que condiz com estudos recentes sobre o desenvolvimento cerebral, que mostram que os circuitos pré-frontais estão entre as últimas estruturas cerebrais a amadurecer estruturalmente e funcionalmente (CRONE; VAN DER MOLEN, 2007; MATA et al., 2011). Talvez por esses motivos nossa amostra não tenha revelado diferenças significativas. Todos os pacientes são menores de 18 anos e apenas 3 do grupo DRC (11,5%) e 10 (19,2%) do grupo de comparação estão entre 16 e 17 anos.

No teste de Trilhas, os indivíduos de doença renal apresentaram, de forma geral, melhor capacidade de atenção, rastreamento visual, função motora e flexibilidade cognitiva do que os pacientes com DRC, que se mostraram mais lentos em quatro das cinco etapas do teste. Há estudos na literatura que corroboram a ocorrência de disfunção executiva nesses pacientes (HOOPER et al., 2015; HOOPER et al., 2011; WONG et al., 2012).

Quanto aos sintomas depressivos, sua maior tendência nos pacientes renais crônicos ($p = 0,06, d$ de Cohen = 0,43) confirma dados da literatura científica (KOGON, A.J. et al., 2013; HOOPER, et al., 2009; BAKR et al., 2007). A diferença apenas marginalmente significativa entre os grupos em relação à presença de sintomas depressivos avaliados pelo CDI é congruente com o estudo de MOREIRA et al. (2015), por exemplo, que avaliou população clínica semelhante.

O fato do “estado” de ansiedade ter apresentado correlação positiva com o “traço” (rho

de Spearman=0,33; $p= 0,003$) demonstra que as crianças que já eram mais ansiosas também demonstraram isso no momento do teste. A correlação positiva do CDI com a ansiedade “estado” (rho de Spearman=0,47; $p<0,001$) e “traço” (rho de Spearman=0,59 $p<0,001$) mostrou que os pacientes com mais sintomas depressivos também apresentavam maior ansiedade.

É provável que, a partir da adolescência, as meninas passem a apresentar mais sintomas depressivos do que os meninos, mas, antes disso, os índices não são claros (CRUVINEL; BORUCHOVITCH, 2008). No presente estudo, a tendência a mais sintomas depressivos foi observada nas crianças e adolescentes em tratamento para DRC, o que confirma os dados da literatura científica de que as crianças e os adolescentes com DRC teriam maior prevalência desses sintomas (KOGON et al., 2013; HOOPER et al., 2009).

Em relação à idade, verifica-se que, na medida em que se aproxima da adolescência, há um aumento no número de casos de depressão, o que pode se justificar pelo desenvolvimento cognitivo e emocional, além das alterações hormonais típicas da puberdade, que, por si só, podem causar maior variação do humor (KOGON et al., 2013).

No estudo realizado por Kogon e colaboradores (2016), das 344 crianças e adolescentes renais crônicos, entre 6 e 17 anos, que participaram do estudo, 5% apresentaram sintomas depressivos, enquanto 2% já estavam em tratamento para a depressão (KOGON et al., 2016). A depressão associou-se com QI mais baixo nos testes, mas não à mudança na taxa de filtração glomerular. Em estudo anterior (2013), Kogon et al. observaram que dos 44 pacientes com DRC incluídos no estudo, 30% preencheram os critérios diagnósticos para depressão (KOGON et al., 2013). Isso representa 18% dos pacientes com idade menor que 13 anos e 34% daqueles com idade maior ou igual a 13 anos (KOGON et al., 2013).

A distribuição entre os sexos dos transtornos de ansiedade, por sua vez, é equivalente, de modo geral, apesar de fobia específica, transtorno de pânico e transtorno de estresse pós-traumático predominarem no sexo feminino (ASBAHR, 2004). Na amostra do presente estudo, houve diferença significativa dos sintomas de “ansiedade-estado” (IDATE C1) nos sujeitos com DRC ($p<0,05$). Há evidências consistentes na literatura sobre sintomas de ansiedade em adultos portadores de DRC (RODRIGO; SILVA; LANEROLLE, 2013), mas poucos estudos avaliaram crianças e adolescentes com essa condição (BAKR et al., 2007; KIL-IS-PSTRUSINSKA et al., 2013; PENKOWER et al., 2003).

No estudo de Kiliś-Pstrusińska et al. (2013), crianças e adolescentes doentes renais crônicos em hemodiálise, diálise peritoneal e tratamento conservador foram avaliados com o inventário de ansiedade traço-estado e os pesquisadores observaram um nível

significativamente mais elevado de “ansiedade estado” nas crianças de 8 a 12 anos em hemodiálise que nos outros dois grupos (KIL-IS-PSTRUSINSKA et al., 2013). Para os adolescentes (de 13 a 18 anos) em hemodiálise, tanto os níveis de ansiedade traço quanto de estado foram mais elevados que nos outros grupos. Além disso, houve correlação, nesses adolescentes, da “ansiedade estado” com a duração da doença e com o número de hospitalizações (KIL-IS-PSTRUSINSKA et al., 2013).

O estudo de Rodrigo, Silva e Lanerolle (2013), por sua vez, mostrou que uma grande porcentagem de pacientes com DRC tinham sintomas ansiosos moderados a graves, independentemente dos subgrupos estudados de acordo com sexo, idade, renda, estágio da DRC, dependência de hemodiálise e duração da doença (RODRIGO; SILVA; LANEROLLE, 2013). Tais sintomas foram descritos como de ansiedade podendo ser predominantemente psicológicos (medo, inquietação, obsessões, preocupações injustificáveis), físicos (palpitações, tremores, diarreia, sudorese) ou uma mistura de ambos. Sendo assim, é válido salientar que tais sintomas podem ser facilmente interpretados como doenças físicas, tais quais hipoglicemia, arritmias ou doença cardíaca isquêmica, que também são comuns entre pacientes com DRC (RODRIGO; SILVA; LANEROLLE, 2013).

10 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O estudo apresentou algumas limitações que devem ser consideradas. Uma das principais foi o pequeno tamanho da amostra. Se comparado com estudos afins, no entanto, observa-se que a maioria das amostras é constituída de pacientes em mais de uma modalidade de tratamento (conservador, em diálise ou transplantados) e não unicamente por pacientes em tratamento conservador em um único ambulatório de nefrologia, como o nosso.

Nossos pacientes provinham de diversas regiões do estado de Minas Gerais, imersos em fatores culturais e educacionais diversos. A escolaridade foi avaliada por anos de estudo e adequação da idade ao período escolar. Talvez o ideal fosse a avaliação do desempenho escolar por meio de uma triagem com provas curtas de conhecimento, a fim de enquadrar cada participante em categorias de conteúdo aprendido e desempenho escolar e não de escolaridade.

Outra limitação foi a aplicação de bateria neuropsicológica relativamente extensa em uma única avaliação, o que pode ter comprometido o desempenho nos testes. Os instrumentos utilizados para avaliação de depressão e ansiedade foram o CDI e o IDATE. Ressalta-se a escassez de instrumentos validados para o rastreamento e o diagnóstico de sintomas depressivos e

ansiosos na população pediátrica. Outra limitação também foi a avaliação do quociente de inteligência em sujeitos da população brasileira por meio de testes originalmente americanos.

Por fim, não foi possível a comparação dos parâmetros laboratoriais com os indivíduos saudáveis, visto que a pesquisa não incluiu a coleta de sangue desses e os exames laboratoriais foram obtidos por acesso aos prontuários dos pacientes em tratamento.

11 PERSPECTIVAS

A doença renal com início na infância geralmente é uma condição incurável e progressiva, que prejudica direta e indiretamente não só os rins, mas outros órgãos e sistemas, ao longo dos anos de doença.

Há muito poucos estudos na literatura científica mundial sobre os temas abordados nesta pesquisa. Há poucos dados sobre sintomas depressivos e, principalmente, ansiosos em portadores de DRC, em especial pacientes pediátricos. Os estudos disponíveis esbarram, ainda, em questões metodológicas na escolha adequada dos instrumentos de avaliação, fornecendo resultados controversos (GARCÍA-LHANA et al, 2014; RODRIGO; SILVA; LANEROLLE, 2013).

Um questionamento importante deste estudo relaciona-se aos motivos do pior desempenho cognitivo nas crianças com DRC, visto que tais pacientes apresentaram também mais sintomas ansiosos e depressivos. O que explicaria melhor as alterações cognitivas encontradas? A presença dos sintomas ansiosos ou as repercussões clínicas da doença renal? Mais estudos, portanto, são necessários para auxiliar a elucidar essas e outras questões.

12 CONCLUSÃO

Apesar da frequente associação entre sintomas neuropsiquiátricos e doenças renais crônicas, tais transtornos permanecem pouco diagnosticados e tratados.

Os déficits cognitivos são bem documentados em adultos com DRC, mas são infrequentemente estudados em populações pediátricas. Além disso, os poucos estudos existentes sobre depressão, ansiedade e declínio cognitivo em doentes renais crônicos avaliam pacientes em fases avançadas da doença renal. Há carência de estudos com pacientes em fases iniciais ou moderadas da doença renal crônica, principalmente na faixa etária pediátrica. O presente estudo é o primeiro a avaliar de forma abrangente funções cognitivas e sintomas de ansiedade e depressão em crianças e adolescentes brasileiros com DRC pré-dialítica.

O estudo encontrou prejuízos em doentes renais crônicos em fase pré-dialítica de tratamento nos domínios de função executiva, tomada de decisões, capacidade de abstração, atenção, flexibilidade cognitiva e quociente de inteligência. Tais alterações não são encontradas apenas em fases finais da doença renal.

As crianças e adolescentes com DRC apresentaram mais sintomas ansiosos e maior tendência a sintomas depressivos. Portanto, a identificação precoce de tais alterações e a devida instituição do tratamento é uma preocupação importante, inclusive como forma de se minimizarem os prejuízos acadêmicos e, futuramente, ocupacionais desses pacientes.

Dessa forma, uma opção interessante de diagnóstico precoce seria a adoção de ferramentas de rastreio desses sintomas rotineiramente no cuidado dos pacientes com DRC e seu encaminhamento para avaliação psiquiátrica formal.

REFERÊNCIAS

ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. **Critério de classificação econômica Brasil**. 2003. Disponível em <http://www.abep.org>.

AMERICAN PSYCHIATRY ASSOCIATION. **Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders**. 4th ed. Washington: American Psychiatric Association; 2000.

ANASTASI, A. **Testes psicológicos**. São Paulo: E.P.U.,1977.

ARDISSINO, G. et al. Epidemiology of Chronic Renal Failure in Children: Data From the ItalKid Project. *Pediatrics*, [s.l.], v. 111, n. 4, p.382-387, 1 abr. 2003. **American Academy of Pediatrics** (AAP). <http://dx.doi.org/10.1542/peds.111.4.e382>.

ASBAHR, F.R.. Transtornos ansiosos na infância e adolescência: aspectos clínicos e neurobiológicos. **J. Pediatr.** (rio J.), [s.l.], v. 80, n. 2, p.28-34, abr. 2004. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0021-75572004000300005>.

BAKR, A et al. Psychiatric disorders in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 22: 128-131, 2007. doi:10.1007/s00467-006-0298-9.

BAUTOVICH, A. et al. Depression and chronic kidney disease: A review for clinicians. **Australian & New Zealand Journal Of Psychiatry**, [s.l.], v. 48, n. 6, p.530-541, 21 mar. 2014. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.1177/0004867414528589>.

BELANGERO, V. Doença renal crônica na infância Definição, epidemiologia e alerta para o diagnóstico. **Sociedade Brasileira de Pediatria**, 2015.

BIAGGIO, A. M. B. Manual do Inventário de Ansiedade Traço-Estado para crianças (IDATE-C). **CEPA**, Rio de Janeiro, 1983.

BOROWSKY, IW; MOYAENY,S; IRELAND, M. Brief psychosocial screening at health supervision and acute care visits. **Pediatrics**. 2003 Jul;112(1 Pt 1):129-33.

BROUNS, R; DE DEYN, P.P. Neurological complications in renal failure: a review. **Clin Neurol Neurosurg**. 2004; 107: 1–16.doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clineuro.2004.07.012>

CRAVEN, J. L.; RODIN, G. M.; LITTLEFIELD, C.. The Beck Depression Inventory as a Screening Device for Major Depression in Renal Dialysis Patients. **The International Journal Of Psychiatry In Medicine**, [s.l.], v. 18, n. 4, p.365-374, 1 jan. 1988. SAGE Publications. <http://dx.doi.org/10.2190/m1tx-v1ej-e43l-rklf>.

CRONE, E.A.; VAN DER MOLEN, M. W. Development of Decision Making in School-Aged Children and Adolescents: Evidence From Heart Rate and Skin Conductance Analysis. **Child Development**, [s.l.], v. 78, n. 4, p.1288-1301, jul. 2007. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-8624.2007.01066.x>.

CRUVINEL, M.; BORUCHOVITCH, E.; SANTOS, A.A.A. Inventário de Depressão Infantil (CDI): análise dos parâmetros psicométricos. **Fractal, Rev. Psicol.** [s.l.], v. 20, n.

2, p.473-489, 2008. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s1984-02922008000200013>.

DUQUETTE, P.J et al. Brief report: intellectual and academic functioning in pediatric chronic kidney disease. **J Pediatr Psychol**. Sep;32(8):1011-7, 2007.

GARCÍA-LHANA H. et al. The role of depression, anxiety, stress and adherence to treatment in dialysis patients' health-related quality of life: a systematic review of the literature. **Nefrologia**. 34(5):637-657, 2014. doi:10.3265/Nefrologia.pre2014.Jun.11959.

GERSON, Arlene C. et al. Neurocognitive outcomes in children with chronic kidney disease: Current findings and contemporary endeavors. **Mental Retardation And Developmental Disabilities Research Reviews**, [s.l.], v. 12, n. 3, p.208-215, 2006. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/mrdd.20116>.

GIPSON D.S. et al. Memory and executive functions in pediatric chronic kidney disease. **Child Neuropsychol**. 12(6):391-405, 2006.

GONTIJO, D. F. **Tomada de decisão e habilidades sociais de crianças com transtorno de déficit de atenção/hiperatividade**. Belo Horizonte, 2013, 78p. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2013.

GREVE, K, W. The WCST-64: A Standardized Short-Form of the Wisconsin Card Sorting Test. **The Clinical Neuropsychologist**, [s.l.], v. 15, n. 2, p.228-234, maio 2001. Informa UK Limited. <http://dx.doi.org/10.1076/clin.15.2.228.1901>.

GROOTHOFF, J W. Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since childhood. **Archives Of Disease In Childhood**, [s.l.], v. 87, n. 5, p.380-385, 1 nov. 2002. BMJ. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.87.5.380>.

HARRIS, J.C. New terminology for mental retardation in DSM-5 and ICD-11. **Curr Opin Psychiatry**. 2013 May;26(3):260-2. doi: 10.1097/YCO.0b013e32835fd6fb.

HOOOPER, C.J. et al. Adolescents' Performance on the Iowa Gambling Task: Implications for the Development of Decision Making and Ventromedial Prefrontal Cortex.. **Developmental Psychology**, [s.l.], v. 40, n. 6, p.1148-1158, 2004. American Psychological Association (APA). <http://dx.doi.org/10.1037/0012-1649.40.6.1148>.

HOOOPER, S. R. et al. Social-behavioural functioning in paediatric chronic kidney disease. **Child: Care, Health and Development**, [s.l.], v. 35, n. 6, p.832-840, nov. 2009. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2214.2009.00992.x>.

HOOOPER, S. R. et al. Neurocognitive Functioning of Children and Adolescents with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. **Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology**, [s.l.], v. 6, n. 8, p.1824-1830, 7 jul. 2011. American Society of Nephrology (ASN). <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.09751110>

HOOOPER, S.R. et al. Executive Functioning in Children, Adolescents, and Young Adults with Chronic Kidney Disease. **Journal Of Developmental & Behavioral Pediatrics**, [s.l.], v. 36, n. 9, p.734-742, 2015. Ovid Technologies (Wolters Kluwer

Health). <http://dx.doi.org/10.1097/dbp.0000000000000221>.

JHA, V. et al.. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. **Lancet**. 2013 Jul 20;382(9888):260-72. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60687-X.

KDIGO Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease; *Kidney inter., Suppl. 3*: 1–150, 2012. DOI:10.1038/kisup.2012.64.

KELLY, M.M. Children and adolescents with chronic kidney disease: a population at risk for more than just kidney disease. **Nephrol Nurs J**. 2016; 43 (1): 67-70.

KILIŚ-PSTRUSIŃSKA K. et al. Anxiety in children and adolescents with chronic kidney disease--multicenter national study results. **Kidney Blood Press Res**. 2013;37(6):579-87. doi: 10.1159/000355738.

KIMMEL, P.L. Depression in patients with chronic renal disease: what we know and what we need to know. **J Psychosom Res**. 2002 Oct;53(4):951-6.

KOGON, A. J. et al. Depression and its associated factors in pediatric chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**, [s.l.], v. 28, n. 9, p.1855-1861, 2013. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-013-2497-5>.

KOGON, A. J. et al. Depressive Symptoms in Children with Chronic Kidney Disease. **The Journal Of Pediatrics** [s.l.], v. 168, p.164-170, 2016. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2015.09.040>.

KOVACS, M. Children's Depression Inventory (CDI and CDI 2). **The Encyclopedia Of Clinical Psychology**, [s.l.], p.1-5, 23 jan. 2015. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp419>.

KRIKORIAN, R.; BARTOK, J.; GAY, N. Tower of London rocedure: A standard method and developmental data. **Journal oj Clinical na Experimental Neuropsychology**, 16, 840-850, 1994.

LEVEY, AS; CORESH, J.Chronic kidney disease. **Lancet**. 14;379(9811):165-80, 2012 Jan. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60178-5.

MALLOY-DINIZ, LF et al. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psych* 29: 324-329, 2007 doi: 10.1590/S1516-44462006005000053.

MATA, F. G. et al. Avaliação neuropsicológica do processo de tomada de decisões em crianças e adolescentes: uma revisão integrativa da literatura. **Rev. Psiquiatr. Clín.**, [s.l.], v. 38, n. 3, p.106-115, 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-60832011000300005>.

MATTA, S.M. et al. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [s.l.], v. 36, n. 2, p.241-245, 2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140035>.

MCQUILLAN, R.; JASSAL, S. V. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol*, [s.l.], v. 6, n. 8, p.471-479, 22 jun. 2010. **Nature Publishing Group**. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneph.2010.83>.

MELLO, C. B. de et al . Versão abreviada do WISC-III: correlação entre QI estimado e QI total em crianças brasileiras. **Psic.: Teor. e Pesq.**, Brasília , v. 27, n. 2, June 2011 .

MENDLEY, S.R. et al. Duration of chronic kidney disease reduces attention and executive function in pediatric patients. *Kidney International*, [s.l.], v. 87, n. 4, p.800-806, abr. 2015. **Elsevier BV**. <http://dx.doi.org/10.1038/ki.2014.323>.

MOREIRA, J.M. et al. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. **Pediatr Nephrol**, [s.l.], v. 30, n. 12, p.2153-2162, 27 jul. 2015. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-015-3159-6>.

MOREIRA, J. M. et al. Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 36, n. 3, p.396-400, 2014. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140056>.

MOREIRA, JM. **Fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes com doença renal crônica: associação com sintomas depressivos e ansiosos, resiliência e qualidade de vida**. 2015. 199 f. Tese (Doutorado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte. 2015.

NOGUEIRA, P. C. K. et al. Prevalência estimada da doença renal crônica terminal em crianças no Estado de São Paulo. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [s.l.], v. 57, n. 4, p.443-449, jul. 2011. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1590/s0104-42302011000400020>.

PENKOWER, L. Psychological Distress and Adherence to the Medical Regimen Among Adolescent Renal Transplant Recipients. **Am J Transplant**. 3 (11): 1418-25, 2003.

QUIRINO, I.G. et al. A predictive model of chronic kidney disease in patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract. **Pediatr Nephrol**, [s.l.], v. 29, n. 12, p.2357-2364, 19 jun. 2014. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-2870-z>.

REGARD, M. **Cognitive rigidity and flexibility: a neuropsychological study**. Dissertation, University of Victoria, 1981.

RIBEIRO, S.C. S. **Desempenho de crianças com e sem diagnóstico de transtorno de déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) em uma bateria neuropsicológica computadorizada**. Belo Horizonte, 2013, 176f. Dissertação (Mestrado em Neurociências) – Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, 2013.

RICARDO, A. C. et al. Depressive symptoms and chronic kidney disease: results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 2005–2006. **Int Urol Nephrol**, [s.l.], v. 42, n. 4, p.1063-1068, 15 out. 2010. Springer Science + Business Media.

<http://dx.doi.org/10.1007/s11255-010-9833-5>.

RIYUZO, M.C et al. Insuficiência renal crônica na criança: aspectos clínicos, achados laboratoriais e evolução. **J Bras Nefrol.** 25:200-8, 2003.

ROBINSON, L. Comparison of two short forms of the Wisconsin Card Sorting Test. **Archives Of Clinical Neuropsychology**, [s.l.], v. 6, n. 1-2, p.27-33, 1991. Oxford University Press (OUP). [http://dx.doi.org/10.1016/0887-6177\(91\)90019-6](http://dx.doi.org/10.1016/0887-6177(91)90019-6).

RODRIGO, C.; SILVA, A.; LANEROLLE, R. Symptoms of anxiety among patients with chronic kidney disease in Sri Lanka. **Saudi Journal Of Kidney Diseases And Transplantation**, [s.l.], v. 24, n. 6, p.1256-1262, 2013. Medknow. <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.121302>.

SATTLER, J. **Assessment of children: WISC-II and WWPSI-R supplement**. San Diego: Jerome M. Sattler Publisher, 1992.

SCHWARTZ, GJ et al.. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. **Pediatrics**, 1976. 58:259-263.

SELEWSKI, D.T. et al. Gaining the Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) perspective in chronic kidney disease: a Midwest Pediatric Nephrology Consortium study. **Pediatr Nephrol**, [s.l.], v. 29, n. 12, p.2347-2356, 9 jun. 2014. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-014-2858-8>.

SESSO R.C. et al. Relatório do Censo Brasileiro de Diálise Crônica 2012. **J. Bras. Nefrol.**; 36 (1) : 48 – 53, 2014.

SHALLICE T. Specific impairments of planning. **Philosophical Transactions of the Royal Society of London . Series B. Biological Sciences**; 298(1089):199-209, 1982.

SIMÕES E SILVA A.C. et al. Interactions between cytokines, congenital anomalies of kidney and urinary tract and chronic kidney disease. **Clin Dev Immunol.**;597920, 2013. doi: 10.1155/2013/597920.

SMALL, D.M et al. Oxidative stress, anti-oxidant therapies and chronic kidney disease. **Nephrology**, [s.l.], v. 17, n. 4, p.311-321, 17 abr. 2012. Wiley-Blackwell. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1797.2012.01572.x>.

SOARES, C. M. B. et al. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. **Pediatr Nephrol**, [s.l.], v. 23, n. 11, p.2039-2046, 17 jun. 2008. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-008-0868-0>.

SOARES, C.M.B et al. Curso clínico da insuficiência renal crônica em crianças e adolescentes admitidos no programa interdisciplinar do HC-UFMG. **J Bras Nefrol.**;25:117-25, 2003.

SPREEN, O.; STRAUSS, E. **A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms and Commentary (2a ed.)**. New York: Oxford University Press,

1998.

TRENERRY, M.R. et al. **The Stroop Neuropsychological Test**. Odessa.: Psychological Assessment Resources, 1989.

VIANNA, H. R. et al. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. **Jornal Brasileiro de Nefrologia**, [s.l.], v. 33, n. 3, p.351-364, set. 2011. FapUNIFESP (SciELO). <http://dx.doi.org/10.1590/s0101-28002011000300012>.

WARADY, B.A.; CHADHA, V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. **Pediatr Nephrol**, [s.l.], v. 22, n. 12, p.1999-2009, 20 fev. 2007. Springer Science + Business Media. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-006-0410-1>.

WECHSLER, D. **Escala de Inteligência Wechsler para Crianças (3ª ed.): Manual; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira, 1ª ed**; V. L. M. Figueiredo. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2002 (trabalho original publicado em 1991).

WONG, C.J. et al. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. **Am J Kidney Dis.**;60(6):1002-11, 2012 Dec. doi: 10.1053/j.ajkd.2012.07.018.

YILMAZ, D. et al. Evaluation of Nutritional Status in Children during Predialysis, or Treated By Peritoneal Dialysis or Hemodialysis. **J Trop Pediatr**, [s.l.], p.94-98, 13 jan. 2016. Oxford University Press (OUP). <http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmv094>.

APÊNDICES

APÊNDICE A – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Criança e Responsável)

Introdução: Seu (sua) filho(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre alterações de humor, ansiedade, qualidade de vida e desempenho cognitivo em crianças e adolescentes com doença renal crônica. Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e entenda a seguinte explicação sobre os procedimentos da pesquisa. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita

sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obtermos o seu consentimento.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre a doença renal crônica e manifestações psiquiátricas, emocionais ou comportamentais, tais como depressão, ansiedade e alterações de temperamento, além da qualidade de vida, função cognitiva e resiliência dos pacientes.

Resumo: As doenças crônicas, incluindo a falha de funcionamento dos rins e suas consequências podem ocasionar maiores riscos de desenvolvimento de quadros psiquiátricos, como a ansiedade e a depressão. Estas acarretam uma importante piora da qualidade de vida do paciente, além de influenciar negativamente seu tratamento. Por outro lado, a capacidade dos pacientes com doenças de se adaptarem e superarem adversidades também é bem descrita. Mas existem poucos estudos que avaliaram crianças e adolescentes. O reconhecimento dos fatores que possam facilitar o aparecimento de sintomas psiquiátricos podem nos ajudar a identificar mais cedo aqueles pacientes em risco, possibilitando o tratamento adequado, e melhorando a qualidade de vida dessas pessoas.

Procedimentos: Este estudo irá consistir de uma entrevista psiquiátrica, o preenchimento de algumas escalas sobre como seu (sua) filho (a) está se sentindo e a aplicação de testes cognitivos. Além disso, será programada uma coleta de sangue, no mesmo dia da entrevista ou da coleta programada para o tratamento. Este procedimento pode causar dor no local, formação de hematoma, e raramente, infecção, lesão de uma artéria ou nervo. Serão utilizadas medidas de segurança para que os riscos e as complicações decorrentes dessa atividade sejam mínimos. Em caso de qualquer complicação, você poderá entrar em contato com as pesquisadoras Dra. Janaina Matos Moreira, no telefone 9978-6104, e Dra. Sílvia Mendonça da Matta, no telefone 9978-6551.

Crítérios de inclusão: Não estar impossibilitado de se comunicar; não ter tido doenças graves do cérebro, não ter infecções de urina de repetição, ou presença de outras doenças do coração, pulmão, fígado ou infecção pelo vírus HIV.

Benefícios: As informações obtidas nesta pesquisa contribuirão para a melhor compreensão da presença de alterações psiquiátricas em pacientes com doenças renais, sua

qualidade de vida e capacidade de lidar com as adversidades. Caso seja identificada alguma alteração clinicamente relevante, com o seu consentimento, o médico assistente poderá ser informado para que tome as medidas apropriadas.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos em segredo até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá parar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Emergência / contato com a Comissão de Ética: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou seu filho apresentar qualquer problema médico, contate a Dra. Janaina Matos Moreira no telefone (31) 9978-6104 ou a Comissão de Ética no telefone 3499-4592, no endereço: Av. Antônio Carlos, Universidade Federal de Minas Gerais, Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º. andar, sala 2005, Pampulha, Belo Horizonte-MG.

Consentimento: Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando que quero participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, _____ de _____ de _____.

Assinatura do responsável_____

Assinatura do pesquisador_____

**APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Para os adolescentes de 12 a 17 anos)**

Introdução: Você está sendo convidado a participar de uma pesquisa sobre alterações de humor, ansiedade, qualidade de vida e desempenho cognitivo em crianças e adolescentes com doença renal crônica. Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e entenda a seguinte explicação sobre os procedimentos da pesquisa. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo, e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obtermos o seu consentimento.

Objetivo: O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre a doença renal crônica e

manifestações psiquiátricas, emocionais ou comportamentais, tais como depressão, ansiedade e alterações de temperamento, além da qualidade de vida, função cognitiva e resiliência dos pacientes.

Resumo: As doenças crônicas, incluindo a falha de funcionamento dos rins e suas consequências podem ocasionar maiores riscos de desenvolvimento de quadros psiquiátricos, como a ansiedade e a depressão. Estas acarretam uma importante piora da qualidade de vida do paciente, além de influenciar negativamente seu tratamento. Por outro lado, a capacidade dos pacientes com doenças de se adaptarem e superarem adversidades também é bem descrita. Mas existem poucos estudos que avaliaram crianças e adolescentes. O reconhecimento dos fatores que possam facilitar o aparecimento de sintomas psiquiátricos podem nos ajudar a identificar mais cedo aqueles pacientes em risco, possibilitando o tratamento adequado, e melhorando a qualidade de vida dessas pessoas.

Procedimentos: Este estudo irá consistir de uma entrevista, do preenchimento de algumas escalas sobre como você está se sentido e da aplicação de testes cognitivos. Além disso, será programada uma coleta de sangue, no mesmo dia da entrevista ou da coleta programada para o tratamento. Este procedimento pode causar dor no local, formação de hematoma, e raramente, infecção, lesão de uma artéria ou nervo. Serão utilizadas medidas de segurança para que os riscos e as complicações decorrentes dessa atividade sejam mínimos. Em caso de qualquer complicação, você poderá entrar em contato com as pesquisadoras Dra. Janaina Matos Moreira, no telefone 9978-6104, e Dra. Sílvia Mendonça da Matta, no telefone 9978-6551.

Critérios de inclusão: Não estar impossibilitado de se comunicar; não ter tido doenças graves do cérebro, não ter infecções de urina de repetição, ou presença de outras doenças do coração, pulmão, fígado ou infecção pelo vírus HIV.

Benefícios: As informações obtidas nesta pesquisa contribuirão para a melhor compreensão da presença de alterações psiquiátricas em pacientes com doenças renais, sua qualidade de vida e capacidade de lidar com as adversidades. Caso seja identificada alguma alteração clinicamente relevante, com o seu consentimento, o médico assistente poderá ser informado para que tome as medidas apropriadas.

Confidencialidade: Os registros de sua participação neste estudo serão mantidos em segredo até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais que o identificam pelo nome. Qualquer publicação dos dados não o identificará. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer seus registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.

Desligamento: A sua participação neste estudo é voluntária e sua recusa em participar ou seu desligamento do estudo não envolverá penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito. Você poderá parar sua participação a qualquer momento sem afetar seu acompanhamento médico em andamento.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação no estudo.

Emergência / contato com a Comissão de Ética: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida ou apresentar qualquer problema médico, contate a Dra. Janaina Matos Moreira no telefone 9978-6104 ou a Comissão de Ética no telefone 3499-4592, no endereço: Av. Antônio Carlos, Universidade Federal de Minas Gerais, Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º. andar, sala 2005, Pampulha, Belo Horizonte-MG.

Consentimento: Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando que quero participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ de _____.

Assinatura do participante _____

Assinatura do pesquisador _____

APÊNDICE C – Convite aos pais (grupo comparativo)

Prezados pais ou responsáveis,

Seu(sua) filho(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa em que suas habilidades intelectuais (memória, atenção e raciocínio, por exemplo) e sociais (cooperação, amabilidade e autocontrole, por exemplo) serão avaliadas. Caso aceitem nosso convite, o(a) aluno(a) se ausentará por pouco tempo da sala de aula para passar por nossa avaliação. A direção da escola e os professores estarão cientes da participação do (a) aluno(a). Somente a equipe responsável pela pesquisa terá acesso aos dados do estudo, mas vocês poderão obtê-los na escola quando nossas atividades forem concluídas. Caso tenham interesse em participar, solicitamos que assinem este convite e que seu(sua) filho(a) o leve de volta para a escola. Feito isso, enviaremos alguns questionários a serem preenchidos por vocês, os quais serão

necessários para que façamos o relatório referente ao desempenho de seu (sua) filho(a) na avaliação.

Desde já, agradecemos por sua colaboração.

Atenciosamente,

Sílvia Mendonça da Matta

Psiquiatra (CRM 46910)

Daniel Foschetti Gontijo

Psicólogo (CRP 0431961)

Eu, _____, concordo que meu (minha) filho(a), _____, participe da pesquisa, e me disponho a receber e preencher os questionários relativos ao seu comportamento e habilidades.

Assinatura do(s) pai(s) ou responsável(is)

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Grupo Comparativo)

Universidade Federal de Minas Gerais

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-graduação em Neurociências

Av. Antônio Carlos, 6627, Pampulha, Instituto de Ciências Biológicas (ICB),

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (Grupo Comparativo)

Introdução: Seu filho está sendo convidado a participar da pesquisa chamada: “Desempenho cognitivo, depressão e ansiedade em crianças e adolescentes portadores de

doença renal crônica”. Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que você leia e entenda a seguinte explicação sobre os procedimentos da pesquisa. Esta declaração descreve o objetivo, procedimentos, benefícios e riscos do estudo e o seu direito de sair do estudo a qualquer momento. Nenhuma garantia ou promessa pode ser feita sobre o resultado do estudo. Estas informações estão sendo dadas para esclarecer quaisquer dúvidas sobre a pesquisa proposta, antes de obtermos o seu consentimento.

Objetivo: Avaliar desempenho cognitivo e sintomas depressivos e ansiosos em crianças e adolescentes com doença renal crônica não dialítica, comparando-os com indivíduos sem doença renal.

Resumo: Recomenda-se a avaliação psiquiátrica de crianças e adolescentes com doença renal crônica porque a ocorrência de sintomas psicológicos, cognitivos e comportamentais nesses pacientes são muito frequentes, podendo chegar a 52,6%. O termo “cognição” abrange aspectos da função cerebral referentes a vários domínios como atenção, linguagem, memória, aprendizagem, raciocínio, tomada de decisões e resolução de problemas. Prejuízo cognitivo pode ser entendido como um declínio das funções basais do paciente, o que pode ser grave o suficiente para interferir nas atividades habituais do indivíduo. A identificação dos déficits cognitivos pode ter um impacto positivo na evolução do paciente, principalmente se esses forem secundários a condições potencialmente tratáveis.

Hipótese: Crianças e adolescentes com doenças renais crônicas apresentam pior desempenho cognitivo e mais sintomas de ansiedade e depressão do que indivíduos saudáveis da mesma idade.

Procedimentos: Este estudo consistirá do preenchimento de algumas escalas sobre sintomas ansiosos e depressivos e da aplicação de testes cognitivos. Em caso de qualquer dúvida, você poderá entrar em contato com a Dra. Sílvia Mendonça da Matta, no telefone 9978-6551.

Benefícios: As informações obtidas com esta pesquisa contribuirão para a melhor compreensão da presença de alterações cognitivas em pacientes com doenças renais. Caso seja identificada alguma alteração no seu filho, com o seu consentimento, o médico assistente tomará as medidas apropriadas.

Confidencialidade: Os registros da participação neste estudo serão mantidos em segredo até onde é permitido por lei e todas as informações estarão restritas à equipe responsável pelo projeto. No entanto, o pesquisador e sob certas circunstâncias, o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG, poderão verificar e ter acesso aos dados confidenciais. Qualquer publicação dos dados não terá identificação do seu filho. Ao assinar este formulário de consentimento, você autoriza o pesquisador a fornecer os registros médicos para o Comitê de Ética em Pesquisa/UFMG.

Desligamento: A participação neste estudo é voluntária e a recusa em participar ou o desligamento do estudo não envolverão penalidades ou perda de benefícios aos quais você tem direito.

Compensação: Você não receberá qualquer compensação financeira pela participação no estudo.

Emergência / contato com a Comissão de Ética: Durante o estudo, se você tiver qualquer dúvida contacte a Comissão de Ética no telefone 3499-4592, no endereço: Av. Antônio Carlos, Universidade Federal de Minas Gerais, Unidade Administrativa II (prédio da Fundep), 2º. andar, sala 2005, Pampulha, Belo Horizonte-MG.

Consentimento: Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este formulário está sendo assinado voluntariamente por mim, indicando que quero participar do estudo, até que eu decida o contrário.

Belo Horizonte, ____ de _____ de ____.

Assinatura do participante _____

Assinatura do pesquisador _____

APÊNDICE E - MATTA, SM.; MOREIRA, JM.; KUMMER, AM.; BARBOSA, IG.; TEIXEIRA, AL.; SILVA, ACS. Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, [s.l.], v. 36, n. 2, p.241-245, 2014. GN1 Genesis Network. <http://dx.doi.org/10.5935/0101-2800.20140035>.

Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update

Authors

Sílvia Mendonça da Matta¹
Janaina Matos Moreira¹
Arthur Melo e Kummer¹
Izabela Guimarães
Barbosa¹
Antônio Lúcio Teixeira¹
Ana Cristina Simões e Silva¹

¹ Interdisciplinary Medical
Research Laboratory,
School of Medicine, Federal
University of Minas Gerais
(UFMG).

Submitted on: 07/15/2013.
Approved on: 10/24/2013.

Correspondence to:
Ana Cristina Simões e Silva,
School of Medicine - UFMG,
Av. Alfredo Balena, nº 190,
2º andar, sala 281, Centro,
Belo Horizonte, MG, Brazil.
CEP: 30130-100.
E-mail: acsilva@hotmail.com
Tel: (31) 3409-8073.

DOI: 10.5935/0101-2800.20140035

ABSTRACT

Impairment of cognitive functions occurs frequently in chronic kidney disease (CKD). The conditions most associated with this decline are depression, *delirium*, mild cognitive impairment and dementia. The mechanisms involved have not been established yet, but some factors, as neuronal damage by uremic toxins, cerebrovascular ischemic lesions, oxidative stress, chronic inflammation, anemia, hyperhomocysteinemia, the endothelial dysfunction may play a critical role. The neuropsychological performance improves with the initiation of dialysis, although some cognitive dysfunctions remain even after treatment, especially in the areas of attention, cognitive flexibility, memory and learning. Kidney transplantation may improve and even reverse some cognitive deficits detected in the dialysis period, despite some compromise in verbal memory and executive functions remain after transplantation. The diagnosis of cognitive decline in patients with CKD may have an important impact on the management and prognosis. This paper presents an update on the decline of cognitive function in patients with CKD.

Keywords: cognition disorders; dialysis; kidney failure, chronic; kidney transplantation.

INTRODUCTION

The term "cognition" covers aspects of brain function related to various domains such as attention, language, memory, learning, reasoning, decision making, and problem solving. Cognitive impairment can be understood as a decline in patient baseline functions possibly at a level severe enough to interfere with

the performance of activities of daily living by the individual. Cognitive involvement and dementia are commonly seen in patients with chronic kidney disease (CKD), particularly in subjects with advanced stage disease, but are poorly recognized by nephrologists.¹ However, individuals with disease in any stage are susceptible to cognitive disorders² associated with increased risk of death, lower levels of compliance to proposed treatment, higher incidence of cerebrovascular disease, and prolonged hospitalization.^{1,3,4}

The identification of cognitive deficits may produce positive impacts on patient outcome, particularly when the impairment is secondary to potentially treatable conditions such as depression and delirium.¹ The prevalence of depression symptoms in patients with end-stage renal disease (ESRD) ranges between 20% and 25%,⁵ ranking them second only to hypertension in the roster of comorbidities observed in patients with ESRD.^{5,6}

Delirium is a syndrome characterized by rapid onset of alternating consciousness and cognitive function alterations caused by the physiologic dysfunctions introduced by a medical condition.⁷ Psychomotor and sleep architecture disorders are commonly seen in patients suffering from delirium.³ The predisposing factors for delirium in patients with CKD include sensory loss, cerebrovascular disease, subclinical metabolic disorders, and polypharmacy. Hospitalization and alterations in the metabolism of certain

ALTERAÇÕES COGNITIVAS NA DOENÇA RENAL CRÔNICA: UMA ATUALIZAÇÃO

Sílvia Mendonça da Matta (Programa de Pós-graduação em Neurociências do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG. Av. Antônio Carlos, 6627. ICB- Bloco M1 - Sala 100. Pampulha, Belo Horizonte – MG).

Janaina Matos Moreira (Programa de Pós-graduação em Neurociências do Instituto de

Ciências Biológicas da UFMG. Av. Antônio Carlos, 6627. ICB- Bloco M1 - Sala 100. Pampulha, Belo Horizonte – MG).

Arthur Melo e Kummer (Departamento de Saúde Mental da Faculdade de Medicina da UFMG, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Avenida Alfredo Balena. Sala 281).

Izabela Guimarães Barbosa (Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG)

Antônio Lúcio Teixeira (Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG).

Ana Cristina Simões e Silva (Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da UFMG, Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica da Faculdade de Medicina da UFMG)

Autor para correspondência:

Ana Cristina Simões e Silva, MD, PhD

Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica – Faculdade de Medicina - UFMG
Avenida Alfredo Balena, 190, 2º andar, sala 281, Belo Horizonte, MG, CEP 30130-100
E-mail: acssilva@hotmail.com Telefone: 31-34098073

Resumo

Prejuízos das funções cognitivas ocorrem com frequência em portadores de doença renal crônica (DRC), mas são pouco reconhecidos. As condições mais associadas a esses prejuízos são depressão, *delirium*, comprometimento cognitivo leve e demência. Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não estão estabelecidos, mas alguns fatores parecem ter papel fundamental, como o dano neuronal diretamente induzido pelas toxinas urêmicas, a presença de lesões cerebrovasculares isquêmicas, o estresse oxidativo, a inflamação crônica, a anemia, a hiper-homocisteinemia e a disfunção endotelial. O desempenho neuropsicológico tende a melhorar com o início da hemodiálise, apesar de algumas disfunções cognitivas permanecerem alteradas mesmo após a instituição do tratamento, principalmente nos domínios de atenção, flexibilidade cognitiva, memória e aprendizagem. O transplante renal, por sua vez, parece melhorar e, inclusive, reverter alguns déficits cognitivos detectados no período de diálise, apesar de alguns prejuízos na memória verbal e nas funções executivas permanecerem após o transplante. O diagnóstico do declínio cognitivo nos pacientes renais crônicos pode ter impacto no manejo e no prognóstico da doença. O presente artigo apresenta uma atualização a respeito do declínio das funções cognitivas presente nos pacientes portadores de DRC.

Palavras-chave: função cognitiva, doença renal crônica, diálise, transplante renal

Abstract

Impairment of cognitive functions occurs frequently in patients with chronic kidney disease (CKD), but is little recognized. The conditions most associated with this decline are depression, delirium, mild cognitive impairment and dementia. The mechanisms involved in this process have not been established yet, but some factors appear to play a critical role, as the neuronal damage directly induced by uremic toxins, the presence of cerebrovascular ischemic lesions, the oxidative stress, the chronic inflammation, the anemia, the hyperhomocysteinemia, and the endothelial dysfunction. The neuropsychological performance tends to improve with the initiation of hemodialysis, although some cognitive dysfunctions remain even after treatment, especially in the areas of attention, cognitive flexibility, memory and learning. Kidney transplantation, in turn, appears to improve and even reverse some cognitive deficits detected in the dialysis period, despite some compromise in verbal memory and executive functions remain after transplantation. The diagnosis of cognitive decline in patients with CKD may have an important impact on the management and prognosis of the disease. This paper presents an update on the decline of cognitive function in patients with CKD.

Keywords: cognitive function, chronic kidney disease, dialysis, kidney transplantation

Introdução

O termo “cognição” abrange aspectos da função cerebral referentes a vários domínios como atenção, linguagem, memória, aprendizagem, raciocínio, tomada de decisões e resolução de problemas. Prejuízo cognitivo pode ser entendido como um declínio das funções basais do paciente, o que pode ser grave o suficiente para interferir nas atividades habituais do indivíduo. Comprometimento cognitivo e demência ocorrem comumente em portadores de doença renal crônica (DRC), principalmente em fase avançada, mas são pouco reconhecidos pelos nefrologistas¹. Indivíduos em qualquer fase da doença, no entanto, são suscetíveis à disfunção cognitiva², associada a maior risco de morte, pior aderência aos tratamentos

propostos, maior progressão da doença cerebrovascular e hospitalizações mais prolongadas^{1,3,4}.

A identificação dos déficits cognitivos pode ter um impacto positivo na evolução do paciente, principalmente se esses forem secundários a condições potencialmente tratáveis, como depressão e *delirium*¹. Os sintomas depressivos em pacientes com doença renal crônica em fase terminal têm prevalência maior que 20 a 25%⁵, sendo, inclusive, a segunda comorbidade mais frequente em indivíduos com doença renal em fase terminal, atrás apenas da hipertensão arterial^{5,6}.

O *delirium*, por sua vez, é uma síndrome caracterizada por alteração da consciência e de funções cognitivas, com início rápido e curso flutuante, causada por disfunções fisiológicas de uma doença médica geral⁷. São comuns nesse quadro alterações psicomotoras e distúrbios da arquitetura do sono³. Os fatores predisponentes para o *delirium* em pacientes com DRC incluem perda sensorial, doença cerebrovascular, distúrbios metabólicos subclínicos e polifarmácia. As internações hospitalares também favorecem o *delirium*, assim como as alterações do metabolismo de certas medicações (como analgésicos opioides, psicofármacos, antibióticos e antivirais) e seus metabólitos tóxicos^{3,8}.

Além dessas condições com maior potencial de reversibilidade, o comprometimento cognitivo leve e a demência também se associam ao declínio das funções mentais. A DRC está fortemente associada à incidência de demência, principalmente do tipo vascular^{9,10}, e, em comparação com a população geral, a prevalência de comprometimento cognitivo é maior em indivíduos com falência renal, em especial os dialíticos¹¹. O comprometimento cognitivo leve é qualitativamente similar à síndrome demencial, mas não acarreta tanto impacto nas atividades cotidianas do indivíduo quanto a demência.

O quadro demencial parece complicar o manejo de pacientes com doença renal em fase terminal e piorar seu prognóstico¹. Na demência, os pacientes apresentam déficits em pelo menos duas áreas do funcionamento cognitivo, como memória, função executiva, atenção, habilidade visuoespacial, velocidade de processamento ou linguagem. Observa-se um declínio a partir de um nível anterior de funcionamento, com comprometimento nas diferentes esferas da vida do indivíduo, como ocupação e relações interpessoais⁷. No estudo de Murray e colaboradores¹² (2006), que avaliou o desempenho neuropsicológico em testes de memória, linguagem e função executiva, mais de um terço dos 338 pacientes em hemodiálise foram classificados com uma estimativa de aumento de três vezes na prevalência de demência em comparação com a população geral.

A demência, porém, não se restringe aos casos de doença renal avançada. Em uma população de portadores de insuficiência renal moderada sem demência no início do estudo houve também maior incidência de demência vascular ao longo de 6 anos de seguimento¹⁰, associada a maiores níveis de creatinina sérica.

Nesse contexto, este artigo tem como objetivo fazer uma atualização sobre as alterações cognitivas mais frequentes na DRC no sentido de ressaltar a importância do tema para o nefrologista.

Quais os mecanismos envolvidos na disfunção cognitiva em pacientes com DRC?

A maioria dos estudos sugere que, quanto maior a gravidade da doença renal crônica, maior a progressão do declínio cognitivo¹³. No estudo feito por Feng e colaboradores (2012)¹⁴, por exemplo, a queda da taxa de filtração glomerular estimada e a presença de DRC em pacientes com mais de 55 anos foram associadas a maior declínio funcional e cognitivo global em quatro anos de seguimento.

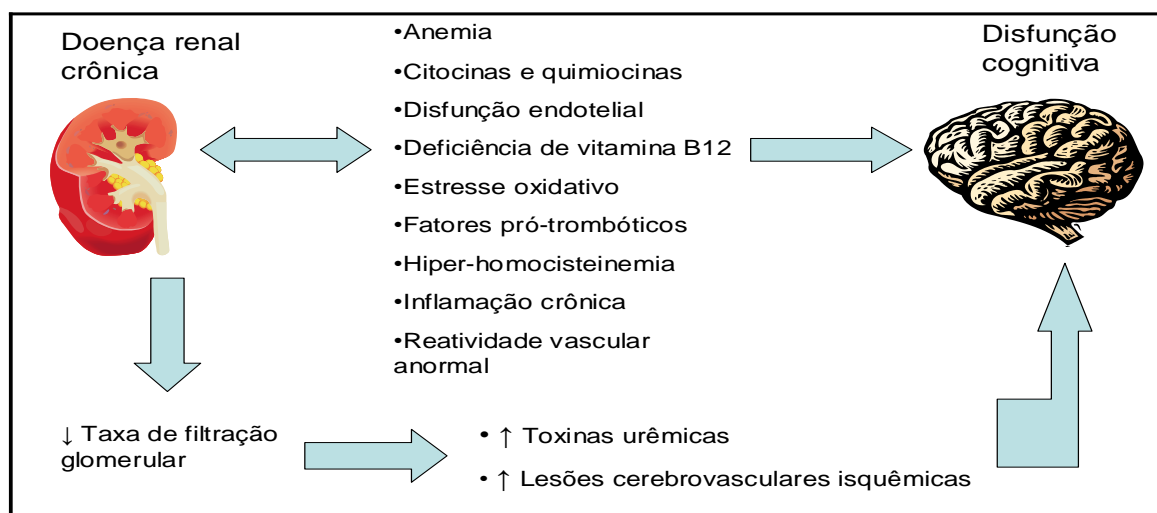
Na pesquisa conduzida por Helmer e colaboradores (2011)⁸, uma coorte incluindo 7.839 pacientes com mais de 65 anos, não foi demonstrado aumento do risco de comprometimento cognitivo ou demência associado à baixa taxa de filtração glomerular estimada. O declínio

mais rápido dessa taxa, entretanto, associou-se a prejuízo cognitivo global e maior incidência de demência vascular em sete anos de seguimento. De toda a forma, outros estudos recentes comparando pacientes renais crônicos com pacientes sem doença renal confirmam maior risco de prejuízo nas funções cerebrais em todas as fases da DRC^{2,15,16}.

Os mecanismos envolvidos nesse processo ainda não foram completamente elucidados, mas pesquisas sugerem que, além das lesões neuronais induzidas pelas toxinas urêmicas, o risco de comprometimento cognitivo e demência nesses pacientes se deve à alta prevalência de lesões cerebrovasculares isquêmicas, sintomáticas ou não². Esse mecanismo vascular pode explicar a associação entre os fatores de risco que afetam tanto o cérebro quanto os rins e sua potencial exacerbação na doença renal⁸.

Além disso, estresse oxidativo^{17,18}, processos imuno-inflamatórios¹⁸, anemia^{19,20}, hiper-homocisteinemia²¹ e deficiência de vitamina B12²¹ podem estar envolvidos com esse declínio do desempenho neurocognitivo. Pacientes renais crônicos e em hemodiálise apresentam mais fatores pró-trombóticos^{22,23}, disfunção endotelial^{18,22,23,24}, reatividade vascular anormal²⁴, aterosclerose²⁵ e eventos cardiovasculares²⁵. Os transplantados renais, por sua vez, apresentam elevação de quimiocinas e citocinas, principalmente urinárias, que podem, inclusive, sinalizar o prognóstico do enxerto²⁶. Um esquema dos mecanismos fisiopatológicos relacionados à disfunção cognitiva em doentes renais crônicos é apresentado na figura 1.

Figural: Mecanismos envolvidos na disfunção cognitiva nos portadores de doença renal crônica (DRC).



Diálise e cognição

A prevalência de disfunção cognitiva é alta em indivíduos com DRC em tratamento dialítico, apesar dessa condição ser pouco diagnosticada¹⁶. Em estudo recente, pacientes em diálise, em comparação com a população geral, apresentaram pior desempenho nas tarefas que avaliaram função executiva, o que esteve associado a doença vascular e fatores de risco vasculares²⁷. Ressalta-se que resultados normais no Mini Exame do Estado Mental, o principal teste de rastreio cognitivo na prática clínica²⁸, não excluem a possibilidade de ocorrência de déficits cognitivos, visto que indivíduos com altas pontuações no teste podem apresentar baixo desempenho cognitivo em baterias mais extensas de avaliação neuropsicológica²⁷.

Nessa avaliação, indivíduos em hemodiálise apresentam pior desempenho nos testes que

avaliam raciocínio lógico, aprendizagem verbal, habilidade motora, fluência verbal e memória visuo-espacial²⁹. Além disso, idosos em hemodiálise parecem ter um risco de demência multi-infarto cerca de 7 vezes maior que a população geral, o que pode estar associado à maior prevalência de comorbidades como *diabetes mellitus*, aterosclerose e hipertensão arterial nessa população³⁰.

De forma semelhante aos pacientes em hemodiálise, grande parte dos pacientes em diálise peritoneal também apresenta queda da função cognitiva em grau moderado a grave, principalmente nos domínios referentes a função executiva, tomada de decisões e capacidade de abstração. Esse declínio pode ser suficiente para interferir na auto-administração da diálise e na aderência a regimes de medicação complexos³¹. Pacientes em hemodiálise bem dialisados, em bom estado nutricional e estáveis clinicamente não parecem apresentar diferenças nas funções cognitivas quando comparados com pacientes em diálise peritoneal nas mesmas condições^{16,32}.

Os processos de diálise contribuem diretamente para o declínio cognitivo pela indução de isquemia cerebral. A redução aguda do volume intravascular e as trocas de fluidos que ocorrem durante as sessões podem ocasionar edema e reduzir a perfusão cerebral¹⁶. Destaca-se que pacientes com injúria renal aguda são mais suscetíveis à hipoperfusão cerebral durante hemodiálise intermitente do que aqueles com DRC em fase terminal³³.

O desempenho neuropsicológico tende a melhorar após a instituição da hemodiálise, sendo que os pacientes dialíticos apresentam menor déficit cognitivo quando comparados àqueles com uremia e os não tratados. Há melhora da memória de curto prazo após o início de sessões de hemodiálise de manutenção³⁴, apesar da eventual persistência de outras disfunções cognitivas nos domínios de atenção, flexibilidade cognitiva, memória e aprendizagem³⁴.

Função cognitiva e transplante renal

Estudos demonstram melhora da memória após o transplante renal e possível reversibilidade de alguns déficits neuropsicológicos detectados no período de diálise, principalmente de memória³⁵. Apesar do antigo estudo de Fennel et al.³⁶ (1984) sugerir que a melhora no desempenho nos parâmetros cognitivos não se mantenha em crianças e adolescentes, os benefícios não parecem ser transitórios nem restritos às fases iniciais do período pós transplante, podendo se manter por pelo menos um ano após o transplante renal^{37,38}.

Essa melhora cognitiva pode ser observada nos testes de inteligência após o transplante renal, tanto em adultos quanto em crianças^{35,39}. Mesmo assim, os pacientes após o transplante podem permanecer com déficits em memória verbal e funções executivas⁴⁰. Isso pode ser explicado porque, apesar do transplante renal habitualmente melhorar os fatores metabólicos associados à DRC, comorbidades clínicas persistem e podem acarretar declínio cognitivo⁴⁰. Apesar das evidências de que o transplante renal e a diálise possam influenciar positivamente o desempenho cognitivo nos pacientes renais crônicos, não existem dados na literatura que suportem a indicação de início de diálise com base exclusivamente nos déficits cognitivos. É possível que os pacientes com doença renal crônica se beneficiem de tratamentos focalizados no desempenho cognitivo, como a reabilitação cognitiva, mas não há estudos específicos nessa área. Da mesma forma, são escassas as pesquisas sobre eficácia e segurança da farmacoterapia para demência e comprometimento cognitivo leve no contexto da doença renal e seu manejo, portanto, deve ser individualizado.

Considerações finais

Depressão, *delirium* e demência são condições frequentes em qualquer fase da DRC e, de uma forma geral, complicam a evolução do quadro, conduzindo a um prognóstico mais reservado¹². A DRC parece, inclusive, configurar um fator de risco para o declínio cognitivo e a demência e quanto maior a gravidade da doença renal, maior o prejuízo das funções

neurocognitivas⁹.

Apesar das evidências de que o início da hemodiálise melhora as habilidades cognitivas em pacientes com DRC⁴, grande parte dos pacientes em hemodiálise apresenta prejuízo cognitivo moderado a grave, ainda que pouco diagnosticado. Não parece haver diferença entre as disfunções cognitivas encontradas em pacientes com DRC tratados com hemodiálise ou com diálise peritoneal¹⁶.

A identificação dos pacientes com alterações cognitivas é importante para melhorar a qualidade de vida e reduzir a morbidade associada a essa condição. O momento ideal para a avaliação da função cognitiva e os instrumentos a serem utilizados para o rastreio diagnóstico dependem da situação clínica do paciente¹. É interessante que o tempo de avaliação seja breve, como no Mini Exame do Estado Mental²⁸, o mais conhecido e estudado exame de rastreio para quadros demenciais. Entretanto, avaliações neuropsicológicas, que exigem maior tempo de aplicação, podem ser necessárias para investigar os diferentes domínios cognitivos de forma mais minuciosa.

As razões que levam ao declínio cognitivo em pacientes renais crônicos não estão claras, mas há evidências de alguns fatores envolvidos, como processo inflamatório, disfunção endotelial, aterosclerose, estresse oxidativo, anemia, hiper-homocisteinemia e toxinas urêmicas^{18,21,23}.

Pesquisas são necessárias, enfim, para elaborar e avaliar estratégias preventivas para tais fatores em doentes renais crônicos, a fim de postergar ou evitar o déficit cognitivo nesses pacientes.

Referências

Kurella TM, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011 Jan; 79(1):14-22. doi: 10.1038/ki.2010.336.

Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol.* 2013 Feb; 24(3):353-63. doi: 10.1681/ASN.2012050536.

McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Aug; 6(8):471-9. doi: 10.1038/nrneph.2010.83.

Nasser MT, Shawki S, El Shahawy Y, Sany D. Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012; 23(6):1208-14. doi: 10.4103/1319-2442.103561.

Cukor D, Coplan J, Brown C et al. Depression and anxiety in urban hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007 May; 2(3):484-90.

Cukor D, Peterson RA, Cohen SD, Kimmel PL. Depression in end-stage renal disease hemodialysis patients. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2006 Dec; 2(12):678-87.

American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 4th ed. Text. Rev. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

Helmer C, Stengel B, Metzger M et al. Chronic kidney disease, cognitive decline, and incident dementia: the 3C Study. *Neurology.* 2011 77(23):2043-51. doi: 10.1212/WNL.0b013e31823b4765

Cheng KC, Chen YL, Lai SW, Mou CH, Tsai PY, Sung FC. Patients with chronic kidney

disease are at an elevated risk of dementia: A population-based cohort study in Taiwan. *BMC Nephrol.* 2012 Sep 13;129. doi: 10.1186/1471-2369-13-129.

Seliger SL, Gillen DL, Stehman-Breen CO et al. Chronic kidney disease (CKD) and incident dementia - The cardiovascular health cognition study (CHCS). *J Am Soc Nephrol.* 2003;14:198.

Gaxatte C, Daroux M, Bloch J, Puisieux F, Deramecourt V, Boulanger E. Cognitive impairment and chronic kidney disease: which links? *Nephrol Ther.* 2011;7(1):10-7. doi: 10.1016/j.nephro.2010.09.001.

Murray AM, Tupper DE, Knopman DS et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology.* 2006 Jul 25;67(2):216-23.

Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc.* 2004 Nov 52(11):1863-9.

Feng L, Yap KB, Yeoh LY, Ng TP. Kidney function and cognitive and functional decline in elderly adults: findings from the Singapore longitudinal aging study. *J Am Geriatr Soc.* 2012 60(7):1208-14.

Kurella TM, Wadley V, Yaffe K et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: The reasons for geographic and racial differences in stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008 Aug;52(2):227-34. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.05.004.

Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Curković KD. The possible impact of dialysis modality on cognitive function in chronic dialysis patients. *Neth J Med.* 2010 Aug 68(4):153-7

Small DM, Coombes JS, Bennett N, Johnson DW, Gobe GC. Oxidative stress, antioxidant therapies and chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton).* 2012 May 17(4):311-21. doi: 10.1111/j.1440-1797.2012.01572.x

Vianna HR, Soares CM, Tavares MS, Teixeira MM, Silva AC. [Inflammation in chronic kidney disease: the role of cytokines]. *J Bras Nefrol.* 2011 Jul-Sep;33(3):351-64.

Murray AM, Li SL, Collins AJ. Anemia as a risk factor for incident dementia in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2002 13:628

Singh NP, Sahni V, Wadhwa A; et al. Effect of improvement in anemia on electroneurophysiological markers (P300) of cognitive dysfunction in chronic kidney disease. *Hemodial Int.* 2006 Jul;10(3):267-73.

Troen AM, Scott TM, D'Anci KE, et al. Cognitive dysfunction and depression in adult kidney transplant recipients: baseline findings from the FAVORIT Ancillary Cognitive Trial (FACT). *J Ren Nutr.* 2012 Mar;22(2):268-76.e1-3. doi: 10.1053/j.jrn.2011.07.009.

Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streater C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease – a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis.* 2011 Jun;216(2):446-51. doi:

10.1016/j.atherosclerosis.2011.02.017.

Rios DR, Carvalho Md, Lwaleed BA, Simões e Silva AC, Borges KB, Dusse LM. Hemostatic changes in patients with end stage renal disease undergoing hemodialysis. *Clin Chim Acta*. 2010 Feb;411(3-4):135-9. doi: 10.1016/j.cca.2009.11.022.

Hogas SM, Voroneanu L, Serban DN et al. Methods and potential biomarkers for the evaluation of endothelial dysfunction in chronic kidney disease: A critical approach. *J Am Soc Hypertens*. 2010 May-Jun;4(3):116-27. doi: 10.1016/j.jash.2010.03.008.

Lin CY, Lin LY, Kuo HK, Lin JW. Chronic kidney disease, atherosclerosis, and cognitive and physical function in the geriatric group of the National Health and Nutrition Survey 1999-2002. *Atherosclerosis*. 2009 Jan; 202(1):312-9. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2008.04.020.

Pereira AB, Rezende NA, Teixeira Junior AL, Teixeira MM, Simões e Silva, AC. Citocinas e quimiocinas no transplante renal. *J. Bras. Nefrol*. 2009; 31(4):286-296

Sarnak MJ, Tighiouart H, Scott TM, et al. Frequency of and risk factors for poor cognitive performance in hemodialysis patients. *Neurology*. 2013 Jan 29;80(5):471-80. doi: 10.1212/WNL.0b013e31827f0f7f.

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 (3):189-98.

Lux S, Mirzazade S, Kuzmanovic B, et al. Differential activation of memory-relevant brain regions during a dialysis cycle. *Kidney Int*. 2010 Oct;78(8):794-802. doi: 10.1038/ki.2010.253.

Fukunishi I, Kitaoka T, Shirai T, Kino K, Kanematsu E, Sato Y. Psychiatric disorders among patients undergoing hemodialysis therapy. *Nephron*. 2002;91(2):344-7.

Kalirao P, Pederson S, Foley RN, et al. Cognitive impairment in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011 Apr;57(4):612-20. doi: 10.1053/j.ajkd.2010.11.026.

Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Sain M, Dodig-Ćurković K. Is there differences in cognitive and motor functioning between hemodialysis and peritoneal dialysis patients? *Ren Fail*. 2011;33(6):641-9. doi: 10.3109/0886022X.2011.586480.

Regolisti G, Maggiore U, Cademartiri C, et al. Cerebral blood flow decreases during intermittent hemodialysis in patients with acute kidney injury, but not in patients with end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2013 Jan;28(1):79-85. doi: 10.1093/ndt/gfs182.

Pliskin NH, Yurk HM, Ho LT, Umans JG. Neurocognitive function in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1996;49(5):1435-40.

Griva K, Thompson D, Jayasena D, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive functioning pre- to post-kidney transplantation-a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006 Nov;21(11):3275-82.

Fennell RS 3rd, Rasbury WC, Fennell EB, Morris MK. Effects of kidney transplantation on

cognitive performance in a pediatric population. *Pediatrics*. 1984 Aug;74(2):273-8.

Harciarek M, Biedunkiewicz B, Lichodziejewska-Niemierko M, Dębska-Ślizień A, Rutkowski B. Continuous cognitive improvement 1 year following successful kidney transplant. *Kidney Int*. 2011 Jun;79(12):1353-60. doi: 10.1038/ki.2011.40.

Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Dodig-Ćurković K, Šain M. Transplantation improves cognitive and psychomotor functions in adult hemodialysis patients. *Am J Nephrol*. 2011;34(5):399-406. doi: 10.1159/000330849.

Icard P, Hooper SR, Gipson DS, Ferris ME. Cognitive improvement in children with CKD after transplant. *Pediatr Transplant*. 2010 Nov;14(7):887-90. doi: 10.1111/j.1399-3046.2010.01359.x.

Gelb S, Shapiro RJ, Hill A, Thornton WL. Cognitive outcome following kidney transplantation. *Nephrol Dial Transplant*. 2008 Mar;23(3):1032-8.

APÊNDICE F – ARTIGO: Cognitive function, depression and anxiety in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease.

COGNITIVE FUNCTION, DEPRESSION AND ANXIETY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE

Sílvia Mendonça da Matta^{1,2}, Janaina Matos Moreira^{1,2}, Suzan Caroline Such Ribeiro², Jéssica Arantes³, Brunno Freitas da Costa³, Andriago Neves³, Ana Cristina Simões e Silva^{1,3,4*}, Arthur Kummer^{1,2}

¹Interdisciplinary Laboratory of Medical Investigation, Faculty of Medicine, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Brazil.

²Neuroscience Program, Institute of Biological Sciences, UFMG, Brazil

³Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, UFMG, Brazil

⁴Pediatric Nephrology Unit, UFMG, Brazil.

Conflict of interest: none declared

*Corresponding author: Ana Cristina Simões e Silva, MD, PhD

Address for correspondence: Faculdade de Medicina ; Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM). Avenida Alfredo Balena, 190, 2nd floor, room # 281. Bairro Santa Efigênia – Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil. Zip code: 30130-100. Phone: +55-31-34098073. e-mail: acssilva@hotmail.com

Pediatric Nephrology
COGNITIVE FUNCTION, DEPRESSION AND ANXIETY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE
 --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	PNEP-D-16-00382R1	
Full Title:	COGNITIVE FUNCTION, DEPRESSION AND ANXIETY IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PRE-DIALYSIS CHRONIC KIDNEY DISEASE	
Article Type:	Original Article	
Corresponding Author:	Ana Cristina Simões e Silva, MD, PhD Federal University of Minas Gerais Belo Horizonte, Minas Gerais Brazil	
Corresponding Author Secondary Information:		
Corresponding Author's Institution:	Federal University of Minas Gerais	
Corresponding Author's Secondary Institution:		
First Author:	Sílvia M Matta	
First Author Secondary Information:		
Order of Authors:	Sílvia M Matta Janaina M Moreira, MD, PhD Suzan Caroline S Ribeiro Jessica Arantes Bruno F Costa Andrigo Neves Ana Cristina Simões e Silva, MD, PhD Arthur Kummer, MD, PhD	
Order of Authors Secondary Information:		
Funding Information:	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (470472/2014-6)	Prof. Ana Cristina Simões e Silva
	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (460334/2014-0)	Prof. Ana Cristina Simões e Silva
	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (CDS - PPM-00555-15)	Prof. Ana Cristina Simões e Silva

Abstract

Background: Few studies have investigated cognitive impairment and psychiatric morbidity in pediatric population, mostly considering patients with chronic diseases. Therefore, the aim of this study was to investigate the presence of cognitive impairment and symptoms of depression and anxiety in children and adolescents with chronic kidney disease (CKD).

Methods: Twenty-six pre-dialysis CKD patients, between 8 and 17 years, from the outpatient clinic of the Pediatric Nephrology Unit and 52 healthy volunteers, sex- and age-matched, recruited from public schools of Belo Horizonte were included. Cognitive assessment evaluated the intelligence quotient (IQ), attention, memory, executive functions, cognitive flexibility, inhibitory control and planning. Symptoms of depression and anxiety were also evaluated.

Results: CKD patients and controls differed significantly in IQ values (85.9 ± 16.8 versus 106.9 ± 14.5 , $p < 0.01$). The total number of attempts in the Tower of London task was significantly higher in CKD patients ($p < 0.001$) and the patients were significantly slower in the Stroop test ($p < 0.01$), as well in the Trail Making Test ($p < 0.05$). The stage of CKD did not influence performance in cognitive assessment. CKD patients had higher scores on STAI-C1, "state anxiety" ($p < 0.01$). Despite the absence of statistical significance, a greater tendency to depressive symptoms was also seen in CKD patients.

Conclusion: Children and adolescents with CKD exhibited worse cognitive performance than controls, with deficits in intelligence and executive functions. In addition, compared to controls, anxiety symptoms were significantly more frequent in CKD patients.

Keywords: chronic kidney disease, cognitive deficit, depression, anxiety, pediatrics.

Introduction

The clinical course of CKD in pediatric patients and the occurrence of associated neuropsychiatric co-morbidities have not yet been fully established [1]. Children are in the formative stages of development and, therefore, are particularly vulnerable to the adverse effects of CKD, which may impact on neurodevelopment and brain maturation [1]. There are few available studies on neuropsychiatric alterations in CKD children and adolescents, especially considering the mild and moderate stages of the disease [1, 2].

In the study by Bakr et al., the prevalence rate of psychiatric disorders was 52.6%, wherein the adjustment disorders were the most common (18.4%), followed by depression (10.3%) and neurocognitive disorders (7.7%). Anxiety and elimination disorders were reported in 5.1 and 2.6%, respectively. The disorders were more prevalent in dialysis than in predialysis patients [3]. There is evidence in the literature that depression and anxiety are common comorbidities in pediatric patients, especially in advanced stages of CKD, worsening quality of life [3,4,5].

Some scientific findings, however, may conflict. For example, Hooper et al. found more internalizing symptoms among children with CKD according to the assessment by parents, but the self-reports of patients did not show the presence of social and behavioral difficulties [4]. Amr et al. in turn, detected more internalizing problems among children in hemodialysis than those in conservative treatment and controls, but there were no differences in externalizing problems between groups [5].

Kogon et al. shown that depression is common among children with CKD (30% of the sample met criteria for depression), particularly those with kidney disease longstanding and at CKD stage III [6].

The study by Kilis-Pstrusińska demonstrated higher level of state anxiety among children with CKD in hemodialysis and trait and state anxiety among adolescents on hemodialysis. However, anxiety levels in patients on peritoneal dialysis and conservative treatment were not different from healthy individuals [7]. Markers of pediatric kidney disease activity including recent hospitalizations and edema seem to predict worse depression and anxiety scores and the presence of edema was also associated with more difficulties with depression and anxiety [8].

Although less frequently evaluated in the literature, pediatric patients with pre-dialysis kidney disease may also have a high prevalence of depressive and anxiety symptoms [9]. Moreira et al. analyzed resilience, quality of life and anxiety and depressive symptoms in 28 children and adolescents with pre-dialysis CKD and 28 healthy sex- and age-matched controls. The results showed that CKD patients exhibited higher scores for separation anxiety

and a higher frequency of clinically significant depressive symptoms, with a negative correlation between anxiety and depressive symptoms and all domains of quality of life [9].

It is suggested that the greater the severity of CKD greater cognitive decline. [10], including pediatric patients [11,12,13]. Affected patients exhibit worse performance in intelligence tests, executive functions, memory, decision-making, and abstraction capacity [11,12, 13,14,15,16].

Whereas most children with mild-to-moderate CKD have no major neurocognitive deficits, a substantial percentage showed neurocognitive dysfunction and exhibited lower values for age-appropriate expectations for IQ, academic achievement, and attention / executive functioning [4,11,16, 18, 19].

Kidney transplantation seems to have a positive impact on the intellectual and developmental functioning of children with severe CKD [17, 20], with improvement of mental processing speed and sustained attention prior to the initiation of hemodialysis and again after kidney transplantation [20].

Therefore, early detection of cognitive impairments and the screening for symptoms of depression and anxiety assume significant importance in patients with CKD, either at early or advanced stages. In this context, the present study aimed to investigate the prevalence of depressive and anxiety symptoms and cognitive impairment in pre-dialysis pediatric CKD patients in comparison to healthy age and sex-matched controls.

Subjects and Methods

Study Design

Our research team has organized a cohort study of pediatric pre-dialysis CKD patients with the aim to evaluate neuropsychiatric co-morbidities and cognitive functions. The first results of this cohort regarding depression, anxiety, quality of life and resilience were previously published in *Pediatric Nephrology* [9]. The present study is the continuation of the previous study in which we have evaluated the cognitive functions of children and adolescents of the same cohort and we have also re-evaluated symptoms of depression and anxiety in order to investigate potential correlations between psychiatric symptoms and cognitive dysfunctions at the same time point.

Therefore, the present cross-sectional study included 26 pediatric pre-dialysis CKD patients (stages 1 to 5) followed-up at the Pediatric Nephrology Unit, UFMG University Hospital, from from September 2013 to April 2014, and 52 healthy controls, age and sex-

matched, from public schools of the same geographic area. Diagnostic criteria for CKD were based on the National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Practice classification [21].

Ethical Aspects

The local Ethics Committee evaluated and approved this study. Informed consent was obtained from all parents, CKD patients and healthy controls included in the study. The research protocol did not interfere with any medical recommendation or prescriptions.

Inclusion and exclusion criteria

1. CKD patients

This study included all CKD children and adolescents at stages 1 to 5 that were followed-up at our institution from September 2013 to April 2014 and who agreed to participate in this study. The age ranged from 8 to 17 years. Literate individuals of both sexes, regardless of socioeconomic status, were included. CKD patients presenting acute illness (infections, clinical instabilities or glomerular disease activity, for instance) were not scheduled for interviews during the period of the acute illness or disease activity. Exclusion criteria were hearing impairment, writing or reading disabilities and previous diagnosis of intellectual disability or autism spectrum disorders (14 patients were excluded and 7 refused to participate).

2. Controls

Control group consisted of healthy sex and age-matched subjects from public schools who gave consent to take part in the study. The subjects of control group were the same geographic area of patients. All controls were normotensive and had no medical or family history of renal diseases. Healthy status was determined through the medical history and either a parental report or self-report to rule out the presence of chronic or acute diseases. The same exclusion criteria concerning hearing impairment, writing or reading disabilities and previous diagnosis of intellectual disability or autism spectrum disorders were applied to control subjects.

Study Protocol

After informed consent, CKD patients and controls answered instruments to evaluate cognitive functions, anxiety and depressive symptoms. Each evaluation was performed in a separate room, with little external stimulus to lower interference in the results, and had an

approximate total duration of two hours. The assessment tools used were detailed below.

Laboratory and clinical data were obtained from medical records. All pre-dialysis were managed according to a well-established protocol of our unit, as described in detail elsewhere [1]. Medical visits were scheduled at intervals of approximately 3 months, and a complete physical examination and laboratory tests were repeated at each occasion. Glomerular filtration rate was estimated adopting the original Schwartz formula [22]. Associated conditions were managed as per our unit protocol. Supplements of electrolytes, vitamin D and erythropoietin were given according to standard recommendations [23]. Blood pressure was classified according to the Fourth Task Force guidelines [24] and antihypertensive drugs were used for patients with blood pressure persistently above the 95th percentile.

Clinical and Laboratory Measurements

Clinical characteristics, anthropometric measurements and laboratory tests were evaluated during the clinic visit and by reviewing medical records at the time of interview. Clinical information included gender, age, height, weight, body mass index, etiology and stage of CKD and the presence of hypertension.

LABORATORY TESTS INCLUDED SERUM LEVELS OF CREATININE, HEMOGLOBIN, ALBUMIN, CHOLESTEROL, TRIGLYCERIDES, TOTAL CALCIUM, PHOSPHORUS, BICARBONATE, PARATHORMONE (PTH), URIC ACID AND THE RATIO BETWEEN PROTEIN AND CREATININE IN SPOT URINE WERE ANALYZED. GLOMERULAR FILTRATION RATE (GFR) WAS CALCULATED BY SCHWARTZ'S EQUATION [22] TO CLASSIFY CKD STAGE.

Assessment tools

1. Economic classification

“Criteria Brazil” [25] is a questionnaire that estimate the purchasing power of people and their families, with no claim to classify the population in terms of social classes, but in economic classes. This classification is based on the ownership of assets and not on family income. Each possession is scored, and the economic classification is defined by the sum of the points, categorizing the values in classes A1, A2, B1, B2, C1, C2, D and E. The score ranges from 0 to 46 points, with class A1 achieving 42-46 points, A2 35-41 points, B1 29-34 points, B2 23-28, C1 18-22, C2 14-17, D 8-13 and E 0-7 points. Higher scores indicate higher

purchasing power.

2. Depressive symptoms

Children's Depression Inventory (CDI) was used to evaluate the presence of depressive symptoms. It was created by Kovacs [26] and translated and adapted for Brazil by Gouveia et al. [27]. This questionnaire is an adaptation of the Beck Depression Inventory for adults and is a satisfactory psychometric inventory composed of 27 items [28], that cover topics related to feelings of sadness, pessimism, self-deprecation, anhedonia, unrealized ideas, guilt, suicidal ideation, reduced social interest, indecision, negative body image, difficulty with school work, sleep disorders, fatigue, changes in appetite, somatic concerns, loneliness and school problems. The score ranges from 0 to 54 points and the adopted cutoff point was 17 [27].

3. Anxiety symptoms

To quantify subjective components related to anxiety, the instrument used in this research was the STAI-C (State-Trait Anxiety Inventory, version C, for children). The STAI-C consists of two 20-item scales that measure state and trait anxiety based on the State-Trait Anxiety Inventory for adults [29] and translated and adapted by Biaggio for the Brazilian reality [30]. STAI-C1 is the subscale "state anxiety", which indicates how the individual feels at any given time, measuring transient states of feelings including fear, worry and tension. STAI-C2, the subscale "trait anxiety", evaluates how the child "usually feels" measuring relatively stable individual differences in regard to anxiety levels. The score of each item ranges from 1 to 3, according to symptom severity [30].

4. Cognitive Function

4.1- Estimated Intelligence Quotient (IQ)

All participants were evaluated by two subtests of the Brazilian version of the Wechsler Intelligence Scale for Children, in its third edition - WISC-III [31,32]: cubes and vocabulary. The results of the weighted scores of the subtests and vocabulary were summed and compared to the Sattler's modified American table for calculating the Estimate IQ [32,33].

4.2- Episodic Memory

To evaluate episodic memory, we used the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) [34], a test with good reliability which evaluates immediate memory, new verbal learning, susceptibility to interference (proactive and retroactive), retention of information after a period of time, and memory recognition [34].

The test consists of a list of 15 nouns (List A), read aloud to the subject five times in a row (A1 to A5), each followed by a spontaneous evocation test. After the fifth attempt, the

interference list (list B), also of 15 words, is presented and followed by a memory test (attempt B1). Immediately after, the individual is asked to recall the words of the list A, without it being resubmitted (A6). After an interval of 20 to 30 minutes, the individual is asked to remember the words contained in List A (A7), without it being read again. Finally, it assesses recognition memory: the examiner read a list of 50 nouns, including the list A, list B and 20 distractors (similar words phonetically or semantically to previous lists) and the individual indicates which of these words they belong to the list A.

The score from A1 to A5 is the basis for building the learning curve. The recognition memory test score is calculated by subtracting the words misidentified the correctly identified words. The proactive interference ratios ($B1 / A1$), backward ($A6 / A5$) and forgetfulness speed ($A7 / A6$) should also be calculated. The result of recognition memory is calculated by adding the correct answers (when the individual correctly identifies that the word belongs or not to list A) minus 35 (total of distractors) [34].

4.3- Executive Function - Computerized Battery (PEBL)

Executive function was assessed with a computerized battery, which included the Tower of London, Stroop Test, Berg Card Sorting Test, Hungry Donkey Task and Trail Making Test. The software used in the preparation of computerized tests was the PEBL - The Psychology Experiment Building Language (0.13 version), which had its version adapted for the use in our research.

4.3.1- Tower of London

The Tower of London Task assesses executive functions, particularly the planning ability and problem-solving. This computerized version of the Tower of London was configured similarly to the manual version [35,36]: three discs of different colors (blue, green and red) are to be transposed about three vertical rods of different sizes, one by one, from a "starting position" for a "target position". The goal is to move discs with the fewest possible moves, being allowed a maximum of three attempts at solution to every problem. After the initial verbal and visual instruction on the test, a demonstration problem was solved, and participants were provided with feedback messages of mistakes and successes as the individual solves the problem. For each problem situation, the subject had up to 3 attempts to solve, and the less attempts, the greater the final score [36]. The variables analyzed were total attempts and final test score.

4.3.2- Stroop Test

The Stroop Test [37] evaluates the inhibitory control, attention selectivity and resistance to distractor stimuli. The Victoria version was used in this study.

The test comprises three parts. In the first part, the individual appoint quickly the colors of 24 rectangles printed in blue, green, red or yellow, and the objective is the identification of colors (Part D = dots). In the second part, they are shown general nouns printed in the mentioned colors and the individual should report the color that each noun is written, ignoring its verbal content (Part W= words). In the third part, the color names are printed in blue, green, red or yellow and the participant must tell us the color the word is written, not the semantic content (Part C= color). This conflict demands that the individual inhibits the predominant stimulus (reading) [37].

In its computerized version, the child or adolescent responds by pressing the keys (1, 2, 3 or 4), as requested, not verbally as in the manual version. During the application of the test, the record of the time spent for each response was obtained and the effect of interference was calculated by the time taken to name the colors in the last attempt in comparison to the time in the second stage. For each of the three conditions, the number of errors was recorded automatically, as well the time to complete naming.

4.3.3- Berg Card Sorting Test

The Berg Card Sorting Test used in this study was based on the manual version of the Wisconsin Card Sorting Test (WCST). The WCST test was originally developed to assess the capacity for abstract reasoning, mental flexibility, planning, and the ability to modify cognitive strategies in response to environmental changes and develop and maintain an appropriate strategy to solve problems. The test comprises two identical sets of 64 cards and four stimulus cards to be attached in sequence according to their colors, shapes and numbers, alternating these paradigms [38].

Among the advantages of the computerized version of Berg Card Sorting Test is the software's adjustment to different versions, enabling the option of different durations to the test. The version used in this study was comprised of 64 cards, and have been considered more practical [38] but with similar reliability in comparison to the complete test. The variables analyzed at the end of the test were: total errors, perseverative responses, perseverative errors and not perseverative errors.

4.3.4- Hungry Donkey Task

The "Hungry Donkey Task" is the children's version of the Iowa Gambling Task. In this test, children and adolescents should learn to make the most advantageous choice of four doors presented horizontally (A, B, C and D) and followed by a donkey. Participants are instructed to assist the "hungry donkey" to reap the largest possible number of apples by pressing each of the doors. A long horizontal bar appears immediately below the donkey. At the beginning

of the game, the left half of the bar is colored green and the right half of red, which changes according to the total quantity of apples. The frequency of apple and penalties for each door varies: doors A and B provide more apples on each opening (four apples), while C and D offer the gain of 2 apples; in contrast, penalties are less frequent in C and D [39].

The version of the PEBL used in this research was configured so that green apples and red represent gains and losses respectively, facilitating the differentiation between reinforcement and punishment. The total score on the test was the result of the subtraction of points obtained by the choice of door A + B minus C + D.

4.3.5- Trail Making Test

The Trail Making Test consists of Parts A and B and presents non-verbal stimuli numbers in ascending order and letters in alphabetical order to be connected by the participant (with a pencil in your manual version, and the commands mouse in the computerized version). The test part A is formed by the circles numbered 1 to 25, arranged at random, and the individual must draw a line linking sequence. Part B is made up of numbers and letters, which must also be connected in numerical and alphabetical order [33]. The test (Parts A and B) runs five attempts in a row. The test requires attention, visual screening, motor function and mental flexibility. The computerized version used in this study was configured similarly to the known manual version. The sums of the runtime of parts A and B in the five attempts were the variables analyzed.

Statistical Analysis

For statistical analysis, the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 22.0 was used. Descriptive analysis was performed in order to characterize the sample in terms of sociodemographic variables (age, sex, socioeconomic status) and performance in neuropsychological assessment tools. The normality distribution was evaluated by the Kolmogorov-Smirnov test. When variables presented nonparametric distributions, statistical tests that assume normality of the data were reported to the appropriate corrections. It was used Bonferroni correction for multiple comparisons.

The performance of groups was compared by ANOVA or univariate ANCOVAs, and age was included as covariate in all cognitive analysis. Since there was no significant association between age and scores in both STAI-C scales (trait: $r = -0.07$; state: $r = -0.15$) and in CDI ($r = 0.06$), age was not included as a covariate in either analysis and the t test was used for comparison among groups.

The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

Sociodemographic and clinical data

A total of 26 children and adolescents with CKD and 52 age and sex-matched healthy controls were assessed. There was no statistical difference in socioeconomic status between groups ($\chi^2 = 2.06$; $p = 0.73$), age ($t = 0.21$; $p = 0.83$) or sex ($\chi^2 = 0.325$; $p = 0.569$). The sample characterization is displayed in Table 1.

Regarding CKD etiology, as shown in Table 2, most of the CKD sample was composed by patients with congenital anomalies of the kidney and urinary tract (61,5%) followed by glomerulopathies (7,7%), cystic diseases (7,7%), and other causes of CKD (23.1%), including metabolic disorders, tubulopathies and nephroblastoma.

In terms of CKD severity, 3.8% of patients were in stage 2, 61.5% in stage 3, 26.9% in stage 4 and 7.7% in stage 5. The mean duration of renal disease was 10.5 years \pm 4.5 years and the duration of treatment was 10.3 years \pm 4.5 years. Most of our patients (65.2%) were using antihypertensive medication (enalapril, furosemide), while erythropoietin and/or iron supplementation were recommended for 17.4%. None were using psychotropic drugs. Four patients (15.4%) had been previously evaluated by a psychologist, fact that was not associated with performance in any of the tests.

There were statistically significant differences between the controls and CKD patients in weight ($t = 5.12$, $p < 0.01$) and in height ($t = 4.93$, $p < 0.01$). CKD patients presented lower height and weight than the control group. The mean weight of children and adolescents with CKD was 36.6 kg ($\pm 15,2$ kg) and height was 1,44m (± 0.14 m), while the mean weight of the controls was 54,2 kg ($\pm 11,8$ kg) and the mean height was 1.60 ($\pm 0,13$ m). The mean body mass index (BMI) was $16,6 \pm 3,4$ kg/m² in CKD patients versus $20.2 \pm 3,8$ kg/m² in controls ($p < 0.01$).

There were no significant differences between the two groups regarding the duration of formal schooling. Children with CKD had a mean of 6.2 ± 2.4 years of schooling and the controls, 6.3 ± 2.7 years ($t = 0.18$, $p = 0.86$). There were 8 cases of school retention in CKD group (44.4%) versus 10 cases (23.8%) in the control group ($p = 0.25$).

Evaluation of depressive and anxiety symptoms

As shown in Figure 1, children and adolescents with CKD showed higher scores in STAI-C1 ("state anxiety") than controls ($F [1, 76] = 9.25$, $p < 0.01$, $\mu_p^2 = 0.11$). It was also observed a significant interaction between type of anxiety (state or trait) and group ($F [1, 76]$

= 4.13, $p < 0.05$, $\mu_p^2 = 0.05$), since only the scores for state-anxiety differed between controls and CKD patients ($p < 0.05$). The mean in STAI-C1 was 31.4 (± 2.9) among patients with CKD and 27.6 (± 4.7) among controls ($p < 0.01$).

Mean CDI values for each group were compared by t test without statistical difference. However, there was a trend to higher values in CKD patients ($t = 1.93$, $p = 0.06$, d de Cohen = 0,43). The mean score of depressive symptoms for individuals with CKD was 10.2 (± 3.9) and for the controls was 8.1 (± 5.7).

Cognitive evaluation

- Intelligence quotients

As shown in Figure 2, the median estimated Intelligence Quotient (IQ) was statistically different between groups (85.9 \pm 16.8 in CKD patients versus 106.9 \pm 14.5 in controls, $t = 5.46$, $p < 0.01$).

- Episodic memory

The performance in the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) revealed no significant differences between the groups in any of the variables.

- Executive functions:

- Tower of London Task

A significant difference in the dependent variable “number of attempts” was identified ($F [1, 76] = 17.46$, $p < 0.001$, $\mu_p^2 = 0.19$), being children and adolescents with CKD that required more attempts in order to solve the test (Figure 3). The mean number of attempts of patients was 44.8 (± 12.6) and controls 32.6 (± 13.4).

Using the “total score” on the task as the dependent variable, a marginally significant difference between the groups ($F [1, 72] = 4.00$, $p = 0.049$, $\mu_p^2 = 0.05$) was obtained, with patients presenting lower scores. The total score of CKD patients in the test was 251.8 (± 128.8) and controls was 376.5 (± 270.2) points.

The total number of attempts for the Tower of London test was significantly lower in the control group, which correlated negatively to the estimated IQ (ρ Spearman = -0.37; $p = 0.001$).

- Stroop Test

In general, the CKD group was significantly slower in reaction time in Stroop Test than control group as shown in table 3 and figure 4.

The reaction time of CKD patients in the first part of the test was 76.02 milliseconds (± 36.1), 91.9 (± 36.9) in the second part and 52.5 (± 20.8) milliseconds in the third part of the

test. As for the controls, the reaction time was 53.6 milliseconds (± 27.9) in the first part, 64.73 (± 26.3) in the second and 50.8 milliseconds (± 25.4) in third part of the test.

- Berg Card Sorting Test

The percentage of “perseverative responses” ($F [1, 70] = 4.45, p = 0.04, \mu_p^2 = 0.04$) was higher in control group, while percentage of non-perseverative errors ($F [1, 70] = 7.11, p = 0.01, \mu_p^2 = 0.09$) had higher mean in the CKD group. The non-perseverative errors correlated inversely with IQ ($p=0.006$).

- Hungry Donkey Task

No significant differences were observed on any of the dependent variables that evaluated the option for each door tested ($p > 0.05$ for all comparisons).

- Trail Making Test

The results showed a significant difference between groups only on the total time of the 5th attempt ($F [1, 69] = 5.49, p < 0.05, \mu_p^2 = 0.08$). CKD patients needed more time to complete the test than controls. When analysis used the “median duration of each part of the test” as an independent variable, the mean times were not significantly higher in the CKD group only in the first attempt ($p > 0.05$), but there were significant differences in attempts 2 ($F [1, 69] = 8.31, p < 0.01, \mu_p^2 = 0.11$), 3 ($F [1, 69] = 4.85, p < 0.05, \mu_p^2 = 0.07$), 4 ($F [1, 69] = 7, 44, p < 0.01, \mu_p^2 = 0.10$) and 5 ($F [1, 69] = 6.80, p < 0.05, \mu_p^2 = 0.09$) of the test.

In general, healthy children and adolescents had better performance in the Trail Making Test, with superior scores of attention span, visual screening, motor function and cognitive flexibility than chronic kidney patients (Table 4 and Figure 5).

- Further analysis

The anxiety "state" was positively correlated to the "trait" (Spearman rho = 0.33, $p = 0.003$) and to CDI values (Spearman rho = 0.47, $p < 0.001$) and negatively to the vocabulary subtest intelligence (Spearman rho = 0.24; $p = 0.03$). Trait anxiety was positively correlated to CDI (Spearman rho = 0.59; $p < 0.001$) and negatively to the intelligence subtest cubes (Spearman rho = 0.28, $p = 0.012$).

Correlation analysis verified that depressive and anxiety symptoms did not influence the performance on neuropsychological tests. STAI-C2 was associated with vocabulary IQ subtest ($p = 0.03$), and STAI-C1 with cubes subtest ($p = 0.012$). Anxious subjects showed more depressive symptoms ($p < 0.001$). Higher educational level ($p = 0.001$) and lower school repetition ($p = 0.03$) were associated with better performance in RAVLT. Subjects with higher

educational level had better performance in the Trail Making Test ($p < 0.05$). The stage of CKD did not influence performance in cognitive assessment. There were no significant correlations between laboratory parameters of CKD patients and performance in tests. Analyses revealed no cognitive deficits related to the CKD classification, disease duration, treatment time, hemoglobin level or acidosis among patients in use and without antihypertensive treatment.

DISCUSSION

Children and adolescents with CKD in comparison to age and sex-matched healthy controls had more symptoms of anxiety and worse cognitive performance, presenting deficits in domains of global intelligence, memory and executive functions.

Similar to other studies [40,41], the majority of our sample was composed of boys. In our study, 80% of the CKD group consisted of males. This could be attributed to the higher frequency of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) in boys [2,40] as most of our sample consisted of patients with CAKUT (61,5%).

It is known that nutritional status is particularly important in children, by influencing growth and neurocognitive development [41]. We found that children and adolescents with CKD had significantly lower body mass index when compared to healthy controls, as described in other studies [2,41]. Growth limitation is multifactorial, as it may involve factors such as age of onset of CKD, its etiology, associated metabolic disorders and nutritional factors [41]. Therefore, multidisciplinary care is of paramount importance.

In our sample, as previously described in other studies [11,14,15,16,42], children with CKD performed worse in IQ tests than the control subjects, which may be a reflection of renal disease. Similarly, in Gipson et al. study (2006), the mean IQ for CKD patients was 89.32 ± 14.80 , while for the control group was 112.18 ± 13.14 [15]. In study by Duquette and colleagues (2007), the mean IQ for CKD patients was 94.45 ± 20.49 and 110.7 ± 17.12 , while for the control group was 110.7 ± 17.12 [42]. Lower IQ was clearly associated with poor executive function performance on all executive function tasks, as in the study of Mendley et al. [13].

In accordance to previous studies that detected a relationship between grade retention and CKD [9,42], our study found a higher percentage of grade retention in patients with CKD (44.4% versus 23.8% in the control group), although no statistical significance was found ($p = 0.25$). In Belo Horizonte, the frequency of school retention among the general population in public schools varies from 17.6 to 42.9 % throughout this age span. Therefore, although

apparently high, this frequency of school retention is within the observed in the Brazilian population. The absence of statistical significance could be related to the small sample of the study.

In our study, CKD patients performed worse than healthy peers in IQ tests and some executive function tests. The total number of attempts for the Tower of London was significantly lower in the control group, which correlated negatively to the estimated IQ. CKD patients were significantly slower in the Stroop test and in the Trail Making Test. The CKD group showed significantly slower execution in the Stroop test, and the Trail Making Test, showing impairment in attention, mental flexibility and inhibitory control as described in other studies [11,12,13,15,16].

However, the findings of Berg's test were indeed unexpected. The analysis revealed no significant differences in the variable percentage of perseverative errors between groups and although the percentage of non-perseverative errors was higher in the CKD group, the percentage of perseverative responses was higher in control group. It should be pointed that there are no previous data in the literature regarding the use of this test to evaluate the ability of mental flexibility, planning and problem solving in children and adolescents with CKD. Another possible interpretation is that Berg's test was the penultimate battery test and came after the Hungry Donkey, considered fun for children. This factor may have caused demotivation of individuals in this final stage of cognitive assessment.

In accordance to our data, Hooper et al. (2011) conducted a cross-sectional cohort study of 368 children with mild to moderate CKD, from 6 to 16 years [11]. In general, neurocognitive function was within the average for the whole group. However, 21% to 40% of participants had results at least one standard deviation below the average for IQ measures, academic performance, tests of attention and executive functioning. The authors concluded that although most children with mild to moderate CKD do not present major neurocognitive deficits, a substantial percentage exhibits some cognitive impairment, which makes them at risk for long-term educational and occupational impairment [11]. In contrast to our findings, Gipson et al. [15] showed that the duration of CKD reduces attention and executive function in pediatric patients. In our study, performance in the cognitive battery was not related to disease duration. It should be pointed, however, that most patients included in the study of Gipson et al. were on dialysis, differing from our pre-dialysis CKD patients.

In our study sample, CKD patients presented higher scores of "state anxiety" than healthy controls. There are few studies on anxiety and CKD, even less in pediatric patients [4,7,8,9]. As for depressive symptoms, the present study did not show difference between

groups, although a tendency to higher scores in CDI was observed in CKD patients ($t = 1.93$, $p = 0.06$, d de Cohen = 0,43). Therefore, it is possible that if the sample were larger, some differences between the groups could be revealed. Previous studies also reported higher prevalence of depressive symptoms in CKD patients [3,6,43]. In a recent study by Kogon et al. (2016) [43], 344 children and adolescents between 6 and 17 years with CKD were evaluated. Five percent of the patients had depressive symptoms, while 2% were already receiving treatment for depression. Depression was associated with low intelligence quotient, but not with the glomerular filtration rate [43]. In a previous study (2013) of the same research team, 30% among 44 patients with CKD met the diagnostic criteria for depression [6].

According Ruebner et al, increased diastolic load and decreased diastolic nocturnal dipping on ambulatory blood pressure monitoring were independently associated with impairments in neurocognitive performance [16]. In study by Lande et al., higher systolic visit-to-visit blood pressure variability was independently associated with decreased in executive function scores and lower mean scores on Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence performance IQ in children with mild-to-moderate CKD [44]. In our study, however, the clinical variables did not influence the performance of the tests of a general, although the majority of our patients being on antihypertensive treatment. Our analyses revealed no cognitive deficits related to the CKD classification, disease duration, treatment time, hemoglobin level or acidosis among patients in use and without antihypertensive treatment.

One of the major limitations of our study was the sample size, which was restricted by the age limits and by the inclusion of only pre-dialysis CKD patients. Some studies were multicenter [6,8,13,18] different from ours, made in a single referral service in pediatric nephrology. Other studies conducted in a single center also have smaller samples [4,5,7,9,12]. Another reason for the small sample size might be due to the inclusion of only patients in pre-dialysis treatment phase, different than other studies, which also included patients in hemodialysis or renal replacement therapy [4,8,16]. Furthermore, some studies covers patients in even wider age groups, for example, from 6 to 21 years old [13,16].

Another important limitation was the use of screening instruments of psychiatric symptoms and not structured clinical interviews for formal psychiatric diagnoses.

Our evaluation included clinical and laboratory variables of CKD, but these patients may be under the influence of many other stressors that we were unaware of or unable to take into account. On the other hand, the use of several screening tools to evaluate neurocognitive

functions probably strengthened our findings. Longitudinal follow-up of these children and adolescents might clarify the role of neurocognitive impairments and psychiatric disorders on the progression of CKD.

Although this was a cross-sectional study, it contributes to a broader understanding of pre-dialysis CKD pediatric patients since neuropsychiatric co-morbidities were regarded as research priorities in the last report of the NIH Task Force [45].

In conclusion, cognitive impairments found in the areas of decision-making, capacity for abstraction, attention, cognitive flexibility, memory and intelligence do not seem to be exclusive for end stage renal disease [11,18]. This study clearly showed that pre-dialysis CKD patients have impairments in the areas of intelligence, planning ability, logical reasoning, problem solving, inhibitory control, motor skill, attention and mental flexibility. According to our results, CKD children and adolescents have more anxiety symptoms and higher tendency to depressive symptoms. More studies are needed to clarify the possible reasons for the worst performance of CKD patients on neuropsychological tests. We also consider that early identification of neuropsychiatric symptoms and the proper treatment are of utmost importance. Maybe, screening tools for neuropsychiatric alterations should be routinely adopted in the care of pediatric patients with CKD.

ACKNOWLEDGEMENT: This study was partially supported by CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, Brazil), FAPEMIG (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais, Brazil) and CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior).

REFERENCES

1. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Silva ACS, Oliveira EA (2008) Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol* 23: 2039-2046 doi: 10.1007/s00467-008-0868-0
2. Ardissino G, Daccò V, Testa S , Bonaudo R , Claris-Appiani A , Taioli E , Marra G , Edefonti A , Sereni F (2003) Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics* 111: e382-387 doi: 10.1542/peds.111.4.e382
3. Bakr A , Amr M , Sarhan A , Hammad A , Ragab M , El-Refaey A, El-Mougy A (2007) Psychiatric disorders in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol* 22: 128-131 doi:10.1007/s00467-006-0298-9
4. Hooper SR, Duquette PJ, Icard P, Wetherington CE, Harrell W, Gipson DS (2009) Social-behavioural functioning in pediatric chronic kidney disease. *Child: Care, Health and Development* 35: 832-840doi: 10.1111/j.1365-2214.2009.00992
5. AMR M, BAKR A, EL GILANY AH, HAMMAD A, EL-REFAEY A, EL-MOUGY A. MULTI-METHOD ASSESSMENT OF BEHAVIOR ADJUSTMENT IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE (2009) *PEDIATR NEPHROL.* 24(2):341-7. DOI: 10.1007/S00467-008-1012-X
6. Kogon A , Vander SA , Weiss N , Smith J , Flynn J, McCauley E (2013) Depression and its associated factors in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 28: 1855-1861 doi: 10.1007/s00467-013-2497-5
7. Kiliś-Pstruińska K, Medyńska A, Adamczak P, Bałasz-Chmielewska I, Grenda R, Kluska-Jóźwiak A, Leszczyńska B, Olszak-Szot I, Miklaszewska M, Szczepańska M, Tkaczyk M, Wasilewska A, Zachwieja K, Zajączkowska M, Ziółkowska H, Zagożdżon I, Zwolińska D (2013) Anxiety in children and adolescents with chronic kidney disease--multicenter national study results. *Kidney Blood Press Res* 37: 579-587 doi: 10.1159/000355738
8. SELEWSKI DT, MASSENGILL SF, TROOST JP, WICKMAN L, MESSER KL, HERRESHOFF E, BOWERS C, FERRIS ME, MAHAN JD, GREENBAUM LA, MACHARDY J, KAPUR G, CHAND DH, GOEBEL J, BARLETTA GM, GEARY D, KERSHAW DB, PAN CG, GBADEGESIN R, HIDALGO G, LANE JC, LEISER JD, SONG

PX, THISSEN D, LIU Y, GROSS HE, DEWALT DA, GIPSON DS. (2014) GAINING THE PATIENT REPORTED OUTCOMES MEASUREMENT INFORMATION SYSTEM (PROMIS) PERSPECTIVE IN CHRONIC KIDNEY DISEASE: A MIDWEST PEDIATRIC NEPHROLOGY CONSORTIUM STUDY. *PEDIATR NEPHROL*. 29(12):2347-56. DOI: 10.1007/S00467-014-2858-8

9. Moreira JM, Bouissou Morais Soares CM, Teixeira AL, Simões e Silva AC, Kummer AM (2015) Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 30: 2153-2162 doi: 10.1007/s00467-015-3159-6

10. Matta SM, Moreira JM, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Simões e Silva AC (2014) Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *Braz J Nephrol* 36: 241-245 doi: 10.5935/0101-2800.20140035

11. Hooper SR , Gerson, AC , Butler RW , Gipson DS , Mendley SR , Lande MB , Shinnar S , Wentz A , Matheson M , Cox C, Furth SL , Warady BA (2011) Neurocognitive Functioning of Children and Adolescents with Mild-to-Moderate Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 6: 1824-1830 doi: 10.2215/CJN.09751110

12. Duquette PJ, Hooper SR , Icard PF , Hower SJ Mamak EG , Wetherington CE , Gipson DS (2009) Neurodevelopmental Status and Adaptive Behaviors in Preschool Children With Chronic Kidney Disease. *J Special Educ* 43: 45-51 doi: 10.1177/0022466907313351

13. Mendley SR , Matheson MB, Shinnar S, Lande MB, Gerson AC, Butler RW, Warady BA, Furth SL , Hooper SR (2014) Duration of chronic kidney disease reduces attention and executive function in pediatric patients. *Kidney Int* 87: 800-806 doi: 10.1038/ki.2014.323

14. Gipson D , Wetherington C, Duquette P , Hooper S (2004) The nervous system and chronic kidney disease in children. *Pediatric Nephrol* 19: 832-839 doi: 10.1007/s00467-004-1532-y

15. Gipson DS, Hooper SR, Duquette PJ, Wetherington CE, Stellwagen KK, Jenkins TL, Ferris ME (2006) Memory and executive functions in pediatric chronic kidney disease. *Child Neuropsychol* 12: 391-405 doi: 10.1080/09297040600876311

16. Ruebner RL, Laney N, Kim JY, Hartung EA, Hooper SR, Radcliffe J, Furth SL (2016) Neurocognitive Dysfunction in Children, Adolescents, and Young Adults With CKD. *Am J Kidney Dis* 67: 567-575 doi: 10.1053/j.ajkd.2015.08.025

17. Rasbury, W C ; Fennell, R S ; Morris, M K (1983) Cognitive functioning of children with end-stage renal disease before and after successful transplantation. *The Journal of pediatrics* Vol.102(4), pp.589-92 doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(83\)80194-2](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(83)80194-2).

18. Hooper SR, Gerson AC, Johnson RJ, Mendley SR, Shinnar S, Lande MB, Matheson MB, Gipson DS, Morgenstern B, Warady BA, Furth SL (2016) Neurocognitive, Social-Behavioral, and Adaptive Functioning in Preschool Children with Mild to Moderate Kidney Disease. *J Development Behav Pediatrics* 37: 231-238 doi: 10.1097/DBP.0000000000000267

19. Hooper SR, Laney N, Radcliffe J, Moodalbail D, Hartung EA, Ruebner RL, Jawad AF, Furth SL (2015) Executive Functioning in Children, Adolescents, and Young Adults with Chronic Kidney Disease. *J Development Behav Pediatrics* 36: 734-742 doi:

10.1097/DBP.0000000000000221

20. Mendley SR, Zelko FA (1999) Improvement in specific aspects of neurocognitive performance in children after renal transplantation. *Kidney Int* 56:318 –323. doi:10.1046/j.1523-1755.1999.00539.x

21. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J, Balk E, Lau J, Levin A, Kausz AT, Eknoyan G, Levey AS; National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (2003) National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics* 111: 1416-1421 doi: 10.1542/peds.111.6.1416

22. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A (1976) A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics* 58:259-263

23. Langman CB, Salusky IB (2005) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease - Foreword. *Am J Kidney Dis* 46: S6 - S121. Levin A, Rocco MV (2006) KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease - Foreword. *Am J Kidney Dis* 47: S9 - S145 doi: 10.1053/j.ajkd.2005.07.028

24. National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Children and Adolescents (2004) The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics* 114: 555-576

25. ABEP, Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa. Critério de classificação econômica Brasil (2003) Available in <http://www.abep.org>

26. Kovacs M. (1983) *The Children's Depression Inventory: A self-rated depression scale for school age youngsters*. Pittsburg, PA: University of Pittsburgh, School of Medicine

27. Gouveia V, Barbosa G, Almeida H, Gaião A (1995) Inventário de Depressão Infantil - CDI: Estudo de adaptação com escolares de João Pessoa. *Jornal Brasileiro de Psiquiatria*, 44, 345-349.

28. Wathier JL, Dell'Aglio DD, Bandeira DR (2008). Análise fatorial do Inventário de Depressão Infantil (CDI) em amostra de jovens brasileiros. *Aval Psicol*, 7(1), 75-84.

29. Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L."> Lushene, R., Vagg, P. R., & Jacobs, G. A. (1983). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press.

30. Biaggio AMB (1983) *Manual do Inventário de Ansiedade Traço-Estado para crianças (IDATE-C)* CEPA – Centro Editor de Psicologia Aplicada, Rio de Janeiro

31. Wechsler D (1991) Wechsler Intelligence Scale for Children - Third Edition (WISC-III): Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.
32. Sattler J (1992) Assessment of children: WISC-II and WPPSI-R supplement. Jerome M. Sattler Publisher, San Diego
33. Spreen O, Strauss EA (1998) Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms and Commentary Second Edition. Oxford University Press, New York
34. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV (2007) The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Braz J Psych* 29: 324-329 doi: 10.1590/S1516-44462006005000053
35. Shallice T (1982) Specific impairments of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B. Biological Sciences*; 298(1089):199-209 doi: 10.1098/rstb.1982.0082
36. Krikorian R, Bartok J, Gay N (1994) Tower of London procedure: A standard method and developmental data. *J Clin Exp Neuropsychol* 16: 840-850 doi: 10.1080/01688639408402697
37. Trenerry MR, Crosson B, Deboe J, Leber WR (1989) The Stroop Neuropsychological Test. Odessa.: Psychological Assessment Resources
38. Robinson L (1991) Comparison of two short forms of the Wisconsin Card Sorting Test. *Arch Clinical Neuropsychol* 6: 27-33 doi: 10.1093/arclin/6.1-2.27
39. Crone EA, Van Der Molen MW. (2007) Development of Decision Making in School-Aged Children and Adolescents: Evidence From Heart Rate and Skin Conductance Analysis. *Child Development* 78: 1288-1301 doi: 10.1111/j.1467-8624.2007.01066.x
40. Warady BA, Chadha V (2007) Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol* 22: 1999-2009 doi: 10.1007/s00467-006-0410-1
41. Yılmaz D, Sönmez F, Karakaş S, Yavaşcan Ö, Aksu N, Ömürlü İK, Yenisey Ç (2016) Evaluation of Nutritional Status in Children during Predialysis, or Treated By Peritoneal Dialysis or Hemodialysis. *J Trop Pediatr* 62: 178-184 doi: 10.1093/tropej/fmv094
42. Duquette PJ, Hooper SR, Wetherington CE, Icard PF, Gipson DS. (2007) Brief report: intellectual and academic functioning in pediatric chronic kidney disease. *J Pediatr Psychol* 32:1011-1017 doi: 10.1093/jpepsy/jsm036
43. Kogon AJ, Matheson MB, Flynn JT, Gerson AC, Warady BA, Furth SL, Hooper SR (2016) Depressive Symptoms in Children with Chronic Kidney Disease. *J Pediatr* 168: 164-170 doi: 10.1016/j.jpeds.2015.09.040
44. Lande MB, Gerson AC, Hooper SR, Cox C, Matheson M, Mendley SR, Gipson DS, Wong C, Warady BA, Furth SL, Flynn JT (2011) Casual blood pressure and neurocognitive function in children with chronic kidney disease: a report of the children with chronic kidney disease cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 6(8):1831-7. doi: 10.2215/CJN.00810111.

45. Chesney RW, Brewer E, Moxey-Mims M, Watkins S, Furth SL, Harmon WE, Fine RN, Portman RJ, Warady BA, Salusky IB, Langman CB, Gipson D, Scheidt P, Feldman H, Kaskel FJ, Siegel NJ (2006) Report of an NIH task force on research priorities in chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 21:14–25 doi: 10.1007/s00467-005-2087-2

Table 1: Demographic characterization of the sample.

	CKD Patients	Controls
N	26	52
Mean age (SD)	12.88 ± 2.7	13.02 ± 2.6
Sex % (MF)	21 (80.8) / 5 (19.2%)	39 (75%) / 13 (25%)
Education (years)	6,2 ± 2,4	6,3 ± 2,7
School retention	8 (44.4%)	10 (23.8%)
Socioeconomic level	N (%)	N (%)
B1	2 (7.7%)	5 (9.6%)
B2	5 (19.2%)	16 (30.8%)
C1	12 (46.2%)	18 (34.6%)
C2	5 (19.2%)	11 (21.2%)
D	2 (7.7%)	2 (3.8%)

Legend: CKD: chronic kidney disease; M: male, F: female.

Table 2: Characterization of CKD pediatric patients followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais).

CKD Etiology	N (%)
Congenital Nephrouropathy	16 (61,5%)
Cystic kidney diseases	2 (7,7%)
Glomerulopathies	2 (7,7%)
Other causes of CKD	6 (23,1%)
CKD classification	Percentage of cases
Stage 2	3.8%
Stage 3	61.5%
Stage 4	26.9%
Stage 5	7.7%

Legend: CKD = Chronic Kidney Disease.

Table 3: Comparison of response time measures in Stroop Test between pediatric patients with CKD followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and controls.

Test	CKD patients	Controls	p Value
Stroop Test part D	76.02 (\pm 36.1)ms	53.6 (\pm 27.9)ms	p <0.01
Stroop Test part W	91.9 (\pm 36.9)ms	64.73 (\pm 26.3)ms	p <0.001
Stroop Test part C	52.5 (\pm 20.8)ms	50.8 (\pm 25.4)ms	p=0.06

Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; Stroop Test Parts D= dots, W= words, and C= color; ms= milliseconds.

Table 4: Comparison of median duration of the clicktime in the five attempts of the Trail Making Test between pediatric patients with CKD followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and controls.

	CKD Patients (SD)	Controls (SD)	p Value
Attempt 1	65148.9 (\pm 28122.3)	57303.6 (\pm 59735.0)	0.05
Attempt 2	101996.33 (\pm 71255.1)	62629.70 (\pm 48908.9)	<0.01
Attempt 3	55125.33 (\pm 21637.7)	44073.34 (\pm 33518.1)	<0.05
Attempt 4	67221.71 (\pm 34510.7)	52683.96 (\pm 36283.1)	<0.01
Attempt 5	53321.00 (\pm 21606.6)	39372.40 (\pm 22356.1)	<0.05

Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; Mean and Standard Deviation (SD) in milliseconds.

Titles to figures

Figure 1: Comparison of anxiety symptoms among CKD pediatric patients followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and healthy controls. Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; STA = Trait-State Anxiety Inventory.

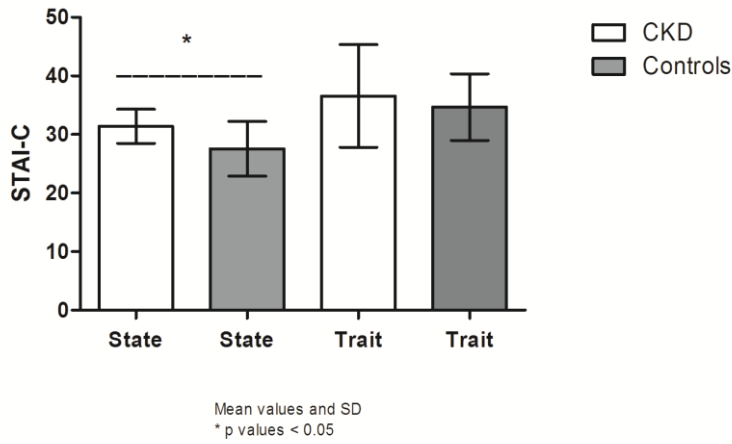
Figure 2: Median values of total estimated IQ of pediatric CKD patients followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and healthy controls. Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; IQ = intelligence quotient.

Figure 3: Number of attempts in the Tower of London Task of CKD pediatric patients followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and healthy controls. Legend: CKD = Chronic Kidney Disease.

Figure 4: Performance in the Stroop Test (parts C, D and W) of CKD pediatric patients followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and healthy controls. Legend: CKD = Chronic Kidney Disease.

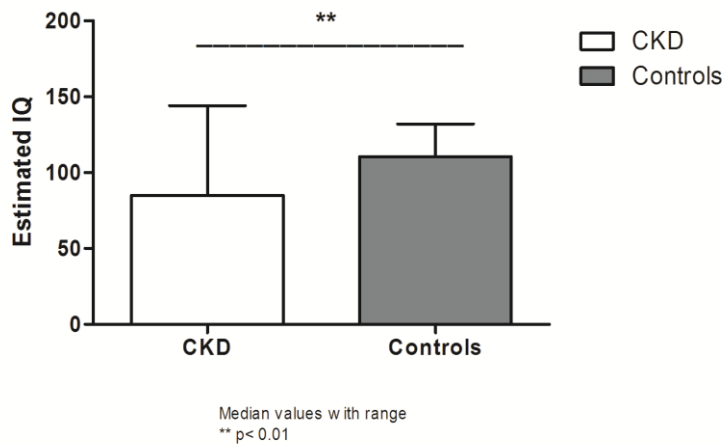
Figure 5: Performance in the five attempts in the Trail Making Test of CKD pediatric patients followed at the outpatient Pediatric Nephrology Unity (Hospital das Clínicas, Federal University of Minas Gerais) and healthy controls. Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; ms = milliseconds.

Figure 1

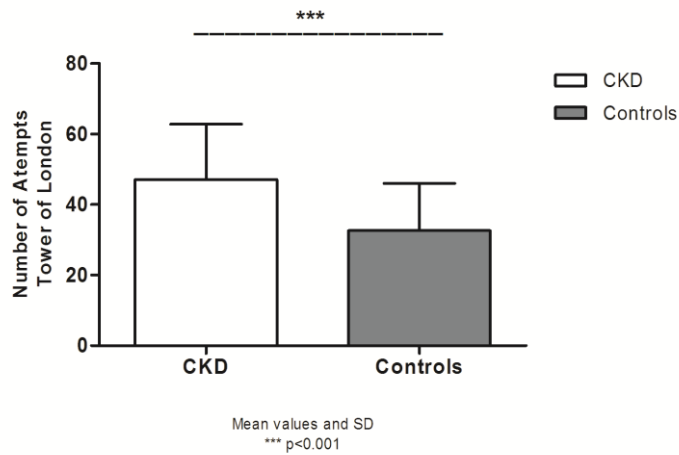


Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; SD= standard deviation; STAI-C= State-Trait Anxiety Inventory, version C, for children. The values shown are raw scores, and age was included as a covariate.

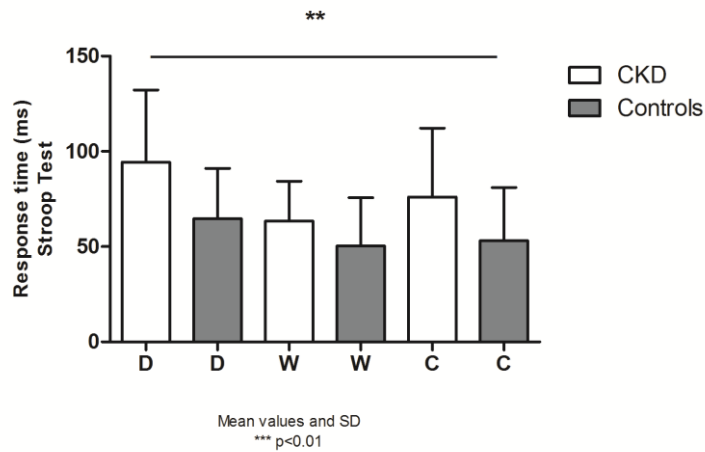
Figure 2



Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; IQ= Intelligence Quotient. The values shown are raw scores, and age was included as a covariate.

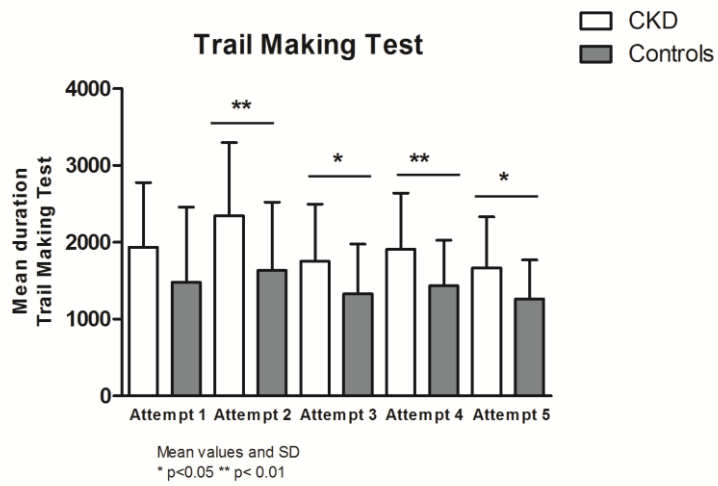
Figure 3

Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; SD= standard deviation. The values shown are raw scores, and age was included as a covariate.

Figure 4

Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; Stroop Test Parts D= dots, W= words, and C= color; SD= standard deviation ; ms= milliseconds. The values shown are raw scores, and age was included as a covariate.

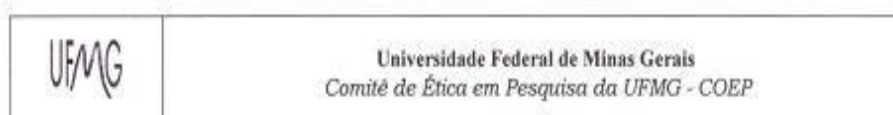
Figure 5



Legend: CKD = Chronic Kidney Disease; SD= standard deviation ; ms= milliseconds. The values shown are raw scores, and age was included as a covariate.

ANEXOS

ANEXO A - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa sobre o protocolo de estudo já em andamento intitulado “Avaliação dos Níveis Circulantes de Citocinas e Quimiocinas em Crianças e Adolescentes Portadores de Doença Renal Crônica”.



Parecer nº. ETIC 572/07

Interessado(a): Profa. Ana Cristina Simões
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina-UFMG

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP aprovou, no dia 20 de dezembro de 2007, após atendidas as solicitações de diligência, o projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação dos níveis circulantes de citocinas e quimiocinas em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica"** bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.


Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG

ANEXO B – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa sobre o adendo ao protocolo de estudo já em andamento intitulado “Avaliação dos Níveis Circulantes de Citocinas e Quimiocinas em Crianças e Adolescentes Portadores de Doença Renal Crônica”.



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - COEP**

Parecer nº. ETIC 472/07

**Interessado(a): Profa. Ana Cristina Simões e Silva
Departamento de Pediatria
Faculdade de Medicina-UFMG**

DECISÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP analisou e aprovou, no dia 19 de junho de 2013, o adendo, com as alterações abaixo relacionadas, ao projeto de pesquisa intitulado **"Avaliação dos níveis circulantes de citocinas e quimiocinas em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica"**:

- Adição de entrevistas para a aplicação de questionários validados a fim de serem avaliados sintomas psiquiátricos, qualidade de vida e resiliência e avaliação cognitiva, com a finalidade de se investigarem as possíveis associações entre estes e as variáveis clínicas da doença renal crônica em adolescentes;
- Adição de instrumentos de avaliação cognitiva que incluem questionários e testes com a finalidade de avaliar o quociente de inteligência e variáveis neuropsicológicas (funções executivas, atenção, memória, flexibilidade, controle inibitório e planejamento);
- Adição de dosagem de níveis de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF, NGF, NT3; NTA4/5), citocinas (IL-1beta, IL-1 ra, IL-4, IL-10, stNFR1, IFN-gama) e hormônios peptídicos (adiponectina, lectina e resistina), correlacionando-os com a presença de sintomatologia psiquiátrica e com as variáveis clínicas da doença renal crônica.

O relatório final ou parcial deverá ser encaminhado ao COEP um ano após o início do projeto.

**Profa. Maria Teresa Marques Amaral
Coordenadora do COEP-UFMG**

ANEXO C – Critério de Classificação Econômica Brasil



O Critério de Classificação Econômica Brasil, enfatiza sua função de estimar o poder de compra das pessoas e famílias urbanas, abandonando a pretensão de classificar a população em termos de "classes sociais". A divisão de mercado definida abaixo é de classes econômicas.

SISTEMA DE PONTOS

Posse de itens

	Quantidade de Itens				
	0	1	2	3	4 ou +
Televisão em cores	0	1	2	3	4
Rádio	0	1	2	3	4
Banheiro	0	4	5	6	7
Automóvel	0	4	7	9	9
Empregada mensalista	0	3	4	4	4
Máquina de lavar	0	2	2	2	2
Videocassete e/ou DVD	0	2	2	2	2
Geladeira	0	4	4	4	4
Freezer (aparelho independente ou parte da geladeira duplex)	0	2	2	2	2

Grau de Instrução do chefe de família

Nomenclatura Antiga	Nomenclatura Atual	
Analfabeto/ Primário incompleto	Analfabeto/ Até 3ª série Fundamental/ Até 3ª série 1º. Grau	0
Primário completo/ Ginásial incompleto	Até 4ª série Fundamental / Até 4ª série 1º. Grau	1
Ginásial completo/ Colegial incompleto	Fundamental completo/ 1º. Grau completo	2
Colegial completo/ Superior incompleto	Médio completo/ 2º. Grau completo	4
Superior completo	Superior completo	8

CORTES DO CRITÉRIO BRASIL

Classe	Pontos
A1	42 - 46
A2	35 - 41
B1	29 - 34
B2	23 - 28
C1	18 - 22
C2	14 - 17
D	8 - 13
E	0 - 7

ANEXO D - Inventário de Depressão Infantil ou *Children's Depression Inventory*
(CDI)

1. () Eu fico triste de vez em quando.
() Eu fico triste muitas vezes.
() Eu fico triste o tempo todo.

2. () Nada vai dar certo para mim.
() Eu não tenho certeza se as coisas vão dar certo para mim.
() As coisas vão dar certo para mim.

3. () Eu faço bem a maioria das coisas.
() Eu faço errado muitas coisas.
() Eu faço tudo errado.

4. () Eu me divirto com muitas coisas.
() Eu me divirto com algumas coisas.
() Nada é divertido.

5. () Eu estou mal o tempo todo.
() Eu estou mal muitas vezes.
() Eu estou mal de vez em quando.

6. () Eu penso em coisas ruins acontecendo comigo de vez em quando.
() Eu me preocupo que coisas ruins irão acontecer comigo.
() Eu tenho certeza de que coisas terríveis irão acontecer comigo.

7. () Eu me odeio.
() Eu não gosto de mim mesmo.
() Eu gosto de mim mesmo.

8. () Todas as coisas ruins são por minha culpa.
() Muitas coisas ruins são por minha culpa.
() Coisas ruins geralmente não são por minha culpa.

9. () Eu não penso em me matar.
() Eu penso em me matar, mas não o faria.
() Eu quero me matar.
10. () Eu sinto vontade de chorar todos os dias.
() Eu sinto vontade de chorar muitos dias.
() Eu sinto vontade de chorar de vez em quando
11. () As coisas me aborrecem o tempo todo.
() As coisas me aborrecem muitas vezes.
() As coisas me aborrecem de vez em quando.
12. () Eu gosto de estar com as pessoas.
() Eu não gosto de estar com as pessoas muitas vezes.
() Eu não quero estar com as pessoas de forma alguma.
13. () Eu não consigo me decidir sobre as coisas.
() É difícil me decidir sobre as coisas.
() Eu me decido sobre as coisas facilmente.
14. () Minha aparência é legal.
() Há algumas coisas ruins em minha aparência.
() Eu sou feio.
15. () Eu tenho que me esforçar o tempo todo para fazer o meu trabalho escolar.
() Eu tenho que me esforçar muitas vezes para fazer o meu trabalho escolar.
() Fazer o trabalho escolar não é um grande problema.
16. () Eu tenho dificuldade para dormir todas as noites.
() Eu tenho dificuldade para dormir muitas noites.
() Eu durmo muito bem.
17. () Eu estou cansado de vez em quando.

- () Eu estou cansado muitas vezes.
 - () Eu estou cansado o tempo todo.
18. () Na maioria dos dias eu não sinto vontade de comer.
- () Em muitos dias eu não sinto vontade de comer.
 - () Eu como muito bem.
19. () Eu não me preocupo com dores.
- () Eu me preocupo com dores muitas vezes.
 - () Eu me preocupo com dores o tempo todo
20. () Eu não me sinto sozinho.
- () Eu me sinto sozinho muitas vezes.
 - () Eu me sinto sozinho o tempo todo
21. () Eu nunca me divirto na escola.
- () Eu me divirto na escola apenas de vez em quando.
 - () Eu me divirto na escola muitas vezes.
22. () Eu tenho muitos amigos.
- () Eu tenho alguns amigos, mas gostaria de ter mais.
 - () Eu não tenho nenhum amigo.
23. () Meus trabalhos escolares estão bons.
- () Meus trabalhos escolares não estão tão bons quanto antes.
 - () Eu tenho me saído muito mal nas matérias em que eu costumava ser bom.
24. () Eu nunca consigo ser tão bom quanto outros garotos.
- () Eu posso ser tão bom quanto outros garotos, se eu quiser.
 - () Eu sou tão bom quanto outros garotos.
25. () Ninguém me ama realmente.
- () Eu não tenho certeza se alguém me ama.
 - () Eu tenho certeza de que alguém me ama

26. () Eu geralmente faço o que me pedem.

() Eu não faço o que me pedem na maioria das vezes.

() Eu nunca faço o que me pedem.

27. () Eu me dou bem com as pessoas.

() Eu me meto em brigas muitas vezes.

() Eu me meto em brigas o tempo todo.

ANEXO E – Inventário de Ansiedade Traço- Estado - IDATE C1**Questionário “Como estou me sentindo” – Forma C1**

Abaixo aparecem várias frases que meninos e meninas usam para indicar como se sentem.

Leia cada uma delas cuidadosamente e decida como você se sente **agora, neste momento**.

1 – Eu me sinto muito calmo.

Eu me sinto calmo.

Eu não me sinto calmo.

2 – Eu me sinto muito aborrecido.

Eu me sinto aborrecido.

Eu não me sinto aborrecido.

3 – Eu me sinto muito contente.

Eu me sinto contente.

Eu não me sinto contente.

4 – Eu me sinto muito nervoso.

Eu me sinto nervoso.

Eu não me sinto nervoso.

5 – Eu me sinto muito agitado.

Eu me sinto agitado.

Eu não me sinto agitado.

6 – Eu me sinto muito assustado.

Eu me sinto assustado.

Eu não me sinto assustado.

7 - Eu me sinto muito descansado.

Eu me sinto descansado.

Eu não me sinto descansado.

8 – Eu me sinto muito à vontade.

Eu me sinto à vontade.

Eu não me sinto à vontade.

9 – Eu me sinto muito preocupado.

Eu me sinto preocupado.

Eu não me sinto preocupado.

10 – Eu me sinto muito satisfeito.

Eu me sinto satisfeito.

Eu não me sinto satisfeito.

11 – Eu me sinto muito apavorado.

Eu me sinto apavorado.

Eu não me sinto apavorado.

12 – Eu me sinto muito feliz.

Eu me sinto feliz.

Eu não me sinto feliz.

13 – Eu me sinto muito seguro.

Eu me sinto seguro.

Eu não me sinto seguro.

14 – Eu me sinto muito bem-humorado.

Eu me sinto bem-humorado.

Eu não me sinto bem-humorado.

15 – Eu me sinto muito perturbado.

Eu me sinto perturbado.

Eu não me sinto perturbado.

16 – Eu me sinto muito chateado.

Eu me sinto chateado.

Eu não me sinto chateado.

17 – Eu me sinto muito bem.

Eu me sinto bem.

Eu não me sinto bem.

18 – Eu me sinto com muito medo.

Eu me sinto com medo.

Eu não me sinto com medo.

19 - Eu me sinto muito confuso.

Eu me sinto confuso.

Eu não me sinto confuso.

20 – Eu me sinto muito alegre.

Eu me sinto alegre.

Eu não me sinto alegre.

