

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

**Fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em
crianças e adolescentes com doença renal crônica:
associação com sintomas depressivos e ansiosos,
resiliência e qualidade de vida.**

Belo Horizonte

Agosto

2015

Janaina Matos Moreira

Fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes com doença renal crônica: associação com sintomas depressivos e ansiosos, resiliência e qualidade de vida.

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

Coorientadores: Prof. Dr. Antônio Lucio Teixeira

Profa. Dra. Ana Cristina Simões e Silva

Belo Horizonte

Agosto

2015

- 043 Moreira, Janaina Matos.
- Fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes com doença renal crônica: associação com sintomas depressivos e ansiosos, resiliência e qualidade de vida [manuscrito] / Janaina Matos Moreira. - 2015.
- 199 f. : il. ; 29,5 cm.
- Orientador: Arthur Melo e Kummer. Co-orientadores: Antônio Lucio Teixeira, Ana Cristina Simões e Silva.
- Tese (doutorado) - Universidade Federal de Minas Gerais, Instituto de Ciências Biológicas.
1. Insuficiência renal crônica - Teses. 2. Inflamação - Teses. 3. Ansiedade - Teses. 4. Depressão - Teses. 5. Qualidade de vida - Teses. 6. Resiliência (Traço de personalidade) - Teses. 7. Neurociências - Teses. I. Kummer, Arthur Melo e. II. Teixeira, Antônio Lucio. III. Silva, Ana Cristina Simões e. IV. Universidade Federal de Minas Gerais. Instituto de Ciências Biológicas. V. Título.

CDU: 612.8



UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM NEUROCIÊNCIAS

UFMG

ATA DA DEFESA DE TESE DA ALUNA JANAINA MATOS MOREIRA

Realizou-se, no dia 12 de agosto de 2015, às 08:00 horas, Sala 029 Faculdade de Medicina da UFMG, da Universidade Federal de Minas Gerais, a 36ª defesa de tese, intitulada *Fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes com doença renal crônica: associação com sintomas depressivos e ansiosos, resiliência e qualidade de vida.*, apresentada por JANAINA MATOS MOREIRA, número de registro 2014709674, 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 (Universidade Federal de Minas Gerais), Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior (UFMG), Prof(a). Cristina Maria Bouissou Morais Soares (UFMG), Prof(a). Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira (UFVJM), Prof(a). João Vinícius Salgado (UFMG), Prof(a). Marco Antônio Silva Alvarenga (UFSJ).

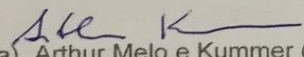
A Comissão considerou a tese:

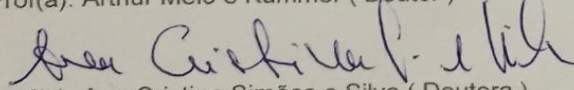
Aprovada

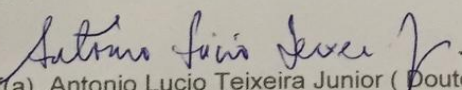
Reprovada

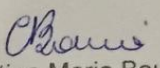
Finalizados os trabalhos, lavrei a presente ata que, lida e aprovada, vai assinada por mim e pelos membros da Comissão.
Belo Horizonte, 12 de agosto de 2015.

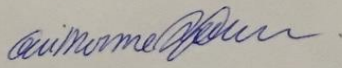
Vanessa Aparecida de Oliveira Bastos - Secretário(a)

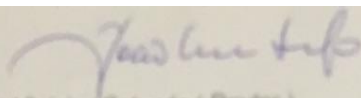

Prof(a). Arthur Melo e Kummer (Doutor)


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

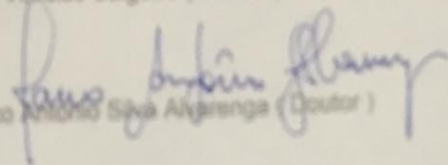

Prof(a). Antonio Lucio Teixeira Junior (Doutor)


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


Prof(a). Guilherme Nogueira Mendes de Oliveira (Doutor)



Prof(a). João Vicius Salgado (Doutor)



Prof(a). Marco Antonio Silva Alvarenga (Doutor)

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:

POLLIANA TOLEDO NUNES

Dedicatória...

Dedico este trabalho a meu marido Albená.

AGRADECIMENTOS

Todo o trabalho que aqui culminou não seria possível sem que me ombreassem pessoas muito melhores do que eu. Impossível descrever minha gratidão de forma exata. Mas aqui fica esse testemunho.

Obrigada, de todo o coração aos Profs. Drs. Arthur Melo Kummer, Antônio Lúcio Teixeira e Ana Cristina Simões e Silva, por terem me acolhido e guiado em todos esses caminhos.

A todos os amigos do LIIM, que me ensinam sempre o equilíbrio entre desempenho e humildade e colaboração. Obrigada por tudo!

Á Thayane e Guilherme, professoras Ana e Juliana e professores Fernando e Afonso Timão pelo auxílio inestimável na coleta dos dados.

A todos os participantes e suas famílias que participaram do projeto, por dividirem conosco seus pensamentos e sentimentos, com quem aprendemos muito. A toda a equipe do Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e do Setor de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG, por todo o auxílio e disponibilidade.

A todos os meus colegas da pediatria, especialmente do PA, por todo o apoio e incentivo desde o início dessa caminhada.

A toda minha família e aos “amigos-família”, que dividiram comigo as alegrias e ansiedades deste processo. Amo vocês.

E sempre ao Bê, por tudo.

“A mim que desde a infância venho vindo,
como se o meu destino,
fosse o exato destino de uma estrela,
apelam incríveis coisas:
pintar as unhas, descobrir a nuca,
piscar os olhos, beber.
Tomo o nome de Deus num vão.
Descobri que a seu tempo
vão me chorar e esquecer.
Vinte anos mais vinte é o que tenho,
mulher ocidental que se fosse homem,
amaria chamar-se Fliud Jonathan.
Neste exato momento do dia vinte de julho,
de mil novecentos e setenta e seis,
o céu é bruma, está frio, estou feia,
acabo de receber um beijo pelo correio.
Quarenta anos: não quero faca nem queijo.
Quero a fome.”

Adélia Prado

Sumário

1. Introdução -----	22
1.1 Justificativa -----	23
2. Antecedentes científicos:	
2.0 Doenças crônicas na infância e adolescência-----	24
2.0.1 Doença renal crônica na infância e adolescência -----	24
2.1 Alterações comportamentais e da qualidade de vida em doenças crônicas pediátricas -----	27
2.1.1 Alterações cognitivas, comportamentais e da qualidade de vida em crianças e adolescentes com DRC -----	28
2.2 Fatores implicados na neurobiologia dos transtornos psiquiátricos em doenças crônicas -----	41
2.2.1 Marcadores inflamatórios -----	42
2.2.2 Fatores neurotróficos -----	50
2.3 Resiliência: fator protetor ao desenvolvimento de alterações comportamentais em doenças crônicas -----	54
3. Hipótese -----	60
4. Objetivos:	
4.1 Objetivo geral -----	60
4.2 Objetivos específicos -----	60
5. Metodologia:	
5.0 Aspectos Éticos-----	61
5.1 Delineamento do estudo -----	61
5.2 Período e local de coleta -----	61
5.3 Pacientes -----	62
5.3.1 Critérios de Inclusão -----	62
5.3.2 Critérios de Exclusão -----	62
5.4 Controles -----	64
5.4.1 Critérios de Inclusão -----	64
5.4.2 Critérios de Exclusão -----	64
5.5 Instrumentos:	
5.5.1 Escala utilizada para avaliar resiliência -----	64
5.5.2 Escala utilizada para avaliar qualidade de vida -----	64

5.5.3 Escalas utilizadas para avaliar sintomas psiquiátricos -----	65
5.6 Avaliação dos fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios-----	66
5.6.1 Coleta do sangue periférico-----	66
5.6.2 Análise de fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios-----	67
5.7 Procedimentos estatísticos -----	68
6. Resultados -----	69
7. Discussão -----	93
8. Conclusão -----	103
9. Referências Bibliográficas-----	104
10. Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais -----	133
11. Anexo 2: Adendo ao projeto e parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais -----	134
12. Anexo 3: Formulário para coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais das crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento conservador acompanhados no Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFMG---	135
12. Anexo 4: Formulário para coleta de dados demográficos dos controles-----	137
13. Anexo 5: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Criança e Responsável)	138
14. Anexo 6: Termo De Consentimento Livre E Esclarecido (Para os adolescentes de 12 a 18 anos incompletos)-----	140
15. Anexo 7: Escala de Resiliência de Wagnild & Young -----	142
16. Anexo 8: Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventory- Relato das crianças e adolescentes -----	145
17. Anexo 9: Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventory- Relato dos pais -----	146
18. Anexo 10: CDI: Child Depression Inventory- Inventário de Depressão Infantil --	147
19. Anexo 11: SCARED-P: Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders parent version- versão para pais -----	150
20. Anexo 12: SCARED-C: Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders child version- versão para crianças -----	152
21. Anexo 13: Dados laboratoriais das crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG.-----	155
22. Anexo 14: Dados antropométricos de crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de	

Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, classificados de acordo com os escores Z para idade e sexo da OMS.-----	156
23. Apêndice 1: Artigo Moreira et al. Transtornos neuropsiquiátricos e doenças renais: uma atualização. J. Bras. Nefrol. 2014;36(3):396-400-----	157
26. Apêndice 2: Artigo “Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease.” Pediatr Nephrol. 2015 ---	171

Resumo:

Introdução: Marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos associam-se à sintomatologia psiquiátrica na população geral. Em doenças crônicas, como a doença renal (DRC), modificações do perfil inflamatório se associam à gravidade da evolução e à ocorrência de morbidade psiquiátrica. Alterações comportamentais são descritas em crianças e adolescentes com DRC, influenciando negativamente sua qualidade de vida, entretanto permanece desconhecida sua relação com os fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios.

Objetivos: Avaliar fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes com DRC em comparação aos controles saudáveis, e sua associação com sintomas depressivos e ansiosos, resiliência e qualidade de vida.

Métodos: Avaliados 34 pacientes com DRC e 108 controles saudáveis, utilizando-se as escalas de Resiliência de Wagnild e Young, Inventários Pediátricos de Qualidade de Vida (PedsQLTM) e de Depressão Infantil (CDI) e escala de avaliação de transtornos de ansiedade na infância (SCARED). Realizadas dosagens de fatores neurotróficos, quimiocinas, citocinas e adipocinas em subamostra de 34 controles e 34 pacientes.

Resultados: Crianças e adolescentes com DRC apresentaram maior frequência de inadequação escolar, menores escores de qualidade de vida global, físico e psicossocial. Não houve diferença entre a frequência de sintomas depressivos ou ansiosos clinicamente significativos, porém os pacientes apresentaram pontuações mais elevadas de ansiedade de separação. Menores escores de resiliência e qualidade de vida foram preditores independentes da ocorrência de sintomas depressivos nesse grupo. Os pacientes apresentaram redução das concentrações de BDNF e CXCL8/IL-8 e aumento de sTNFR1 e sTNFR2, resistina, adiponectina, CCL2/MCP-1, CXCL-9/MIG e CCL5/RANTES em comparação aos controles. Entre os pacientes com sintomas ansiosos clinicamente significativos, foram detectados valores mais baixos de NGF, GDNF, NT3, NT4/5 e IL-33/ST2. Na análise multivariada NGF, escore do CDI, idade, e ritmo filtração glomerular permaneceram como preditores independentes.

Conclusão: Crianças e adolescentes com DRC apresentam alteração do perfil de fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios, associados a piores escores de qualidade de vida e mais sintomas de ansiedade de separação. Resiliência e qualidade de vida foram preditores independentes da ocorrência de sintomas depressivos nesse grupo.

Palavras-Chave: inflamação; renal; depressão; ansiedade; qualidade de vida; resiliência

Abstract:

Background: Inflammatory markers and neurotrophic factors have been associated with psychiatric symptoms in the general population. In studies with chronic diseases, including renal disease (CKD), a proinflammatory profile is related to psychiatric morbidity and worsening of the prognosis. Behavioral changes have been reported in children and adolescents with CKD, negatively influencing their quality of life, but its relationship with neurotrophic factors and inflammatory markers is still unknown.

Objective: To evaluate neurotrophic and inflammatory factors in children and adolescents with CKD in comparison to controls, and its association with psychiatric symptoms, resilience and quality of life.

Methods: Demographic and clinical data were collected from 34 children and adolescents with CKD and 108 healthy controls. Participants were evaluated with Wagnild and Young Resilience Scale, Pediatric Quality of Life (QoL) Inventory 4.0 (PedsQLTM), Child Depression Inventory (CDI) and Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders (SCARED) scales. Neurotrophic factors, chemokines, cytokines and adipokines were measured in 34 controls and patients with CKD.

Results: Children and adolescents with CKD had higher frequency of delayed educational attainment, lower overall QoL scores, as well as poorer scores in the physical and psychosocial subdomains of QoL instruments. There was no difference between the occurrence of clinically significant depressive or anxiety symptoms, but patients had higher scores of separation anxiety. Lower scores of resilience and quality of life were independent predictors of depressive symptoms in this group. Reduced BDNF and CXCL8/IL-8 concentrations and increased sTNFR1 and sTNFR2, resistin, adiponectin, CCL2/MCP-1, CXCL-9/MIG and CCL5/RANTES were identified in CKD patients in comparison to controls. Among patients with clinically significant anxiety symptoms, lower values of NGF, GDNF, NT3, NT4/5 and IL-33/ST2 were observed, but only NGF and CDI scores, age, and glomerular filtration rate remained as independent predictors in multivariate analysis.

Conclusion: Children and adolescents with CKD exhibited an altered profile of neurotrophic factors and inflammatory biomarkers, as well as lower scores of quality of life and more symptoms of separation anxiety. Lower scores of resilience and quality of life were independent predictors of depressive symptoms.

Key-words: renal; psychiatric; depression; anxiety; quality of life; resilience

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características clínicas, etiologia e classificação da doença renal crônica em crianças e adolescentes em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG. (pág 69)

Tabela 2: Características sócio-demográficas das crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e dos controles. (pág 71)

Tabela 3: Sintomas depressivos e ansiosos em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, de acordo com informações fornecidas pelas crianças e adolescentes. (pág 72)

Tabela 4: Sintomas depressivos e ansiosos clinicamente significativos, de acordo com ponto de corte validado para as escalas na população brasileira, e presença de ideação suicida em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, de acordo com informações das crianças e adolescentes. (pág 73)

Tabela 5: Escores de resiliência e qualidade de vida (Peds-QL) em crianças e adolescentes com doença renal crônica acompanhados no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, segundo informação fornecida pelas crianças e adolescentes. (pág 74)

Tabela 6: Comparações univariadas estatisticamente significativas envolvendo sexo, idade acima de 12 anos, sintomas depressivos significativos e ideação suicida em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG. (pág 77)

Tabela 7: Correlações entre idade, tempo de doença, sintomas ansiosos, depressivos, e escores de resiliência e qualidade de vida e em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG. (pág 78)

Tabela 8: Dosagens plasmáticas de fatores neurotróficos mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no

Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles. (pág 79)

Tabela 9: Dosagens plasmáticas de citocinas e receptores mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles. (pág 83)

Tabela 10: Dosagens plasmáticas de quimiocinas mensuradas através de CBA (Cytometric Bead Array) em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles . (pág 87)

Tabela 11: Dosagens plasmáticas de adipocinas mensuradas através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles sem sobrepeso ou obesidade

Tabela 12: Dosagens plasmáticas de leptina mensuradas através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles classificados de acordo com o escore Z para o IMC

Tabela 13: Modelos de regressão linear múltipla (método *forward*) para avaliação da influência de variáveis clínicas e psicológicas nos sintomas ansiosos e depressivos em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG

LISTA DE QUADROS E FIGURAS

Quadro 1: Estudos no Brasil envolvendo avaliação da qualidade de vida em doença renal crônica, incluindo as diversas terapias de substituição renal, na população adulta e pediátrica. (pág 35)

Figura 1: Receptores de neurotrofinas. (pág 51)

Figura 2: Fluxograma de seleção de crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG durante o estudo. (pág 63)

Figura 3: Dosagens plasmáticas de fatores neurotróficos mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles. (pág 80)

Figura 4: Dosagens plasmáticas de fatores neurotróficos mensurados através de ELISA, em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG com sintomas ansiosos clinicamente significativos pelo SCARED-C global. (pág 82)

Figura 5: Dosagens plasmáticas de receptores solúveis do fator de necrose tumoral (TNF) mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles. (pág 84)

Figura 6: Dosagens plasmáticas de interleucina (IL)-33 e seu receptor ST2 mensurados através de ELISA, em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG com sintomas ansiosos clinicamente significativos mensurados pelo SCARED-C. (pág 86)

Figura 7: Dosagens plasmáticas de quimiocinas mensuradas através de CBA (Cytometric Bead Array) em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles. (pág 88)

Figura 8: Dosagens plasmáticas de adipocinas mensuradas através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles sem sobrepeso ou obesidade. (pág 91)

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

- AIDS: *Acquired Immunodeficiency Syndrome*
- AUQEI: *Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé.*
- BAI: *Beck Anxiety Inventory*
- BDI: *Beck Depression Inventory*
- BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*
- CBA: *Cytometric Bead Array*
- CCL2/MCP-1: *monocyte chemotactic protein-1*
- CCL3/MIP-1 α : *macrophage inflammatory protein 1 alfa*
- CCL5/RANTES: *regulated on activation, normal T expressed and secreted*
- CDC: *Center for Disease Control*
- CDI: *Child Depression Inventory*
- CD-RISC: *Conner-Davidson Resilience Scale*
- CDRS: *Children Depression Rating Scale*
- CES-D: *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*
- CKiD: *Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study*
- CT: *central de transplantes*
- CXCL8/IL-8: *interleukin 8*
- CXCL9/MIG: *monokine induced by gamma interferon*
- CXCL10/IP-10: *interferon gamma-induced protein 10*
- CXCL11/I-TAC: *interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant*
- DICA: *Diagnostic Interview for Children and Adolescents*
- DP: *diálise peritoneal*
- DSM: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*
- DRC: *doença renal crônica*
- DRCT: *doença renal crônica terminal*
- EBEPA: *Escala de Bem-Estar Psicológico para Adolescentes*
- ELISA: *enzyme-linked immunosorbent assay*
- Eq5d: *European Quality of life*
- eRFG: *ritmo de filtração glomerular estimado*
- GDNF: *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*
- HADS : *Hospital Anxiety and Depression Scale*
- HAM-D: *Hamilton Depression Rating Scale*
- HAS: *hipertensão arterial sistêmica*

HD: hemodiálise

HSS: *Hemodialysis Stressors Scale*.

IDATE: Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberg

IL: interleucina

IMC: índice de massa corporal

IMIP: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira

KDQOL-SF: *Kidney Disease and Quality of Life - Short Form*

K-SADS: *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia*

MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*

NF- κ B: *kappa B nuclear factor*

NGF: *Nerve Growth Factor*

NT: *neurotrophin*

p75^{NTR}: *neurotrophin receptor p75*

PA: pressão arterial

Peds-QL: *Pediatric Quality of Life Inventory*

PTH: paratormônio

QI: quociente de inteligência

QOL: *Quality of Life Index*

QV: qualidade de vida

QVRS: qualidade de vida relacionada à saúde

RFG: ritmo de filtração glomerular

SBN: Sociedade Brasileira de Nefrologia

SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders child version*

SCARED-P: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders parent version*

SCICA: *Semistructured clinical interview for children and adolescents*

SDQ: *Strengths and Difficulties questionnaire*

SF-36: *Medical Outcome Survey - Short Form*

SSQ: *Social Support Questionnaire*

sTNFR: *soluble TNF receptor*

TNF: *tumor necrosis factor*

TR: transplante renal

Trk: *tyrosine kinase*

TSR: terapia de substituição renal

WHOQOL: *World Health Organization Quality of Life Instrument*

WHOQOL-BREF: *World Health Organization Quality of Life Instrument- Short Form.*

LISTA DE ANEXOS e APÊNDICES

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais -----	133
Anexo 2: Adendo ao projeto e parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais-----	134
Anexo 3: Formulário para coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais dos pacientes-----	135
Anexo 4: Formulário para coleta de dados demográficos dos controles-----	137
Anexo 5: Termo de Consentimento livre e esclarecido- Criança e responsável-----	136
Anexo 6: Termo de Consentimento livre e esclarecido- Adolescentes de 12-18 anos-----	140
Anexo 7: Escala de Resiliência de Wagnild & Young-----	142
Anexo 8: Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventory- Relato das crianças e adolescentes (folha de rosto)-----	145
Anexo 9: Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventory- Relato dos pais-----	146
Anexo 10: CDI: Child Depression Inventory- Inventário de Depressão Infantil ----	147
Anexo 11: SCARED-P: Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders parent version- versão para pais-----	150
Anexo 12: SCARED-C: Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders child version- versão para crianças-----	152
Anexo 13: Dados laboratoriais das crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG.-----	155
Anexo 14: Dados antropométricos de crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, classificados de acordo com os escores Z para idade e sexo da OMS-----	156
Apêndice 1: Artigo: Moreira JM, Matta SM, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Simões e Silva AC. Transtornos neuropsiquiátricos e doenças renais: uma atualização. J. Bras. Nefrol. 2014; 36(3):396-400 -----	157
Apêndice 2: Artigo: Moreira JM, Bouissou Morais Soares CM, Teixeira AL, Simões E Silva AC, Kummer AM. “Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease.” <i>Pediatr Nephrol.</i> 2015 Jul 27	

Introdução

As doenças crônicas constituem um grupo heterogêneo, que apresentam como características em comum a demanda de cuidados médicos por um período superior a três meses. Tais doenças acarretam comprometimento funcional, modificações significativas em relação ao estilo de vida prévio e necessidade de ajustes contínuos devido à imprevisibilidade de sua evolução ou à ocorrência de complicações (Perrin *et al.* 1993, Hatherill 2007).

A resposta comportamental a uma doença crônica na infância e adolescência tem sido alvo de estudos ao longo dos anos, com resultados conflitantes. Características da doença de base (mas não somente sua gravidade), associadas à vulnerabilidade individual, influenciam o desenvolvimento de alterações comportamentais (Burke & Elliot 1999, Hatherill 2007). O aumento da morbidade psiquiátrica, especialmente sintomatologia depressiva, foi confirmado em metanálises (Lavigne & Faier-Routman 1992, Bennet 1994, Pinquart & Shen 2011, Pinquart & Teubert 2011). Um dos possíveis modelos para essa associação envolve o aumento da demanda adaptativa que ocorre em resposta à exposição contínua a estressores exógenos ou endógenos (como nas doenças crônicas). Essa exposição poderia acarretar modificações da resposta do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, do perfil inflamatório e da neurogênese. Tais processos estão relacionados à neurobiologia dos transtornos psiquiátricos em doenças clínicas (Yirmiya *et al.* 1999, Karatsoreos & McEwen 2008).

De maneira geral, a ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal por estressores provocaria um aumento da liberação de catecolaminas na circulação periférica, ativando células do sistema imune e aumentando a liberação de mediadores inflamatórios. Tais mediadores, atuando por diversas vias, tais como aferências do nervo vago, exerceriam efeitos diretos no sistema nervoso central (SNC), modificando o metabolismo de monoaminas e a produção de fatores neurotróficos. Em situações de modulação adequada, a secreção do cortisol agiria como *feedback* negativo sobre a resposta imune; todavia, em situações de exposição crônica aos estressores, a sensibilidade ao cortisol pode reduzir-se, ocasionando perda da imunomodulação e, conseqüentemente, levando ao desenvolvimento de quadros neuropsiquiátricos (Miller *et al.* 2009, Gold 2015).

Na população geral (adulta e pediátrica) concentrações reduzidas do fator nuclear derivado do cérebro (BDNF) (Pandey *et al.* 2010, Pallavi *et al.* 2013) e alteração no padrão de citocinas inflamatórias (Mills *et al.* 2013, Kim *et al.* 2014) foram detectadas

em pacientes deprimidos. Há poucos trabalhos incluindo pacientes com DRC, com resultados conflitantes, mas há evidências de um aumento no perfil pró-inflamatório entre aqueles com sintomas depressivos ou ansiosos (Montinaro *et al.* 2010, Ko *et al.* 2010, Knuth *et al.* 2014). Não encontramos estudos na população pediátrica com DRC com a inclusão de variáveis comportamentais em relação às concentrações de citocinas ou fatores neurotróficos.

Em oposição a esse risco encontram-se os fatores protetores, como recursos do indivíduo, família e ambiente, e especialmente sua capacidade de resiliência, ou seja, de adaptar-se e recuperar-se frente à adversidade (Windle 2011). A resiliência pode ser definida como o potencial para resistir ao risco e se desenvolver adequadamente (Pesce *et al.* 2004). Sua promoção em adolescentes pode reduzir a probabilidade de ocorrência de sintomas psiquiátricos (Hjemdal *et al.* 2007). A capacidade de resiliência dos indivíduos poderia reduzir o impacto que as doenças crônicas provocam, tendo sido observada correlação positiva entre a resiliência e comportamentos de promoção de saúde em pacientes com DRC (Ma *et al.* 2013), além de menos sintomas depressivos e mais satisfação com a vida (Lee *et al.* 2012).

1.1 Justificativa:

Marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos estão associados com sintomatologia psiquiátrica na população pediátrica geral e em alguns estudos com pacientes adultos com DRC. Em crianças e adolescentes com DRC, os estudos são escassos, e não há nenhum que tenha abordado essas variáveis comportamentais em conjunto e sua associação com fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios. Nesse sentido, o objetivo deste trabalho foi investigar a prevalência de sintomas psiquiátricos, os escores qualidade de vida e de resiliência nesta população em comparação aos controles saudáveis, bem como a associação desses parâmetros com fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios.

2. Antecedentes científicos

2.0 Doenças crônicas na infância e adolescência

A prevalência real de doenças crônicas na população pediátrica brasileira é desconhecida. No Relatório Final da Carga Global de Doença do Estado de Minas Gerais, em 2011 (SES-MG 2011), mais de 6000 casos de doenças não transmissíveis foram identificados na faixa etária dos cinco aos 14 anos, responsáveis por perdas de ano de vida saudável nessa faixa etária.

Uma nova perspectiva de entendimento dos fatores que influenciam o desenvolvimento saudável ou a ocorrência de doenças fez com que, nos últimos anos, a Academia Americana de Pediatria adotasse o conceito de “estresse tóxico” (Johnson *et al.* 2013). Esse termo pode ser caracterizado como uma exposição crônica ou repetida a eventos que provoquem ativação excessiva ou prolongada da resposta fisiológica de estresse (alostase), sem que haja um sistema adequado de proteção ou compensação. O estresse tóxico pode-se associar, em médio e longo prazo, a alterações da saúde física, contribuindo para a ocorrência de doenças crônicas na idade adulta, como síndrome metabólica (Gaysina *et al.* 2011) e doença coronariana (Bergh *et al.* 2015), e também para o desenvolvimento de morbidade psiquiátrica (Garner *et al.* 2012).

2.0.1 Doença renal crônica na infância e adolescência:

A doença renal crônica (DRC) caracteriza-se por um grupo heterogêneo de condições que culminam com o surgimento de lesão ou perda da função renal com duração superior a três meses (Soares *et al.* 2003). Esta perda funcional é geralmente lenta, progressiva e irreversível (SBN 2007). Além da perda das funções de filtração e excreção do rim e redução progressiva do ritmo de filtração glomerular (RFG), ocorrem também disfunções regulatória e endócrina.

Apesar de subdiagnosticada e subtratada no Brasil, as estimativas são de mais de dois milhões de brasileiros portadores de algum grau de disfunção renal (SBN 2007). Na infância, a prevalência da DRC em estudos internacionais é de 22 a 62 crianças por milhão (Soares *et al.* 2008). Em estudo realizado no estado de São Paulo identificou-se prevalência de 23,4 casos por milhão de crianças e adolescentes com doença renal crônica terminal (DRCT), baseado em informações de unidades de diálise e da Central de Transplantes (CT) (Nogueira *et al.* 2011). Esta forma de coleta de informações, porém, subestima a real ocorrência da DRC pediátrica.

Especificamente na população pediátrica, predominam como causas principais as uropatias e glomerulopatias, com frequências variando entre 31-85% e 19-40%, respectivamente (Riyuzo *et al.* 2003, Gerson *et al.* 2005, Wong *et al.* 2006, Pennafort & Queiroz 2011, Nogueira *et al.* 2011), de acordo com a população estudada. De forma geral, as causas congênicas respondem por até 50% dos casos em países desenvolvidos, enquanto as etiologias adquiridas e infecciosas predominam naqueles em desenvolvimento, onde a DRC frequentemente é diagnosticada em estágios mais avançados (Warady & Chadha 2007, Harambat *et al.* 2012, Olowu *et al.* 2013). Entre outras etiologias na infância podemos citar doenças sistêmicas, congênicas ou hereditárias, tumores e causas desconhecidas. No Brasil, grande proporção dos casos (até 45%) permanece sem definição etiológica, provavelmente um reflexo da demora em se realizar o diagnóstico de DRC (Nogueira *et al.* 2011).

Em um estudo anterior na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (Soares *et al.* 2003, Soares *et al.* 2008), as uropatias responderam por 56% dos casos de DRC, e dentre estas, bexiga neurogênica (29%), refluxo vesico ureteral (27%) e válvula de uretra posterior (15%) foram os diagnósticos mais frequentes. Entre as glomerulopatias (19%), os tipos histológicos mais comuns foram a glomeruloesclerose focal e segmentar (41%), nefrite lúpica (16%), proliferação mesangial (16%), membranoproliferativa (16%) e nefropatia por IgA (8%). Outras etiologias foram tubulopatias (11%) e doenças císticas (6%).

A DRC foi definida pela *National Kidney Foundation* (2002) através dos seguintes critérios: (1) lesão renal presente por um período igual ou superior a 3 meses, definida por anormalidades estruturais ou funcionais do rim, manifestada por alterações sanguíneas, urinárias, nos exames de imagem ou na biópsia renal, com ou sem diminuição do RFG; ou (2) RFG abaixo de 60 mL/min/1,73 m² por um período maior ou igual a 3 meses, com ou sem lesão renal.

A classificação da DRC em estágios é também baseada no RFG, considerado pela *National Kidney Foundation* (2002) como um dos indicadores de função renal mais adequados na prática clínica (Hogg *et al.* 2003).

Estágio 1: RFG \geq 90 mL/min/1,73 m²

Estágio2: RFG entre 60–89 mL/min/1,73 m²

Estágio 3: RFG entre 30–59 mL/min/1,73 m²

Estágio 4: RFG entre 15–29 mL/min/1,73 m²

Estágio 5: RFG < 15 mL/min/1,73 m² ou início de terapias de substituição renal

O estágio 5 é também denominado doença renal crônica terminal (DRCT), ou falência funcional renal (Kirsztajn *et al.* 2011). Estes valores, contudo, se aplicam apenas a crianças maiores de dois anos de idade. Abaixo desta faixa etária, deve-se considerar a redução do RFG abaixo de 50% do esperado, uma vez que o RFG se modifica com a idade, sexo e superfície corporal (Hogg *et al.* 2003).

A classificação da DRC em estágios tem significativas implicações, tanto na gravidade da doença, quanto na ocorrência de complicações, quanto nas ações terapêuticas e preventivas a serem tomadas, que diferem para cada estágio. Por exemplo, em estudo (Furth *et al.* 2011) realizado com 586 crianças como parte do *Chronic Kidney Disease in Children Cohort Study* (CKiD), houve um aumento de três vezes na frequência de acidose e déficits do crescimento e de 4-5 vezes de anemia, hiperfosfatemia e hiperpotassemia entre os pacientes com RFG de 30 mL/min/1,73 m² em comparação com aqueles com RFG acima de 50 mL/min/1,73 m².

Entre as complicações mais frequentes da DRC encontram-se as alterações cardiovasculares (hipertensão, hipertrofia ventricular esquerda, aterosclerose), dislipidemias, anemia, proteinúria, doença mineral óssea, retardo de crescimento e puberal, acidose metabólica e desnutrição (Wong *et al.* 2006, Mitsnefes 2012). Na DRCT pediátrica, a mortalidade é elevada, podendo ser até 30 vezes maior que a população da mesma idade (Groothoff *et al.* 2002, McDonald & Craig 2004). Em países desenvolvidos, ela está especialmente associada às causas cardiovasculares, pois as crianças e adolescentes com DRC estão entre as populações pediátricas com maior risco cardiovascular (Mitsnefes 2012). Podem ser também citadas as infecções e complicações do tratamento substitutivo (McDonald & Craig 2004). Entre outros fatores associados ao maior risco de óbito encontram-se o início precoce da DRC, longo período de diálise, doenças metabólicas ou sistêmicas primárias e hipertensão prolongada (Groothoff *et al.* 2002). Na infância e adolescência, a indicação precoce do transplante renal reduziu a taxa de mortalidade significativamente em comparação à diálise (Roscoe *et al.* 1991), assim como afetou positivamente o funcionamento cognitivo (Icard *et al.* 2011). O transplante renal é considerado o tratamento de escolha na DRCT (Warady & Chadha 2007).

O tratamento da DRC em crianças e adolescentes necessita de equipe multidisciplinar (Soares *et al.* 2008), e inclui o início de terapêutica específica, baseada no diagnóstico etiológico, avaliação e manejo de comorbidades, desaceleração da perda da função renal, prevenção e tratamento de complicações cardiovasculares, prevenção e tratamento das complicações decorrentes da redução da função renal (hipertensão arterial, anemia, déficits de crescimento), preparação e início de terapias de reposição renal (hemodiálise, diálise peritoneal ou transplante) (Hogg *et al.* 2003).

2.1 Alterações comportamentais e da qualidade de vida em doenças crônicas pediátricas

A presença de uma doença crônica constitui fator de risco para o comprometimento do desenvolvimento psicossocial, funcionamento acadêmico ou o aparecimento de sintomas psiquiátricos (Burke & Elliot 1999, Meijer *et al.* 2000, Piccinini *et al.* 2003, Bakr *et al.* 2007, Marciano *et al.* 2010). Crianças com doenças crônicas estão em risco de comprometimentos em seu desenvolvimento social, com tendência a comportamentos mais submissos (Meijer *et al.* 2000). Castro e Piccinini (2002) também ponderam que, embora a possibilidade de atrasos no desenvolvimento da criança seja relativa, a aquisição de autonomia pode ser acentuadamente modificada pela doença crônica. Estes mesmos autores, em outro estudo, também encontraram modificações no estilo parental e de práticas educativas em mães de crianças com doenças crônicas (Piccinini *et al.* 2003).

A ocorrência da doença crônica pode ser analisada em relação aos conceitos de “fatores de risco”. Esses podem ser definidos, segundo Pesce e colaboradores (2004), como “obstáculos individuais ou ambientais que aumentariam a vulnerabilidade do indivíduo para resultados negativos em seu desenvolvimento”. Essa vulnerabilidade seria a predisposição para o aparecimento de um resultado negativo no desenvolvimento, de sintomatologia psiquiátrica ou o desenvolvimento de comportamentos não eficazes. Tanto a gravidade, o número e o acúmulo de exposições a eventos estressores, quanto o significado atribuído pelo indivíduo a estes eventos e sua cronicidade, afetam o efeito destes fatores de risco (Masten 2001; Pesce *et al.* 2004). Em sua maioria, os fatores protetores e estressores são pólos opostos de uma mesma experiência, e entre ambos há um *continuum* de eventos possíveis. A resposta de um indivíduo a qualquer estressor

dependerá de sua avaliação da situação e sua capacidade de processar a experiência, atribuir-lhe um significado e a incorporar a seus sistemas de crenças (Rutter 1985).

Um trabalho comparando adolescentes entre 12 e 18 anos com doenças crônicas (20 com anemia falciforme, 40 com asma e 20 com diabetes *mellitus*) e 100 controles, identificou maiores escores de sintomas depressivos (mensurados utilizando o *Beck Depression Inventory*- BDI) e pior avaliação da autoestima (Seigel *et al.* 1990). Em uma amostra de 40 crianças com asma, a prevalência de sintomas depressivos foi de 30% (pelo *Children Depression Rating Scale*-CDRS), associando-se à ocorrência de hospitalizações no último ano, mas não a outras medidas de gravidade (Morrison *et al.* 2002). A presença de sintomas depressivos foi preditor independente da variância na avaliação da escala de dor em pacientes pediátricos com artrite reumatoide juvenil (Margetic *et al.* 2005). Hysing e colaboradores (2007) utilizaram o *Strenght and Difficulties Questionary* (SDQ) respondido por pais e professores de 9430 crianças de 7 a 9 anos de idade da comunidade. Dentre estas, foram identificadas 537 com doenças crônicas, que mostraram um risco aumentado para o aparecimento de distúrbios comportamentais, tanto para meninas (*Odds Ratio* (OR): 2.11) quanto para meninos (OR: 2.10). Em crianças e adolescentes com anemia falciforme, uma revisão concluiu que sintomas depressivos e ansiosos são frequentes nessa população, impactando negativamente sua avaliação da qualidade de vida (Benton *et al.* 2007). Uma metanálise de estudos com adolescentes com doença inflamatória intestinal concluiu que os mesmo apresentam maior prevalência de transtornos depressivos mesmo em comparação com pacientes com outras doenças crônicas (fibrose cística, diabetes ou migrânea) e pior qualidade de vida em comparação a controles (Greenley *et al.* 2013). Metanálises também confirmaram a maior prevalência de alterações comportamentais e morbidade psiquiátrica, especialmente sintomas depressivos (Lavigne & Faier-Routman 1992, Bennet 1994, Pinquart & Shen 2011, Pinquart & Teubert 2011).

2.1.1 Alterações cognitivas, comportamentais e da qualidade de vida em crianças e adolescentes com DRC:

- Alterações cognitivas:

Alterações cognitivas e atraso do desenvolvimento neuropsicomotor são classicamente descritos como complicações da DRC, e podem ocorrer tanto pela presença de

comorbidades associadas, especialmente, às malformações renais adquiridas, quanto pelo efeito prolongado da uremia, hipertensão, anemia e outras complicações da DRC sobre o sistema nervoso central (SNC) (Brouns & DeDeyn 2004, Wong *et al.* 2012, Zurowska *et al.* 2013). Além disso, as próprias terapias de substituição renal estão associadas a complicações envolvendo o SNC (Brouns & DeDeyn 2004). O agressivo tratamento da anemia, desnutrição e o início de terapias de substituição renal têm resultado em melhor prognóstico cognitivo em geral (Warady *et al.* 1999, Madden *et al.* 2003).

Além das causas anteriormente citadas, o absenteísmo escolar pode se associar à DRC (Soliday *et al.* 2001, Marciano *et al.* 2010), agravando as dificuldades de aprendizagem. Pennafort e Queiroz (2011), em um estudo por revisão de prontuários de 33 crianças e adolescentes com DRCT em diálise na cidade de Fortaleza, identificaram que 89,1% destes pacientes não conseguiam conciliar o estudo com as sessões dialíticas. Gipson e colaboradores (2004), em uma revisão a respeito de DRC e sistema nervoso central, concluíram que a função cognitiva geral está comprometida em crianças com DRC.

De modo geral, quanto mais cedo o início da DRC, pior o prognóstico cognitivo, atribuído tanto a insultos ao SNC em períodos vulneráveis, quanto à associação da DRC com outras doenças. Em relação à modalidade terapêutica, os pacientes em diálise apresentam mais déficits de atenção, linguagem, habilidades visuo-espaciais e memória. Em geral, os pacientes após transplante têm melhores escores do que aqueles em outras modalidades ou tratamento conservador, porém ainda abaixo de seus pares saudáveis.

Em concordância com estas conclusões, mais recentemente Icard e colaboradores (2011) avaliaram 26 pacientes com DRC entre um e 18 anos de idade, sendo seis após transplante, 20 com DRC em tratamento conservador e 23 controles. As avaliações foram realizadas com intervalo de cerca de um ano entre elas. Nos três grupos houve diferenças significativas entre as avaliações. Todavia, enquanto as crianças após transplante apresentaram um aumento médio no quociente de inteligência de 12.17(\pm 12.02) pontos, aquelas em tratamento conservador tiveram uma queda de -3.45 (\pm 15.53) pontos. O grupo controle mostrou uma modificação positiva de 3.00 pontos (\pm 5.68). Um estudo multicêntrico (Hooper *et al.* 2011), utilizando dados do CKiD, teve como objetivo avaliar pacientes com doença renal leve à moderada. Foram recrutados 368 pacientes pediátricos de 6 a 16 anos, com duração média da DRC de 8 anos. Cerca de 50% tinha diagnóstico de hipertensão. Enquanto a média dos escores de QI encontrava-

se dentro do esperado para a faixa etária, a frequência de pacientes abaixo de pelo menos um desvio-padrão da média foi de 21% a 40%, sendo que na população geral este percentual fica em torno de 16%. A disfunção executiva, especialmente, ocorreu entre 27-40% das crianças e adolescentes. O RFG foi um preditor significativo do desempenho acadêmico, assim como a escolaridade materna. Pacientes com história de baixo peso ao nascer e comorbidade com epilepsia pontuaram mais baixo que o restante. Amr e colaboradores (2013) estudando 24 pacientes, entre 10 e 15 anos, com DRC, sendo 12 em tratamento conservador, identificaram quocientes de inteligência geral, verbal e de realização significativamente menores em relação aos controles saudáveis. E aqueles com DRC pré-diálise mostraram piores pontuações nos subtestes aritméticos. Assim, pode-se concluir que, apesar dos avanços da terapêutica e melhoria da gravidade dos déficits previamente relatados, os pacientes pediátricos com DRC permanecem em risco de alterações cognitivas e dificuldades de aprendizagem.

- Alterações da qualidade de vida:

O termo qualidade de vida (QV) é frequentemente utilizado, na linguagem cotidiana, como o sinônimo de um estado a ser almejado na vida diária, incluindo sentimentos de satisfação e bem-estar (CDC 2000). Na literatura científica, por volta dos anos 1930, o termo passou a ser utilizado em trabalhos médicos (Seidl & Zannon 2004), passando a ser o objeto de estudo de diversas áreas. Campbell e colaboradores puderam que a QV seria uma “... entidade vaga e etérea, sobre a qual muitos falam, porém a respeito da qual ninguém sabe realmente o que fazer.” (Campbell *et al.* 1976, apud Awad & Voruganti 2000). Entre as diversas definições para o tema, Calman (1984) pontua que a QV para o indivíduo depende de seu estilo de vida atual, de suas experiências passadas, e de suas esperanças, sonhos e ambições para o futuro. Quando as experiências atuais se assemelham às esperanças e aos anseios dos indivíduos, poderíamos falar de uma “boa” qualidade de vida. Dessa forma, melhorar a QV implica em tentar reduzir a distância entre os desejos e aspirações e a realidade. Ele também pondera que o conceito implica que essa avaliação seja feita pelo próprio indivíduo, levando em conta diversos aspectos de sua vida e relacionada a seus próprios objetivos e aspirações. A melhoria da QV estará, portanto relacionada ao alcançar destas aspirações e, à medida que estas se tornam realidade, os objetivos mudam, tornando o processo dinâmico e a avaliação mutável.

O conceito de qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS) surgiu a fim de englobar os aspectos gerais da qualidade de vida que claramente influenciam a saúde (física ou mental). A intenção deste construto é refletir, de forma mais adequada, a prevalência de disfunções ou incapacidades associadas às doenças crônicas ou infecciosas, lesões ou outros problemas de saúde, assim como ao seu tratamento. A QVRS é, portanto, definida como um construto multidimensional, composto pela percepção do paciente do impacto da doença e seu tratamento em uma variedade de aspectos da vida, incluindo domínios físicos, psicológicos e sociais (Hennessy *et al.* 1994).

Na população pediátrica, é necessário considerar dificuldades específicas na mensuração, como a variabilidade em relação ao informante. Os estudos iniciais de descrição da QV em crianças focavam-se, invariavelmente, em comprometimentos funcionais descritos pelos médicos ou pais, tradicionalmente desconsiderando as informações fornecidas pelas crianças como pouco confiáveis (Eiser & Morse 2001). De forma geral, a concordância das informações entre pais e crianças se mostrou ruim para os domínios funcionais ou emocionais, sendo melhor entre pais e crianças doentes do que entre os saudáveis, e melhor para domínios objetivos, como dificuldades físicas, sintomas e níveis de atividade. Isso não significa que estas informações não sejam relevantes, mas sim de que se trata de perspectivas diferentes de uma mesma situação. Podem-se considerar as informações dos pais e das crianças e adolescentes como complementares (Eiser & Morse 2001).

Em um estudo multicêntrico, realizado entre 2000 e 2007, Varni e colaboradores (2007) avaliaram diversos grupos de doenças crônicas em comparação aos controles saudáveis. Da amostra de 2500 crianças e adolescentes, 96 tinham DRC. Destes, 45 haviam recebido um transplante, 32 se encontravam em hemodiálise (HD) e 19 em diálise peritoneal (DP). Os pacientes com DRC pontuaram abaixo dos controles em todos os domínios, tanto na informação dos pacientes quanto dos pais, com o tamanho de efeito mais robusto para os domínios físico e escolar. Entretanto, apresentaram os maiores escores no domínio psicológico em relação a todos os outros pacientes. Dentre as modalidades terapêuticas, pacientes após transplante mostraram melhores escores nos domínios global e físico em relação aqueles em HD na informação dos pacientes, e em todos os domínios na informação dos pais.

Especificamente na população com DRC, McKenna e colaboradores (2006) avaliaram 20 crianças e adolescentes entre 2 e 18 anos com DRC em tratamento conservador, 12 em HD ou DP e 27 após transplante. Todos os pacientes, especialmente os pós-transplantes, pontuaram abaixo dos controles. Entre as características clínicas da doença renal, somente o número de medicações utilizadas se associou ao domínio físico e se correlacionou negativamente à pontuação do mesmo ($r = -0,38$; $p < 0,0001$).

Em outro estudo, feito por Chiu e colaboradores (2006), incluindo pacientes entre 8 e 18 anos, não houve diferenças significativas entre 17 pacientes em DP em relação aos 19 após transplante, tanto na informação dos pais quanto dos próprios pacientes, nem tampouco para idade e sexo.

Em um estudo de coorte multicêntrico, parte do CKiD, Gerson e colaboradores (2010) avaliaram 402 crianças e adolescentes entre 2 a 16 anos de idade, com um RFG estimado entre 30 a 90 ml/min/m². Em torno de 85% da amostra tinha como etiologia da DRC uma alteração urológica estrutural. Os pais e pacientes acima de oito anos respondiam aos questionários. As crianças e adolescentes com DRC apresentaram escores mais baixos do que os controles, indicando pior QV ($p < 0,001$), em todos os domínios do instrumento (global, físico, psicológico, social e escolar), sendo que a principal diferença ocorreu em relação ao funcionamento escolar. A duração da DRC e escolaridade materna se associaram a maiores escores de QV, e sexo feminino se associou a escores mais elevados no domínio escolar. A baixa estatura se associou a um comprometimento global da QV. Não houve diferença entre os estágios da DRC. Não foi descrita diferença entre os escores dos pais e pacientes. A fadiga e distúrbios de sono também demonstraram impactar a QV em 301 crianças e adolescentes com DRC, e se associaram a piores valores de RFG em um estudo de Roumelioti e colaboradores (2010), também parte do CKiD.

López e colaboradores (2010) compararam 57 controles e 71 pacientes com DRC, sendo que 22 em tratamento conservador, 33 pós-transplante e 16 em terapia de substituição renal (11 em DP e 5 em HD). Os escores de QV avaliados pelas crianças e adolescentes com DRC se mostraram significativamente menores nos domínios de funcionamento físico, percepção de saúde e global ($p < 0,01$). Os pacientes em HD se mostraram piores em relação aos outros grupos, especialmente no funcionamento emocional.

Em uma amostra de 21 pacientes após transplante renal, entre dois e 18 anos, utilizando o PedsQL genérico e também a escala específica para DRCT, houve comprometimento

da qualidade de vida em relação às escalas de referência. No que se refere às queixas específicas da DRC, fadiga esteve presente em 43%, e preocupação com a aparência física e sintomas como cefaleia e sede provocaram preocupação. A interrupção escolar e a dificuldade no relacionamento com pares também foram áreas apontadas pelo estudo, e houve discordância entre os escores dos pacientes e cuidadores (Anthony *et al.* 2010).

Diseth e colaboradores (2011) avaliaram a QV e saúde mental de 38 crianças e adolescentes entre 3 e 19 anos de idade após transplante renal (no mínimo 1 ano depois). Os pacientes foram comparados a 42 controles saudáveis e 40 com leucemia linfoblástica aguda. Os pacientes com DRC apresentaram menores escores de QV e maior frequência de sintomas pelo Questionário de Habilidades e Dificuldades (SDQ), tanto através das informações das crianças quanto dos pais.

No Brasil, a maioria dos estudos foi realizada em adultos. Esses estudos confirmaram a associação entre sintomas psiquiátricos e piores escores de QV, especialmente em relação ao domínio físico, e se encontram resumidos no Quadro 1. Entre pacientes em diálise, piores escores em diversos domínios de QVRS são muito frequentes. Quando comparadas as modalidades substitutivas, em geral os pacientes transplantados apresentam melhores escores de QV. Houve associação significativa, em vários estudos, entre sintomas depressivos e pior qualidade de vida.

Na Unidade de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Minas Gerais, Marciano e colaboradores (2011) realizaram estudo com 136 pacientes pediátricos com DRC entre 2 e 17 anos (75 em tratamento conservador, 38 em diálise e 23 após transplante). Os escores de QVRS de pacientes com DRC foram significativamente menores em quase todos os domínios em comparação aos controles saudáveis, além de prevalência de 60,2% de alterações emocionais e comportamentais identificadas pelo SDQ. Houve uma correlação negativa entre estas alterações e os escores de QV ($r = -0,552$, $p < 0,001$). Curiosamente, o único fator que permaneceu associado à baixa QV foi a ausência de religião. Como na maioria dos outros estudos, a percepção dos cuidadores sobre a QV dos pacientes foi pior do que a das crianças e adolescentes.

Outro estudo brasileiro (Frota *et al.* 2010) estudo avaliou 13 crianças em diálise, entre 4 a 12 anos, utilizando o AUQEI (*Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé*), e metodologia qualitativa e quantitativa de análise. Eles classificaram os escores de

qualidade de vida de 61,53% das crianças como regulares e 38,46% como "prejudicadas".

No Instituto da Criança em São Paulo, foi realizado estudo (Lopes *et al.* 2011) com quinze crianças ou adolescentes entre 2 a 18 anos, com DRC estágios 4 e 5, para tradução da escala específica para DRCT, o PedsQL ESRD (*End-stage renal disease*). Nesse trabalho não foram publicados resultados do estudo em comparação com a escala genérica.

Recentemente, em Recife, 40 crianças e adolescentes, entre oito e dezessete anos, foram avaliados quanto à capacidade física e funcional através de um teste de caminhada de 6 minutos e espirometria. Na amostra, 13 estavam em tratamento conservador, nove em DP, 10 em HD e oito pós-transplante. Oitenta e cinco por cento foram classificados como sedentários (menos de 2 horas de atividade física por semana). Os pacientes após transplante apresentaram os melhores escores entre os grupos, e aqueles que praticavam atividade física obtiveram escores maiores em relação aos sedentários (Teixeira *et al.* 2014).

Quadro 1: Estudos no Brasil sobre avaliação da qualidade de vida em doença renal crônica, incluindo as diversas terapias de substituição renal, na população adulta e pediátrica

Autores	Local	Sujeitos	Idade	Instrumentos	Resultados
Abreu <i>et al.</i> 2011	6 centros de TSR, São Paulo, SP.	189 pacientes em HD e 161 em DP	Acima de 18 anos	KDQOL-SF	Pacientes em DP tiveram maiores escores de satisfação, suporte pela equipe e satisfação com a saúde em 1 ano, e os em HD apresentaram maior proporção de melhora.
Alvares <i>et al.</i> 2012	152 centros de TSR no Brasil.	3036 pacientes: 1621 em HD, 788 em DP e 627 pós TR.	Acima de 18 anos	SF-36	Pacientes transplantados possuem melhor QV no domínio físico. Não houve diferença entre os grupos no domínio mental.
Alvares <i>et al.</i> 2013	152 centros de TSR no Brasil.	3036 pacientes em TRS: 53,4% em HD, 26% em DP e 20,6% após TR	Acima de 18 anos	Questionário Eq5d	Pacientes transplantados possuem melhor QV, em especial dor±desconforto e ansiedade±depressão.
Alves-Souza <i>et al.</i> 2011	Centro de TSR Sousa, PB.	51 pacientes em HD	Acima de 18 anos	SF-36	Piores pontuações nos domínios: saúde mental, vitalidade, capacidade funcional e limitações físicas.
Barbosa <i>et al.</i> 2007	Clínica de Nefrologia de Sergipe, Aracaju, SE	114 pacientes em HD	46,3 ±13,9 anos	SF-36	Depressão foi o principal preditor da QV, associando-se a piores escores em todas as dimensões
Bohlke <i>et al.</i> 2008	3 centros de TSR, região sul do Brasil	140 pacientes em TSR: 67% em HD e 33% em DP	54.2 ± 15,4 anos	SF-36	Menor idade, tempo em diálise e número de comorbidades se associou a melhor QV no domínio físico.
Braga <i>et al.</i> 2011	Unidades de TSR Belo Horizonte, MG.	223 pacientes em HD	Acima de 60 anos	KDQOL-SF e SF-36	Pior QV (dimensão física) associada com maior idade, sexo feminino, duas ou mais internações no último ano e três ou mais doenças crônicas.
Castro <i>et al.</i> 2003	Unidade TSR Unifesp, São Paulo, SP.	184 pacientes em HD	46±15anos	SF-36	Os menores valores foram nos aspectos físicos e vitalidade. A idade correlacionou-se negativamente com capacidade funcional, aspectos físicos, dor e vitalidade.

Cavalcante et al. 2013	2 centros de TSR, São Luís, MA.	291 pacientes em HD	20 e 59 anos	KDQOL-SF TM	Escolaridade < 8 anos, procedência do interior e doença cardiovascular associaram-se aos piores níveis de QV.
Cordeiro et al. 2008	Centro de HD, Goiânia, GO	72 pacientes em HD	51,1 ± 16,6 anos	KDQOL-SF	Piores escores nas funções física e emocional, papel profissional, sobrecarga da doença renal
Costa et al. 2010	2 centros de TSR, Caruaru, PE	192 pacientes em HD	20 a 88 anos	KDQOL- SF	Piores escores entre as mulheres e acima de 50 anos
Cruz et al. 2011	3 centros de TSR, Paraná.	70 pacientes em HD e 103 com doença cardíaca isquêmica	56,8 ± 12,2 anos	MINI, BDI, SF-36 e WHOQOL-BREF	A prevalência de sintomas depressivos ocorreu em 36% e de depressão 9.9% dos pacientes em HD, e se associou com piores escores de QV em todos os domínios.
Fassbinder et al. 2015	Hospital de Caridade de Ijuí, RS.	54 pacientes: 27 em HD, 27 em tto conservador	58,15 ± 10,84	SF-36 e capacidade funcional	Melhores escores de saúde mental entre os pacientes em HD em comparação ao tto conservador, sem diferenças na capacidade funcional
Ferreira & Silva-Filho 2011	Santa Casa de Marília, SP	130 pacientes em HD	18 a 80 anos	BDI e WHOQOL-BREF	33,84% dos pacientes apresentaram sintomas depressivos, com pior QV nos domínios físico e psicológico.
Frazão et al. 2011	Hospital Barão de Lucena, Recife, PE.	30 pacientes em HD	Acima de 18 anos	SF-36	Aas dimensões capacidade funcional e aspectos sociais foram as de pior pontuação.
Frota et al. 2010	Instituto do Rim, Fortaleza, CE.	13 crianças em TSR (HD e DP)	4 a 12anos	AUQEI	61,53% das crianças possuem boa qualidade de vida e 38,46% foram classificadas como "prejudicadas".
Grincenkov et al. 2011	114 centros de TSR no Brasil.	1.624 pacientes em DP	57,8 ± 15,3 anos	Índice de Karnofsky e SF-36	Baixos escores de QV em todos os aspectos do SF-36, piores no domínio físico. Os escores do Índice de Karnofsky foram mais elevados.
Higa et al. 2008	Centro de TSR, Campinas, SP	20 pacientes em HD	20 a 70 anos	WHOQOL-breve	Escore mais baixos no domínio físico e do meio ambiente

Kusumoto et al. 2008	4 clínicas de TSR, Ribeirão Preto, SP.	194 pacientes em HD: 132 adultos e 62 idosos.	19 a 85 anos	KDQOL-SF	Pacientes idosos com piores escores de funcionamento físico, função física, e sobrecarga da doença renal.
Lopes et al. 2007	4 clínicas de TSR, Salvador, BA.	254 mulheres e 349 homens em HD	49,4±14,0 anos	KDQOL-SF	As mulheres apresentaram menores escores em todas as escalas genéricas de QV
Marciano et al. 2011	Hospital das Clínicas, Belo Horizonte, MG.	136 çças e adolescentes (55% em tratamento conservador, 28.6% em diálise, 16.2% TR)	8 a 15,7 anos	Peds-QL e SDQ	Os pacientes com DRC apresentaram maior frequência de alterações emocionais e comportamentais que os controles, assim como pior QV.
Martins & Cesarino 2005	Hospital de Base de São José do Rio Preto, SP.	125 pacientes em HD (74 homens e 51 mulheres)	18 a 81 anos	SF-36	Menores escores nos domínios físicos, emocionais e vitalidade. Correlação negativa entre tempo de HD e o componente físico
Mortari et al. 2010	Hospital de Passo Fundo, RS	49 pacientes em HD	51.5±14.4 anos	SF-36	Piores pontuações nos domínios estado geral de saúde e limitações por aspectos físicos
Padulla et al. 2011	Santa Casa de Presidente Prudente, SP.	60 pacientes em HD: 30 em fisioterapia e 30 não	20-79 anos	KDQOL-SF	Os pacientes em fisioterapia pontuaram escores maiores de QV nos domínios satisfação do paciente e saúde geral
Patat et al. 2012	Centro de Hemodiálise, Santa Maria, RS	77 pacientes em HD	20-79 anos	KDQOL-SF	Piores escores: situação de trabalho, função física e emocional.
Santos et al. 2008	Unidade de TSR da Santa Casa, Sobral, CE.	108 pacientes em HD	43± 15 anos	SF-36	Apenas idade e albumina se associaram a mais de um domínio de QV. O maior escore foi no domínio social, e o pior no físico.
Santos 2011	Unidade de TSR da Santa Casa, Sobral, CE.	166 pacientes em HD	Acima de 18 anos	CES-D e SF-36	Sintomas depressivos em 7,8% dos pacientes, com menor pontuação nos aspectos de vitalidade, emocionais e saúde

Silva et al. 2012	Clinica do Rim, Dourados, MS.	38 pacientes em HD	18 a 60 anos	SF-36	Piores escores no domínio aspectos físicos, e melhores na saúde mental
Silveira et al. 2011	Hospital Gaspar Vianna, Belém, PA.	50 pacientes em HD	48 ± 16 anos	SF-36	A dimensão mais afetada foi relativa aos aspectos físicos, seguida pelos emocionais e capacidade funcional.
Rudnicki 2007	Unidades de TSR, Porto Alegre, RS.	168 pacientes em HD	19 a 82 anos	QOL, HSS e SSQ	As mulheres apresentaram o maior número de estressores e piores escores de QV.
Takemoto et al. 2011	Serviço de HD de Guarapuava, PR.	40 idosos em HD	61-83 anos	WHOQOL-BREF	48,8% com QV mediana, mas 70,7% se mostraram satisfeitos com a saúde. O maior escore foi no domínio social, e o físico o pior.
Teixeira et al. 2014	IMIP, Recife, PE	40 çças e adolescentes: 13 em tto conservador, 19 em HD±DP, 8 pós TR	8 a 17 anos	PedsQL, testes físicos	Maiores escore de qualidade de vida em pacientes transplantados comparados aos em HD, e dos que realizavam atividade física comparados às sedentárias
Vanelli & Freitas 2011	Centro de Tratamento de Doenças Renais, Juiz de Fora, MG.	56 pacientes em HD	48,84±12,96 anos	SF-36	Dimensões mais afetadas: aspectos físicos e limitações de desempenhos devidas a aspectos emocionais

AUQEI: *Autoquestionnaire Qualité de Vie Enfant Imagé*. BDI: *Beck Depression Inventory*. CES-D: *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale*. Eq5d: *European Quality of life*. DP: diálise peritoneal. HD: hemodiálise. HSS: *Hemodialysis Stressors Scale*. IMIP: Instituto de Medicina Integral Prof. Fernando Figueira QOL: *Quality of Life Index*. KDQOL-SF: *Kidney Disease and Quality of Life - Short Form*. MINI: *Mini International Neuropsychiatric Interview*. Peds-QL: *Pediatric Quality of Life Inventory*. SDQ: *Strengths and Difficulties Questionnaire* SF-36: *Medical Outcome Survey - Short Form*. SSQ: *Social Support Questionnaire* TSR: terapia substituição renal. TR: transplante renal WHOQOL-BREF: *World Health Organization Quality of Life Instrument-Short Form*.

Realizada revisão bibliográfica nas bases Pubmed, Bireme e Google Scholar para trabalhos realizados no Brasil.

- Alterações comportamentais e sintomas psiquiátricos:

Fukunish e colaboradores (1995) compararam crianças e adolescentes com DRC, entre 6 e 17 anos, sendo 26 com DRCT em diálise peritoneal, 27 após transplante renal e 26 controles saudáveis, utilizando uma entrevista semi-estruturada baseada no Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais - 3ª ed (DSM-III), a *Diagnostic Interview for Children and Adolescents* (DICA). Os pacientes em DP apresentaram piores escores em relação ao ajustamento escolar, e ansiedade de separação foi observada em 65,5% destes. Naqueles após transplante, houve relato de pior relacionamento com os pares e cerca de 30% de transtornos de ajustamento.

Postlethwaite e colaboradores, em uma síntese de seus próprios trabalhos (1996), descreveram morbidade psiquiátrica aumentada em crianças com DRCT em comparação aos controles, em todos os estágios da doença. Ressaltaram, porém, que em sua maioria estes sintomas eram de curta duração, caracterizando-se principalmente por transtornos de ajustamento, sem alterar significativamente a QV destas crianças.

Bizarro (2001) ressaltou que o risco de dificuldades e de alterações do bem-estar psicológico é maior quando, associadas à doença crônica, estão presentes restrições e limitações da vida diária. Os 34 adolescentes em HD estudados por ela, utilizando como instrumento a Escala de Bem-Estar Psicológico para Adolescentes (EBEPA), apresentaram valores significativamente mais elevados nas subescalas que contribuem para um menor bem-estar psicológico, com índices mais elevados de queixas associadas à ansiedade e a domínios cognitivos e emocionais de valência negativa.

Penkower e colaboradores (2003) avaliaram 22 adolescentes entre 13-18 anos, pelo menos três meses após transplante renal, utilizando três escalas: BDI, a subescala de ansiedade-estado do Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberg (IDATE) e a subescala de raiva-estado da *Spielberger State-Trait Anger Scale*. Foram identificados 18,2% dos pacientes com sintomas de raiva e 36,4% com sintomas ansiosos e depressivos clinicamente significativos.

Bakr e seu grupo (2007) compararam 19 crianças e adolescentes com DRC em tratamento conservador e 19 em HD, utilizando uma entrevista semiestruturada baseada no DSM-IV (*Semi-structured clinical interview for children and adolescents* - SCICA). A idade dos mesmos variou de 9 a 15 anos. A prevalência de transtornos mentais foi de

52.6%, sendo significativamente ($p=0.05$) mais prevalentes naqueles em HD (68,4%) do que no em tratamento conservador (36,8%). Em consonância com os achados do grupo de Postlethwaite, os transtornos de ajustamento foram os mais frequentemente diagnosticados, ocorrendo em 18.4% dos pacientes, seguidos por depressão (10.3%), alterações neurocognitivas (7.7%), ansiedade (5.1%) e transtornos de eliminação (2.6%).

Ghanizadeh e colaboradores (2009), utilizando o *Kiddie Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia* (K-SADS) avaliaram 71 pacientes entre sete e 22 anos e identificaram uma prevalência de 2,8% de depressão maior, 67% de irritabilidade e 40% de pensamentos de morte e ideação suicida.

No Brasil, Oliveira e colaboradores (2009) avaliaram 27 pacientes, entre oito e 15 anos, com DRCT e 25 com LLA e identificaram somente dois casos de depressão entre os pacientes com DRCT e um com LLA. Foram utilizadas a Escala de Avaliação de Depressão em Crianças - Revisada (CDRS-R) e uma entrevista não-estruturada baseada no Manual Diagnóstico e Estatístico de Desordens Mentais - 4ª ed. - Texto Revisado (DSM-IV-TR). Relataram, contudo, que oito dos pacientes com DRCT preenchiam critérios para transtorno distímico. Não foram observadas diferenças em relação à faixa etária ou tempo de evolução da doença de base.

Em um estudo de série de casos com 64 crianças e adolescentes, entre 8 e 18 anos, com DRC em diálise, Hernandez e seu grupo (2011) utilizaram a *Birleson Depression Inventory*. Foram identificados 10.5% com maior risco para sintomas depressivos, sendo que todos eram do sexo feminino. Eles classificaram 43,2% dos pacientes como de baixo risco para sintomas depressivos. Não houve diferenças em relação à modalidade de substituição renal, dados clínicos ou valores laboratoriais dos pacientes.

Mais recentemente, 22 crianças e adolescentes em HD, 20 em PD e 95 em tratamento conservador foram avaliados em um estudo multicêntrico utilizando o IDATE (Kilińska-Pstrusińska *et al.* 2013). Os escores de ansiedade-traço e estado foram maiores nas crianças e adolescentes em HD do que nos outros grupos e em comparação a controles normais. Não houve correlações significativas entre os sintomas ansiosos e tempo de diagnóstico, RFG, creatinina, hemoglobina ou número de hospitalizações. Outro estudo (Kogon *et al.* 2013) com 44 crianças e adolescentes entre 7 e 18 anos, utilizando uma nova versão do CDI, encontrou uma prevalência de sintomas depressivos de 18% abaixo de 13 anos e 34% acima desta idade. Apesar de não significativa, houve uma

tendência de associação com maior duração da doença e estágios mais avançados (4 e 5).

De forma geral, transtornos de ajustamento e sintomas de ansiedade e depressão são encontrados em crianças e adolescentes com DRC. Todavia, além da escassez de estudos, a generalização das conclusões é dificultada pela grande variabilidade dos instrumentos utilizados.

2.2 Fatores implicados na neurobiologia dos transtornos psiquiátricos em doenças crônicas

O desenvolvimento de sintomatologia psiquiátrica em pacientes pediátricos com doenças crônicas foi atribuído à interação entre diversos fatores, como a vivência de limitações físicas acarretadas pela doença, restrições ocasionadas pelos tratamentos de longa duração, altos índices de absenteísmo escolar, reduzidas oportunidades de socialização e sentimentos de desamparo e dependência (Bennet 1994). Essas experiências são comuns às diversas doenças crônicas, independentemente de sua etiologia (Stein & Jessop 1982). Especificamente em relação à doença renal crônica, são citados: a necessidade de restrições dietéticas e físicas constantes, limitações funcionais (alterações do crescimento e cognitivas), efeitos colaterais de medicações, risco de morte e a uremia (Kimmel 2002), que é classicamente associada a diversas alterações comportamentais (Burn & Bates 1998).

Além do enfrentamento das situações acima descritas, a ocorrência de uma “desregulação” do controle do processo inflamatório, com predominância de um estado pró-inflamatório, tem sido implicada na fisiopatologia dos quadros neuropsiquiátricos (Miller *et al.* 2009, Teixeira *et al.* 2012, Johnson *et al.* 2013), especialmente em associação com as doenças crônicas (Yirmiya *et al.* 1999) em adultos. Essa relação, bidirecional, também estaria envolvida no aumento de morbidade e mortalidade em pacientes com doenças crônicas em comorbidade com transtornos psiquiátricos, especialmente depressão (Kimmel *et al.* 2000, Moussavi *et al.* 2007). Dessa forma, acredita-se que a caracterização dos marcadores inflamatórios possa auxiliar no entendimento desse processo.

2.2.1 Marcadores inflamatórios

A inflamação pode ser entendida, em um contexto geral, como uma resposta adaptativa desencadeada por um estímulo nocivo (classicamente infecção ou lesão tecidual), com o objetivo principal de restaurar a homeostase. Independente da causa, e apesar de seu papel fisiológico, a inflamação pode acarretar consequências danosas em caráter agudo ou crônico, mas suas vias de controle ainda estão sendo esclarecidas (Medzhitov 2008).

Há diversas substâncias que atuam mediando a resposta inflamatória, podendo derivar de precursores plasmáticos ou celulares (Cruvinel *et al.* 2010). Estes incluem: aminas vasoativas (histamina, bradicinina), peptídeos vasoativos (substância P, neurocinina A, VIP-vasoactive intestinal peptide, somatostatina e encefalinas), derivados do ácido araquidônico (leucotrienos e prostaglandinas), produtos de cascatas de ativação (complemento), espécies reativas de oxigênio (óxido nítrico, peróxido de hidrogênio), citocinas, quimiocinas e enzimas proteolíticas (Mesquita-Júnior *et al.* 2010). Considerando-se que algumas dessas substâncias podem ser detectadas sistêmica ou localmente, através do estudo do plasma, urina, ar expirado, biópsias teciduais (Vianna *et al.* 2011), tais moléculas poderiam ser utilizadas para mapear ou indicar a ocorrência dos processos inflamatórios (Mesquita-Júnior *et al.* 2010). Uma vez que os biomarcadores foram definidos como “uma característica que é objetivamente mensurável e avaliada como indicador de processos biológicos normais, patogênicos, ou da resposta a uma intervenção terapêutica” (Biomarkers definition working group 2001), citocinas e quimiocinas têm sido estudadas como biomarcadores e possíveis alvos terapêuticos em processos inflamatórios patológicos (Simões e Silva *et al.* 2014).

- Citocinas

Citocinas são proteínas de baixo peso molecular, secretadas por leucócitos e outras células do organismo, principalmente em resposta a estímulos antigênicos. Sua denominação se refere ao tipo celular que predominantemente as sintetizam e também aos seus mecanismos de ação. Monocinas e linfocinas são as predominantemente sintetizadas por células mononucleares e linfócitos, respectivamente. Os linfócitos CD4 e CD8 maduros são liberados do timo ainda indiferenciados, e, após sua ativação por uma célula apresentadora de antígeno, irão se diferenciar em Th1, Th2, Th17, Treg com diferentes perfis de secreção de citocinas e quimiocinas. Classicamente, aquelas que agiriam em outros leucócitos foram denominadas interleucinas (IL) (Vianna *et al.* 2011).

As citocinas são parte de uma rede de sinalização celular, essencial para o desencadeamento e regulação da resposta imune. Suas interações são complexas e a sua sinalização flexível, podendo induzir tanto repostas protetoras quanto danosas. Uma citocina pode modificar tanto a síntese (suprimindo-a ou aumentando-a) quanto a ação (de forma antagonística, aditiva ou sinérgica) das outras citocinas (Cameron & Kelvin 2003). Além disso, sua ligação a receptores pode ser redundante, o que significa que a um mesmo receptor pode ocorrer a ligação de várias citocinas da mesma família.

As citocinas podem ser classificadas, de acordo com sua estrutura e similaridade, em nove categorias: quimiocinas, interferons (IFNs), fator de necrose tumoral (TNF), subfamília dos fatores de crescimento (TGF- β), subfamílias da IL-1 (que inclui IL-1 α , IL-1 β , IL-18 e IL-33), da IL-10 e da IL-17, e os fatores de crescimento hematopoiéticos (IL-1, G-CSF, GM-CSF) e derivados de plaquetas (PDGFs) (Güven-Maiorov *et al.* 2014). A tradicional separação das citocinas em pró-inflamatórias (IL-1, TNF, IFN- γ , IL-12, IL-18) e anti-inflamatórias (IL-4, IL-10, IL-13), ainda que auxilie a compreensão dos eventos, simplifica excessivamente os processos de controle e sinalização que ocorrem em diferentes sítios e células.

Em pacientes com DRC, revisões concluíram que há alterações do perfil de citocinas plasmáticas e urinárias, variando de acordo com a etiologia (Ortega & Fornoni 2010, Vianna *et al.* 2011), e trabalhos mostram associação com a progressão da perda funcional (Miyazawa *et al.* 2011, Gohda *et al.* 2012, Carlsson *et al.* 2015) e ao maior risco de mortalidade (Hasuike *et al.* 2009, Carlsson *et al.* 2015, Neiryneck *et al.* 2015).

- Quimiocinas

As quimiocinas são um grupo de citocinas de baixo peso molecular, responsáveis pelo recrutamento de leucócitos para um determinado sítio inflamatório, através da modulação das fases de rolamento, adesão e migração das células através do endotélio. Atuam especificamente modificando a expressão de moléculas de adesão na superfície endotelial (Charo & Ransohoff 2006).

As quimiocinas são agrupadas em quatro famílias, de acordo com sua estrutura (posição dos resíduos de cisteína e aminoácidos) e funções (Simões e Silva *et al.* 2014):

CC: os resíduos de cisteína são adjacentes e têm como função a atração de mononucleares aos sítios de inflamação. Inclui: CCL2/MCP-1 (*monocyte chemotactic*

protein-1), CCL3/MIP-1 α (*macrophage inflammatory protein 1 alfa*), CCL5/RANTES (*regulated on activation, normal T expressed and secreted*)

CXC: os dois primeiros resíduos de cisteína são separados por um aminoácido, que pode ou não ter um resíduo glutâmico de leucina-arginina-ácido (ELR) junto à sua extremidade N-terminal, o que pode subdividi-la em duas subfamílias:

-Subfamília ELR (+): CXCL8/IL-8 (*interleucina-8*), associada à atração de polimorfonucleares

- Subfamília ELR (-): CXCL9 \pm MIG (*monokine induced by gamma interferon*); CXCL10/IP-10 (*interferon gamma-induced protein 10*); CXCL11/I-TAC (*interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant*), que são quimiocinas induzidas por IFN- γ e envolvidas no recrutamento de linfócitos Th1

CX3C: os primeiros dois resíduos de cisteína estão separados por três aminoácidos; são expressas no endotélio ativado e modificam a adesão e migração leucocitária. Inclui CX3CL1/fractalcina, expressada principalmente em células epiteliais e funcionando de forma solúvel ou transmembrana, envolvendo-se na adesão e quimioatração celular.

XC: somente apresentam um resíduo de cisteína em sua composição, atraindo alguns subtipos de linfócitos T e células NK (natural killer): XCL1/linfotactina- α , XCL2/linfotactina- β

As quimiocinas têm sido implicadas em doenças nas quais o componente inflamatório é proeminente, como artrite reumatoide, asma e psoríase (Charo & Ransohoff 2006). Em uma revisão sobre doença renal, foram associadas tanto ao desenvolvimento de lesão renal aguda quanto à fisiopatologia da DRC (Simões e Silva *et al.* 2014).

- Adipocinas

Adipocinas são moléculas produzidas pelo tecido adiposo, associadas a uma diversa gama de processos biológicos, dentre eles, ao metabolismo energético (de forma autócrina e/ou parácrina), às funções imunológicas e neuroimunes (de forma endócrina) (Raucci *et al.* 2013, Gonçalves *et al.* 2015). A função endócrina do tecido adiposo tem sido extensamente estudada nos últimos anos, possivelmente mediando a relação entre obesidade e quadros como o diabetes tipo 2 (Fasshauer & Bluher 2015), complicações cardiovasculares (Gonçalves *et al.* 2015), câncer (Raucci *et al.* 2013), demência (Kiliaan *et al.* 2014) e diversos transtornos psiquiátricos (Blardi *et al.* 2009, Brennan *et al.* 2009, Miller *et al.* 2015, Barbosa *et al.* 2014, Rodrigues *et al.* 2014, Rybakowski *et*

al. 2014). Diversas adipocinas foram identificadas até o momento, e apesar de inicialmente o termo se referir somente às citocinas produzidas no tecido adiposo, atualmente essa denominação também engloba reagentes de fase aguda, hormônios de crescimento e outros mediadores inflamatórios (Raucci *et al.* 2013, Kiliaan *et al.* 2014). Nesse sentido mais amplo, as seguintes moléculas são consideradas adipocinas: adiponectina, angiotensina II, apelina, IL-6, IL-8, leptina, lipocalina 2, CCL2/MCP-1 omentina, resistina, TNF- α e vaspina (Raucci *et al.* 2013).

A leptina, um polipeptídeo de 146 aminoácidos, é sintetizada, principalmente, pelo tecido adiposo, podendo circular livre ou ligada às proteínas. Sua concentração plasmática é alterada pela alimentação e pelo volume de tecido adiposo corporal, correlacionando-se positivamente ao IMC, sinalizando a potencial reserva energética existente no SNC (Münzberg & Morrison 2015) e regulando o metabolismo energético (Farr *et al.* 2014). Está relacionada à saciedade, reduzindo a ingestão alimentar, através da modulação de outros peptídeos orexígenos e anorexígenos, por meio de seus efeitos em núcleos hipotalâmicos (Wędrychowicz *et al.* 2014), mas também pela modificação da atividade locomotora e do gasto energético (Fasshauer & Bluher 2015). Entretanto, altas concentrações de leptina plasmática são encontradas em quadros de obesidade, indicando uma complexa cadeia que culminaria em “resistência central” à sua ação (Münzberg & Morrison 2015, Wędrychowicz *et al.* 2014).

A adiponectina é uma proteína de 30kD, e é a principal proteína expressa pelo tecido adiposo. A adiponectina apresenta efeitos “anti-inflamatórios” e sobre o metabolismo energético, estimulando a oxidação lipídica e suprimindo gliconeogênese hepática (Gonçalves *et al.* 2015). Sua concentração plasmática, ao contrário da maioria das adipocinas, correlaciona-se inversamente com o IMC e está reduzida em pacientes obesos (Raucci *et al.* 2013). A redução da adiponectina se associa a maior risco de diabetes tipo 2 e doença cardiovascular (Malin *et al.* 2014, Wędrychowicz *et al.* 2014).

A resistina pertence à família de moléculas ricas em cisteína (RELms) e está associada à ativação de processos inflamatórias e indução de resistência insulínica, já tendo sido associada ao estabelecimento de aterosclerose e aumento do risco cardiovascular (Raucci *et al.* 2013, Gonçalves *et al.* 2015).

Em pacientes com DRC, os valores médios de leptina e resistina se mostraram acima dos controles, o que não ocorreu com a adiponectina. Todas as adipocinas estavam independentemente associadas a menores valores de RFGs e maiores valores de

proteinúria (Mills *et al.* 2013). Em uma revisão, observou-se que a adiponectina apresenta um potencial protetor em relação à evolução da DRC (Miyamoto & Sharma 2013).

Em um estudo com 317 crianças e adolescentes, com DRC estágios 2 a 4, a concentração de leptina se associou na análise multivariada ao IMC, sexo feminino e dosagem de triglicérides (Nehus *et al.* 2014). Nessa mesma coorte, o aumento da dosagem de resistina se correlacionou negativamente com o RFG, aumentando proporcionalmente de acordo com a progressão da doença e se associou à elevação de citocinas como a IL-6, IL-10 e TNF (Nehus *et al.* 2012).

Trabalhos com amostras menores também mostraram elevação de leptina (Buyan *et al.* 2006, Mitsnefes *et al.* 2007, Agras *et al.* 2013, Maggio *et al.* 2014), adiponectina (Maggio *et al.* 2014) e resistina (Buyan *et al.* 2006) em crianças com DRC.

- Marcadores inflamatórios e sintomas psiquiátricos:

Classicamente, a ativação do sistema imune se acompanha por alterações vegetativas e comportamentais, como perda do apetite, fadiga, retraimento, humor deprimido, irritabilidade e piora das funções cognitivas, ocasionadas pela ação de citocinas no SNC e denominadas “*sickness behavior*” (Dantzer *et al.* 2008). Além disso, a fisiopatogênese da depressão tem sido associada a um estado de inflamação crônica de baixo grau, além de estresse oxidativo e nitrosativo (Berk *et al.* 2013).

Metanálises confirmaram a presença de concentrações aumentadas de citocinas como o TNF- α , IL-6 (Dowlati *et al.* 2010) e o receptor solúvel de IL-2 (sIL-2R) na depressão maior (Liu *et al.* 2012). Aumento de IL-2, IL-1 β e IL-6 no sangue em tecido cerebral após suicídio também foi encontrado em duas metanálises recentes (Black & Miller 2015, Ducasse *et al.* 2015). Aumento de citocinas pró-inflamatórias em outros quadros psiquiátricos, como o transtorno bipolar (Munkholm *et al.* 2013), anorexia nervosa (Solmi *et al.* 2015), transtornos do espectro autista (Masi *et al.* 2015), primeiro episódio de psicose (Uptegrove *et al.* 2014) e redução das citocinas plasmáticas, especialmente IL-6, redução após tratamento com antidepressivos (Hiles *et al.* 2012) também foram encontrados em metanálises recentes.

Modificações do perfil circulante de quimiocinas como CXCL8/IL-8, CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 α , CCL11/Eotaxin e CCL5/RANTES foram associadas a transtornos de humor (Grassi-Oliveira *et al.* 2012, Stuart & Baune 2014).

Entre as adipocinas, a leptina é uma das adipocinas mais estudadas em associação aos transtornos psiquiátricos. Aumento da concentração de leptina foi identificado em mulheres diabéticas com ansiedade (Brennan *et al.* 2009) e pacientes com anorexia nervosa (Rybakowski *et al.* 2014). Nos transtornos de humor, houve identificação de aumento (Barbosa *et al.* 2012, Milaneschi *et al.* 2014), redução (Lehto *et al.* 2010) ou ausência de diferença nas dosagens de leptina (Wędrychowicz *et al.* 2014). Uma metanálise recente, de Carvalho e colaboradores (2015), concluiu que a heterogeneidade dos estudos impossibilitou a identificação de diferenças entre as concentrações de leptina em pacientes deprimidos e controles, e que os resultados foram significativamente afetados pelo IMC da amostra. Além disso, ainda há dúvidas se as modificações plasmáticas seriam primárias ou secundárias aos transtornos de humor (Miller *et al.* 2003, Wędrychowicz *et al.* 2014). Assim como na obesidade, possivelmente as alterações psiquiátricas poderiam estar relacionadas às alterações na sinalização da leptina, e não à sua concentração plasmática (Wędrychowicz *et al.* 2014).

A adiponectina foi relacionada aos transtornos de humor e ansiedade, alterações do sono e apetite e doenças neurodegenerativas. Em metanálise (Carvalho *et al.* 2015), os valores de adiponectina foram influenciados pelo gênero e pela gravidade dos sintomas depressivos, porém não foi possível observar diferença entre controles e pacientes com sintomas depressivos. Não foi observada diferença na dosagem de adiponectina em mulheres diabéticas com ansiedade (Brennan *et al.* 2009). Redução na concentração de resistina foi observada na depressão maior (Carvalho *et al.* 2015).

- População pediátrica:

Na população pediátrica, trabalhos também demonstraram a associação entre sintomas depressivos e elevação de citocinas como INF- γ (Gabbay *et al.* 2009), IL1- β , IL-2, IL-10 (Henje-Blom *et al.* 2012), enquanto outros não encontraram diferenças (Brambilla *et al.* 2004). Concentrações de IL-2 não diferiram entre crianças com transtornos de tiques e controles, mas se correlacionaram positivamente com a gravidade dos mesmos (Bos-Veneman *et al.* 2010) ou foram mais elevadas quando em associação com transtorno obsessivo compulsivo (Gabbay *et al.* 2009). Aumento de diversas citocinas pró-

inflamatórias foi encontrado em indivíduos autistas IL-1 β , IL-1RA, IL-5, IL-8, IL-12(p70), IL-13, IL-17).

Em uma revisão sistemática, Mills e colaboradores (2013) avaliaram estudos com marcadores inflamatórios e sintomas depressivos, concluindo a favor de uma alteração no padrão de citocinas inflamatórias, especialmente IL-1 β e TNF- α ; contudo, devido à heterogeneidade dos estudos (especialmente em referência aos instrumentos utilizados), e à característica especial da relação entre estressores e respostas adaptativas durante fases críticas do neurodesenvolvimento, os autores concluíram que mais estudos serão necessários para esclarecer essa relação. Conclusão semelhante foi obtida em outra revisão sistemática, que buscou sintetizar a associação entre inflamação e risco de suicídio em crianças e adolescentes (Kim *et al.* 2014).

Estudos na faixa etária pediátrica com as adipocinas são mais escassos e com resultados variáveis. Em adolescentes, aumento da leptina circulante se associou a uma maior ativação em regiões límbico-estriatais em resposta a alimentos hipercalóricos (Jastreboff *et al.* 2014). Em pacientes com autismo (Blardi *et al.* 2009, Rodrigues *et al.* 2014), observou-se aumento da concentração sérica de leptina em comparação aos controles, mas em relação à adiponectina, observou-se aumento (Blardi *et al.* 2009) ou ausência de diferença (Rodrigues *et al.* 2014), enquanto a resistina mostrou-se reduzida. O mesmo resultado foi observado em adolescentes do sexo feminino com sintomas depressivos (Mamalakis *et al.* 2006).

- Marcadores inflamatórios e sintomas psiquiátricos na DRC:

Em pacientes com DRC, a maioria dos trabalhos foi realizada com pacientes dialíticos.

Um grupo de 30 pacientes em HD foi comparado a 20 pacientes com DRC estágios I-II. Houve maior prevalência de sintomas depressivos entre os pacientes do grupo HD, além de maior produção de IL-1 β , IL-6, TNF- α e IL-10, que se correlacionaram negativamente com os escores de qualidade de vida, mas não com depressão. Os valores de IL-6 se associaram a sintomas ansiosos (Montinaro *et al.* 2010). Em um grupo de 85 pacientes em DP, sintomas depressivos se associaram a menores valores de albumina, IL-10 e maiores valores de TNF- α (Ko *et al.* 2010). Sintomas ansiosos e depressivos se correlacionaram com inflamação (aumento de PCR) e menor índice de massa corporal (IMC) em pacientes em diálise (PD e HD) (Preljevic *et al.* 2011) mas não com escórias renais (Hsu *et al.* 2013). Resultados semelhantes foram observados em uma amostra de

45 pacientes em HD, com prevalência de 35% de sintomas depressivos significativos, que se associaram com maiores valores de PCR e queda da hemoglobina (Bornivelli *et al.* 2012). Em uma amostra com 72 pacientes em HD, 75% apresentava transtornos do sono, e, nesses, as dosagens de IL-10 estavam significativamente reduzidas (Taraz *et al.* 2013). Em outro estudo, a terapia cognitivo-comportamental reduziu a medida de PCR, o estresse oxidativo e as concentrações de IL-18 em 37 pacientes em HD com distúrbios de sono (Chen *et al.* 2011). Fadiga se associou a sintomas depressivos e ao aumento de IL-6 em uma amostra de 100 pacientes com DRC em hemodiálise (Bossola *et al.* 2014). No Brasil, um estudo com 75 pacientes em HD, identificou uma prevalência de 48% de pacientes com sintomas depressivos clinicamente significativos (utilizando o BDI). Entre esses, houve significativo aumento de IL-6 (Knuth *et al.* 2014). Outros trabalhos, porém, não identificaram diferenças entre o perfil de citocinas em pacientes com DRC na presença de sintomatologia psiquiátrica (Kalender *et al.* 2006, Dervisoglu *et al.* 2008, Cilan *et al.* 2012). Um ensaio clínico duplo-cego randomizado com pacientes em HD com sintomas depressivos (utilizando o BDI) evidenciou redução das dosagens de IL-6 no grupo tratado com sertralina em relação ao placebo, e, nesse último grupo, os valores de albumina e hemoglobina se mostraram menores após 12 semanas (Taraz *et al.* 2013).

Em um estudo com 150 pacientes (Kaynar *et al.* 2013) os escores do BDI se correlacionaram positivamente com a concentração sérica de resistina (ao contrário do observado em estudos populacionais), sem correlação com adiponectina ou leptina, ao contrário do observado em estudos populacionais. Não houve correlação entre nenhuma das adipocinas e escores do Inventário de Ansiedade de Beck (BAI). Não encontramos estudos na população pediátrica com DRC que incluíssem variáveis comportamentais em relação às concentrações de marcadores inflamatórios.

2.2.2 Fatores Neurotróficos

Os fatores neurotróficos são uma família de proteínas associadas à promoção de crescimento neural, além de diferenciação neuronal, tanto *in vivo* quanto *in vitro* (Skaper 2012).

Desde a descrição do fator de crescimento de nervo (NGF), a família das neurotrofinas tem sido o grupo mais extensivamente estudado dentre os fatores neurotróficos, incluindo atualmente também o fator neurotrófico derivado de cérebro (BDNF) e as neurotrofinas (NT) -3, -4±5 e -6±7, porém essas duas últimas não foram identificadas em mamíferos (Teixeira *et al.* 2010, Skaper 2012).

Os fatores neurotróficos apresentam alto grau de similaridade, sendo cerca de 50% de seus aminoácidos comuns a toda a família (Lewin & Barde 1996). Todas essas moléculas são sintetizadas como precursores e, posteriormente, clivadas intra ou extracelularmente para dar origem às formas maduras, que ativam receptores dependentes de tirosina-kinase (Trk) ou receptor p75 de neurotrofina (p75^{NTR}) (Lu *et al.* 2005). Enquanto a ligação ao p75^{NTR} é feita com a mesma afinidade por todas as neurotrofinas, a ligação aos 3 subtipos dos receptores Trk (A, B e C) é específica (Figura 1) (Allen & Dawnbar 2006). A ativação do p75^{NTR} pela forma precursora das neurotrofinas pode estar associada à apoptose celular (Lee *et al.* 2001), enquanto o efeito do aumento da sobrevivência celular depende da ativação dos Trk. Dessa forma, a modulação do crescimento celular depende da expressão dos receptores na superfície da célula e da seleção de secreção predominante de formas maduras ou imaturas das neurotrofinas (Lu *et al.* 2005).

Durante o neurodesenvolvimento, ocorre superprodução sináptica, com posterior desbastamento, e eliminação por competição de vias menos ativadas. Após a descoberta e descrição do NGF, os processos de crescimento axonal, sobrevivência e diferenciação neuronal passaram a ser mais estudados (Koh & Loy 1999). O NGF está envolvido no desenvolvimento e manutenção das funções sensoriais e simpáticas dos nervos. Além disso, está associado à sobrevivência de neurônios colinérgicos no prosencéfalo e tem sido demonstrada sua importância na fisiopatologia da doença de Alzheimer (Schulte-Herbrüggen *et al.* 2008).

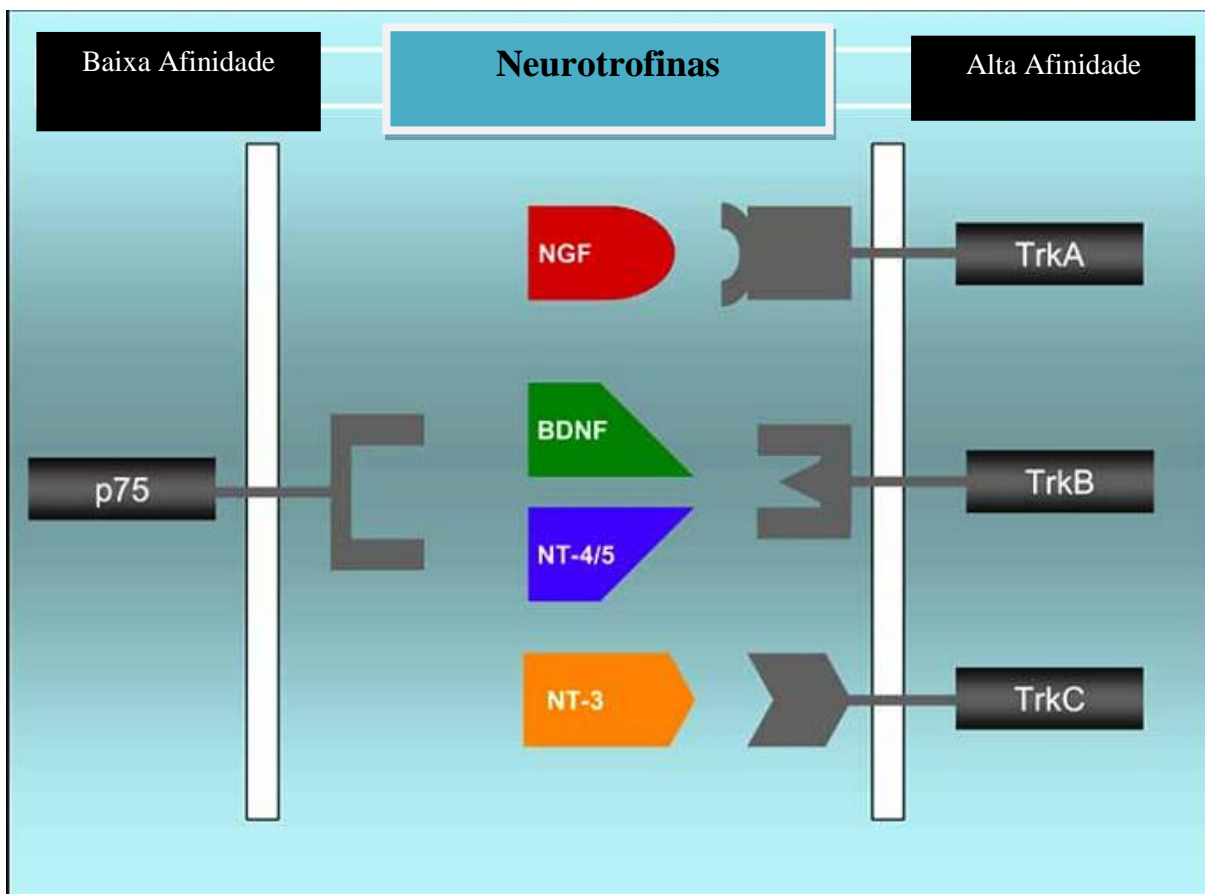


Figura 1: Receptores de neurotrofinas e sua especificidade (retirado de Schulte-Herbrüggen *et al.* 2008). NGF: *Nerve Growth Factor*, BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*, NT: *neurotrophin*. *Trk*: *tyrosine kinases*

O BDNF é uma proteína expressa em diversas células, como neurônios, astrócitos, células de Schwann, fibroblastos e músculo liso, porém é especialmente abundante em áreas cerebrais associadas à neurogênese, como o hipocampo (Calabrese *et al.* 2014). É sintetizado como *pro-BDNF* e clivado por proteólise, sendo posteriormente armazenado em vesículas secretoras, liberadas ativamente, espontaneamente ou após estímulo (Teixeira *et al.* 2010). Esse padrão, ao contrário das outras neurotrofinas, implica em maior controle de sua liberação (Allen & Dawnbar 2006). O aumento de sua síntese e liberação pode ocorrer após lesões agudas, como tentativa de neutralizar a morte neuronal (Lindval *et al.* 1994). O BDNF exerce efeitos sobre o desenvolvimento cerebral, a manutenção da sobrevivência neuronal na idade adulta e a formação de memória de longo-prazo e outros processos cognitivos (Lewin & Barde 1996). Está bem estabelecida sua relação com a plasticidade neuronal em todas as fases do desenvolvimento (Calabrese *et al.* 2014). A neuroplasticidade pode ser entendida como uma gama de processos pelos quais o sistema nervoso central se adapta em resposta aos

estímulos ambientais. Dentre esses processos, pode haver remodelamento neuronal, formação de novas sinapses ou mesmo de novos neurônios. A falha desses mecanismos adaptativos pode estar associada a maior vulnerabilidade aos estressores ambientais e acarretar, em última instância, a ocorrência de sintomas ou transtornos neuropsiquiátricos (Calabrese *et al.* 2014). Especificamente, o BDNF está aumentado no hipocampo de humanos e animais, e se eleva em resposta a estímulos como exercício e estimulação cognitiva, sendo negativamente afetado por diabetes e depressão (Mattson 2008).

Além da família das neurotrofinas, a família do fator neurotrófico derivado da glia (GDNF) apresenta também importante papel. O GDNF foi inicialmente purificado a partir de neurônios dopaminérgicos de glioma de rato, e, posteriormente, foram identificadas outras proteínas da denominada família ligante de GDNF (GFL) (Airaksinen & Saarma 2000), com semelhança estrutural (ainda que pequena) com o fator de crescimento beta (*Transforming Growth Factor* TGF- β) (Chen *et al.* 2000). Assim como as neurotrofinas, a síntese do GDNF inicia-se pela produção de um precursor que será, posteriormente, clivado. O GDNF tem efeito protetor sobre neurônios dopaminérgicos em modelos experimentais de doença de Parkinson, bem como aumenta a sobrevivência de neurônios motores (Lewin & Barde 1996), sendo, por isso, considerado um possível alvo terapêutico em doenças neurodegenerativas (Mattson 2008).

- Fatores Neurotróficos e sintomas psiquiátricos

A partir das observações sobre neuroplasticidade e adaptação aos estressores, o papel dos fatores neurotróficos em doenças neuropsiquiátricas passou a ser investigado, como um dos mecanismos pelo qual a atividade inflamatória resultante da ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal poderia modular a atividade cerebral (Miller *et al.* 2009, Calabrese *et al.* 2014).

Uma metanálise de 2013 (N=9484) confirmou a presença de concentrações mais baixas de BDNF em pacientes deprimidos não tratados em comparação aqueles em uso de antidepressivo e aos controles, porém sem correlação com a gravidade dos sintomas (Molendijk *et al.* 2013). Um trabalho mais recente, porém, encontrou correlação entre a gravidade da depressão e os níveis de BDNF somente no sexo feminino, observando aumento após tratamento antidepressivo (Kreinin *et al.* 2015). Por outro lado, estudo longitudinal com 90 pacientes não detectou associação entre as concentrações

plasmáticas de BDNF e os sintomas depressivos, tampouco mudança após tratamento com antidepressivo (Buttenschøn *et al.* 2015).

Em relação aos sintomas ansiosos, outra metanálise (Suliman *et al.* 2013) descreveu valores de BDNF circulantes reduzidos em pacientes com sintomas ansiosos, e atribuíram esse efeito especialmente aos achados em pacientes com transtorno obsessivo-compulsivo.

- População pediátrica:

Em 84 adolescentes com sintomas depressivos e ansiosos mensurados através do BDI-II e BAI, respectivamente, os sintomas depressivos se correlacionaram negativamente com BDNF, NGF, NT-3 e GDNF. Esses adolescentes apresentavam dosagens de BDNF, NGF e GDNF significativamente inferiores aos controles (Pallavi *et al.* 2013). Outro estudo, utilizando o *Children Depression Rating Scale* (CDRS) confirmou níveis reduzidos de BDNF circulantes, assim como redução da expressão gênica em linfócitos, de 14 adolescentes com sintomas depressivos em comparação aos controles (Pandey *et al.* 2010). Utilizando o mesmo instrumento, resultados semelhantes foram observados para adolescentes do sexo masculino, porém não do feminino (Sasaki *et al.* 2011). Em estudo recente, porém, esse dado não foi confirmado em amostra de 24 adolescentes admitidos para tratamento hospitalar do primeiro episódio depressivo (Tsuchimine *et al.* 2015).

Crianças que sofreram evento traumático, sem critérios diagnósticos para transtornos psiquiátricos pelo K-SADS (porém sintomáticas), apresentaram dosagens de BDNF circulantes mais elevadas em relação aos controles, assim como aumento de TNF-alfa (Bücker *et al.* 2015). Crianças com transtornos do espectro autista (TAE) apresentaram concentrações plasmáticas de BDNF superiores aos controles. Entre os pacientes com autismo, aqueles com déficit intelectual apresentaram níveis superiores em relação ao restante, o que não foi observado para os sintomas de transtorno déficit de atenção hiperatividade (TDAH) (Bryn *et al.* 2015). Entretanto, outro estudo não demonstrou diferenças entre as dosagens de BDNF, NGF, NT3, NT4 ou GDNF entre crianças com TAE e controles (Rodrigues *et al.* 2014).

Em crianças com TDAH, não submetidas a tratamento, foi observado aumento do GDNF em relação aos controles, e os valores se correlacionaram com sintomas de

impulsividade-hiperatividade e desatenção mensurados pela Escala coreana de déficit de atenção e hiperatividade (Shim *et al.* 2015).

- Fatores neurotróficos e DRC

Shin e colaboradores (2012) avaliaram 60 pacientes em hemodiálise, que apresentaram concentrações mais elevadas de BDNF em relação aos controles, correlacionando-se positivamente com os valores de proteína C reativa (PCR) e interferon-gama (IFN- γ). Não foram avaliadas variáveis comportamentais. Zoladz e colaboradores (2012), encontraram redução do BDNF em comparação aos controles tanto antes como após uma sessão de HD, em 23 pacientes. Em uma análise de 188 pacientes em HD, não foram observadas diferenças entre as concentrações de BDNF entre aqueles com diagnóstico de depressão maior (diagnosticada utilizando-se o MINI). Os valores de BDNF se associaram somente com idade e sexo, mas não com os sintomas depressivos ou uso de antidepressivo (Wang *et al.* 2014). Em um estudo recente com 84 pacientes em diálise peritoneal, concentrações menores de BDNF foram encontradas em relação aos controles e também em pacientes com sintomas depressivos clinicamente significativos, assim como menor capacidade antioxidante do plasma, e os valores de BDNF se correlacionaram inversamente ao escore no BDI (Eraldemir *et al.* 2015). Em um estudo translacional com 11 pacientes em HD, essa correlação inversa também foi encontrada entre os pacientes (Kielstein *et al.* 2015).

GDNF está relacionado à nefrogênese e é expresso em altas concentrações no tecido renal e nervoso durante a embriogênese. Aumento da concentração plasmática de GDNF foi identificado em 45 pacientes em HD, em comparação aos controles (Onodera *et al.* 1999).

Não foram encontrados trabalhos na literatura referentes à população pediátrica com DRC investigando fatores neurotróficos e sua associação com alterações psiquiátricas ou outras variáveis comportamentais.

2.3 Resiliência: fator protetor ao desenvolvimento de alterações comportamentais em doenças crônicas

Classicamente, o estudo da psiquiatria moderna se baseou em descrições da psicopatologia e dos comportamentos mal adaptativos desencadeados frente a eventos vitais estressores, especialmente considerando possíveis vulnerabilidades hereditárias (Rutter 1985; Caponi 2011); padrões adaptativos mais adequados eram comumente

ignorados (Luthar *et al.* 2000). Na década de 1970, simultaneamente ao desenvolvimento da teoria de psicopatologia do desenvolvimento (Masten *et al.* 1990), os primeiros estudos sobre a resiliência se iniciaram. Progressivamente, a realização de estudos de observação longitudinal do desenvolvimento e da qualidade da adaptação ao longo da vida possibilitou aos pesquisadores identificarem crianças que não só não apresentavam morbidade, mas “floresciam” apesar do seu estado “de risco” (Masten *et al.* 1990).

Um dos pioneiros nestes trabalhos foi Garmezy (1984), que descreveu o desenvolvimento de habilidades de competência social em crianças consideradas como “de risco” e observou que esta própria habilidade poderia funcionar como fator protetor ao aparecimento de distúrbios do comportamento. Ele utilizava o termo “*stress resistance*” para descrever as crianças que mantinham estas competências apesar da exposição a eventos estressores (Garmezy *et al.* 1984). Em um de seus estudos, fatores como baixo nível socioeconômico, baixo quociente de inteligência (QI) e famílias com menos qualidades positivas foram identificados como risco para maior frequência de comportamentos disruptivos (Garmezy *et al.* 1984). Em outro estudo clássico, que deu origem à nomenclatura “crianças invencíveis”, Werner (1997) acompanhou 698 crianças nascidas no ano de 1955 na Ilha de Kauai, no Havaí, durante quarenta anos. Estes sujeitos foram avaliados ao nascimento, com 1, 2, 10, 18, 32 e 40 anos. Destes, cerca de 30% eram considerados “de risco”, por terem nascido em situações de pobreza crônica, experimentado trauma perinatal ou viverem em famílias marcadas por discórdia, desorganização, abuso de substâncias ou transtornos psiquiátricos dos pais. Dois terços das crianças expostas a mais de quatro fatores de risco até os dois anos de idade realmente exibiam alterações de aprendizado ou comportamento graves, padrões de delinquência ou gravidez precoce aos dez anos. O restante das crianças, contudo, além de não apresentarem distúrbios do comportamento, apresentavam desenvolvimento adequado, boas relações familiares, com os pares e escolares. Rutter (1985) também investigou crianças cujos pais tinham transtornos psiquiátricos, acompanhando 125 destas durante um período de dez anos, e concluindo que a maioria destas não exibia alterações mentais ou comportamentos mal adaptativos. Afirmou que, mesmo em face de adversidades e graves estressores, raramente mais de 50% das crianças eram afetadas.

O conceito de resiliência que surgiu destes estudos iniciais sobre o risco referia-se à adaptação bem sucedida a despeito da pouca probabilidade de um desenvolvimento adequado (Masten *et al.* 1990, Pesce *et al.* 2004). Inicialmente, estes achados apontavam para uma classe especial de pessoas, crianças excepcionais ou invencíveis. Pos consequência, os esforços se concentraram na descrição das características desses meninos e meninas. Rutter (1985) sugeriu que atributos importantes seriam: autoestima e autoconfiança, a capacidade para lidar com mudanças, um repertório de habilidades de solução de problemas sociais e a crença em sua autoeficácia. Werner (1997) descreveu as crianças como afetivas e carinhosas na primeira infância e, posteriormente, como tendo um autoconceito positivo, sensação de controle sobre suas vidas, habilidades eficientes de comunicação e solução de problemas. Amparo e colaboradores (2008) citaram a autoestima e religiosidade±espiritualidade como fatores pessoais que influenciam a resiliência de adolescentes em situação de risco social. O grupo de Garcia (2009) encontrou otimismo, amabilidade, concentração e autoestima elevada em estudantes de 10-13 anos. Com o avanço dos estudos, porém, concluiu-se que esta suposta “invencibilidade constitucional”, que faria as crianças imunes às adversidades, se mostrava incorreta. Rutter (1985) já argumentava que a resistência ao estresse seria relativa, variável de acordo com o momento e circunstância, e suas bases não seriam somente constitucionais, mas ambientais também. Além disso, ponderou que, ao contrário dos trabalhos iniciais, os traços individuais de proteção não precisam ser qualidades desejáveis ou agradáveis.

Posteriormente, portanto, o objetivo destes trabalhos passou a ser tentar identificar as “forças protetoras” que diferenciavam a evolução de crianças com perfis de adaptação saudáveis daquelas que eram menos adequadamente ajustadas (Luthar 2000).

Em relação ao ambiente, Werner e Smith *apud* Zimmerman e Arunkumar (1994) observaram que a separação ou perda dos cuidadores na primeira década de vida afetava mais meninos do que as meninas, enquanto estas, na adolescência, estavam mais susceptíveis à discórdia familiar e relações interpessoais conturbadas. O mesmo grupo demonstrou que todos os adultos saudáveis haviam tido a oportunidade de estabelecer um vínculo afetivo adequado com pelo menos um cuidador, de quem recebiam atenção e reforço positivo abundante, além de usualmente terem um *hobby* ou interesse mútuo com amigos que lhes proporcionasse orgulho (Werner 1997). No Brasil, os estudos com crianças em situações de risco se iniciaram entre 1996 e 1998, e focavam nos fatores de

proteção ou vulnerabilidade psicossocial, nas redes disponíveis de apoio social e afetivo (Godoy *et al.* 2010). A escola é muito citada como potencial fator de proteção (Garcia *et al.* 2009), assim como centros de atendimento à criança, por favorecem o desenvolvimento de suas habilidades, facilitando a maneira como as crianças lidam com as situações vivenciadas, e a busca de alternativas para as dificuldades e perspectivas para o futuro (Poletto *et al.* 2004). Souza e Cerveny (2006) pontuam, pois, que a definição do conceito de resiliência evoluiu do foco nos fatores individuais (traços de personalidade), para o foco na família e redes sociais mais amplas.

Masten (2001) alerta que a qualificação da adaptação positiva, que faz parte do conceito de resiliência, sofre influências das expectativas de uma dada sociedade, em seu contexto histórico e cultural, quanto ao que seria um comportamento adequado para uma criança de determinada idade. Portanto, a operacionalização da resiliência como a ausência de sintomas de transtorno de estresse pós-traumático (TEPT) ou outros também poderia ser adequada, especialmente em situações de catástrofes, o que é apoiado por Bonanno e colaboradores (2006).

Dessa forma, a resiliência se caracteriza por algum modo de ação, com um objetivo previamente definido e alguma estratégia pela qual este objetivo será atingido, e não apenas uma “reação”. Assim, a promoção da resiliência não equivaleria à supressão ou evitação do estresse, mas sim na ocorrência do estressor em um momento e forma que permita seu manejo e conseqüente aumento da autoconfiança e competência social (Rutter 1985).

Em relação ao estudo e mensuração da resiliência, Rutter (2006) enfatizou que a busca por questionários ou medidas para mensurar a resiliência esbarram na dificuldade de que esta não é uma qualidade única. O indivíduo pode ser resiliente frente a certos riscos ambientais ou em um período de sua vida, porém não em outros. Godoy e colaboradores (2010) também afirmaram que não é possível medir a resiliência, mas somente verificar, por meio de instrumentos, a tendência de um sujeito ser mais ou menos resiliente, ou o seu potencial para resiliência.

Mesmo com todas as dificuldades em relação à uniformização do conceito e operacionalização de sua mensuração, trabalhos nessa área têm aumentado. Hjemdal e colaboradores (2007), em um estudo com a *Resilience Scale for Adolescents* demonstraram que os adolescentes com escores mais elevados de resiliência apresentavam menos sintomas depressivos. Além disso, os domínios mensurados pela

escala foram preditores efetivos dos sintomas depressivos. A mesma escala aplicada aos pais, contudo, não apresentou qualquer valor preditivo.

No Brasil, Poletto e colaboradores (2004) realizaram uma pesquisa qualitativa, com crianças de 8 e 12 anos, concluindo que as situações adversas às quais as crianças estavam expostas deflagravam mecanismos de resiliência e a utilização de diferentes recursos de enfrentamento. Em outro estudo, com 852 adolescentes e adultos jovens (entre 13 e 27 anos), foram identificados como fatores de proteção a espiritualidade, a consolidação da autoestima, e a presença positiva da família e dos amigos. Godoy e colaboradores realizaram uma pesquisa, utilizando a escala de resiliência de Wagnild e Young, com 91 adolescentes entre 14 e 17 anos do Ensino Médio no interior de São Paulo, Eles encontraram uma pontuação média de 74,78 pontos (DP= 8,52, mínima 67,14, máxima de 91,43).

Nas doenças crônicas pediátricas, a organização de um grupo de apoio, com duração de 8 semanas, para adolescentes com doenças crônicas resultou em modificações das estratégias de enfrentamento, dos sentimentos de bem-estar e resiliência (Olsson *et al.* 2005). Estudo com 58 pacientes pediátricos com dor crônica associou características de otimismo com melhora funcional, especialmente através da redução de respostas de catastrofização e medo antecipatório da dor (Cousins *et al.* 2014). Outro trabalho recente com crianças e adolescentes com história prévia de câncer identificou maior prevalência de sintomas de estresse pós-traumático entre aqueles com menor percepção e conexão a redes de suporte, como escola, família ou amigos (Sharp *et al.* 2015).

Em relação à DRC, poucos trabalhos se dedicaram à caracterização da resiliência nesta população. Lee e colaboradores (2012), utilizando a escala de Hamilton (HAM-D) encontraram 32% de depressão em pacientes com DRCT em HD, e identificaram que este grupo apresentava piores escores na escala de resiliência de Conner-Davidson (CD-RISC). Além disso, os escores da CD-RISC mostraram uma correlação negativa significativa com os da HAM-D. Ma e colaboradores (2013) avaliaram 110 pacientes com DRC utilizando a escala de resiliência de Wagnild & Young, e identificaram que o grupo pré-DRCT obteve os escores mais baixos de resiliência. Aqueles empregados no momento da avaliação obtiveram os maiores escores. Em todos os grupos, os valores da escala de resiliência de se correlacionaram positivamente com comportamentos promotores de saúde.

Em crianças e adolescentes com DRC, alguns trabalhos abordaram a resiliência. Bizarro (2001) utilizou uma escala para avaliação de “Bem-estar psicológico” e encontrou valores mais baixos nos domínios relacionados aos recursos pessoais que promoveriam e facilitariam o bem-estar psicológico (percepção de competências, o apoio social e os domínios cognitivos e emocionais de valência positiva) em adolescentes com DRC em HD. Grumberg e colaboradores (2005) descreveram um relato de caso de promoção individual da capacidade de resiliência de uma adolescente em terapia de substituição renal, enfatizando que os profissionais que cuidam destes pacientes precisam de treinamento, a fim de que sejam implantadas políticas e rotinas que fortaleçam a resiliência dos pacientes, especialmente em momentos de transição. No estudo multicêntrico de Gerson e colaboradores (2005), utilizando a escala CHIP-AE (*Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition*), um de seus domínios é Resiliência. Este é composto pelos itens “Envolvimento da Família , Atividade Física, Resolução de Problemas Sociais e Saúde em Casa e Segurança”. Os pacientes com DRC pontuaram acima do que o grupo controle no subdomínio Saúde em Casa e Segurança, e não diferiram dos controles na pontuação total desse domínio. Pacientes em diálise pontuaram abaixo do que aqueles em tratamento conservador e pós-transplante. Fenton (2010) avaliou adolescentes com DRC (estágios 2 a 4) em relação às suas habilidades de enfrentamento e apoio familiar. O autor concluiu que a coesão familiar é um preditor positivo significativo do funcionamento social e que os adolescentes com DRC são capazes de ajustarem-se adequadamente ao fato de terem uma doença crônica. Em seu modelo, funcionamento familiar e mecanismos de enfrentamento foram importantes na capacidade de resistência à carga da doença; no entanto, um instrumento de resiliência específico não foi usado.

3. Hipótese:

Crianças e adolescentes com doença renal crônica possuem pior percepção de sua qualidade de vida quando comparados aos seus pares saudáveis, e maior prevalência de sintomas psiquiátricos, o que poderia estar associado a alterações do perfil de mediadores inflamatórios e fatores neurotróficos. A maior capacidade de resiliência pode-se associar a melhores escores de qualidade de vida e menor prevalência de morbidade psiquiátrica.

4. Objetivos:

4.1. Objetivo geral: Avaliar fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em crianças e adolescentes com DRC em comparação aos controles saudáveis, e sua associação com sintomas psiquiátricos, resiliência e qualidade de vida.

4.2. Objetivos específicos:

4.2.1 Avaliação das dosagens de fatores neurotróficos (BDNF, GDNF, NGF, NT3, NT4/5), citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-33) e receptores (sTNFR1, sTNFR2, ST-2), quimiocinas (CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL9/MIG) e adipocinas (adiponectina, leptina e resistina)

4.2.2 Avaliar sintomas depressivos e ansiosos em crianças e adolescentes com doenças renais crônicas e controles;

4.2.3 Avaliar a qualidade de vida e resiliência nesta população;

4.2.4 Avaliar a associação entre os fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios e as variáveis psicológicas e comportamentais e as variáveis clínicas e laboratoriais da doença renal;

5. Metodologia:

5.0 Aspectos éticos

Este estudo é parte do projeto intitulado “Avaliação dos níveis circulantes de citocinas e quimiocinas em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica”, aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (parecer ETIC n ° 472/07) (Anexo 1). Adendo aprovado em 19/06/13 (Anexo 2).

5.1 Delineamento do estudo

Trata-se de estudo transversal, que incluiu 28 pacientes com diagnóstico de DRC em tratamento conservador e seis em hemodiálise. Foram incluídos 108 controles da comunidade, pareados por idade e sexo. O estudo incluiu dois componentes: o primeiro consistiu na avaliação clínica, neuropsiquiátrica, de qualidade de vida e de resiliência nos pacientes e em todos os controles, aproximando-se da proporção de 3:1 em relação aos pacientes. O segundo componente incluiu a determinação dos fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios, realizada em todos os pacientes com DRC e em 34 controles, numa proporção 1:1 entre pacientes e controles.

5.2 Período e local de coleta

Os dados dos pacientes foram coletados no período de junho de 2013 a dezembro de 2014. As coletas ocorreram no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG, no mesmo dia da consulta agendada, e no Setor de Hemodiálise do das Clínicas da UFMG, no mesmo dia da realização do procedimento dialítico. 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 UFMG, na mesma semana do atendimento (Anexo 3). As entrevistas e preenchimento dos questionários foram realizados em momentos separados com os pacientes e pais/responsáveis.

Os dados dos controles foram coletados em duas escolas municipais e uma escola estadual, no período de novembro de 2013 a abril de 2015. Os termos de consentimento foram encaminhados previamente aos responsáveis e as entrevistas e aplicação das escalas realizadas com todas as crianças e adolescentes mediante autorização pelos pais, durante o período letivo (Anexo 4).

A coleta de sangue, após autorização pelos pais, foi realizada em 34 crianças e adolescentes, também durante o período letivo, e foram coletados dados

antropométricos. Para esses controles, também foram respondidas escalas pelos pais/responsáveis.

A avaliação antropométrica dos pacientes e controles foi realizada seguindo as orientações do Ministério da Saúde (2011). Índice de massa corporal (kg/m^2) calculado a partir dos valores de peso e altura. Dados antropométricos obtidos a partir das curvas padronizadas pela Organização Mundial de Saúde (2006) para idade e sexo, disponíveis em <http://www.who.int/growthref/en/>

5.3 Pacientes

Crianças e adolescentes em atendimento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG. Foram incluídos participantes alfabetizados, de ambos os sexos, independente de nível socioeconômico.

5.3.1 Critérios de Inclusão

- Idade entre 9 e 18 anos incompletos;
- Diagnóstico de doença renal crônica: em tratamento conservador ou em terapia de substituição renal por hemodiálise;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo paciente e responsável (Anexos 5 e 6).

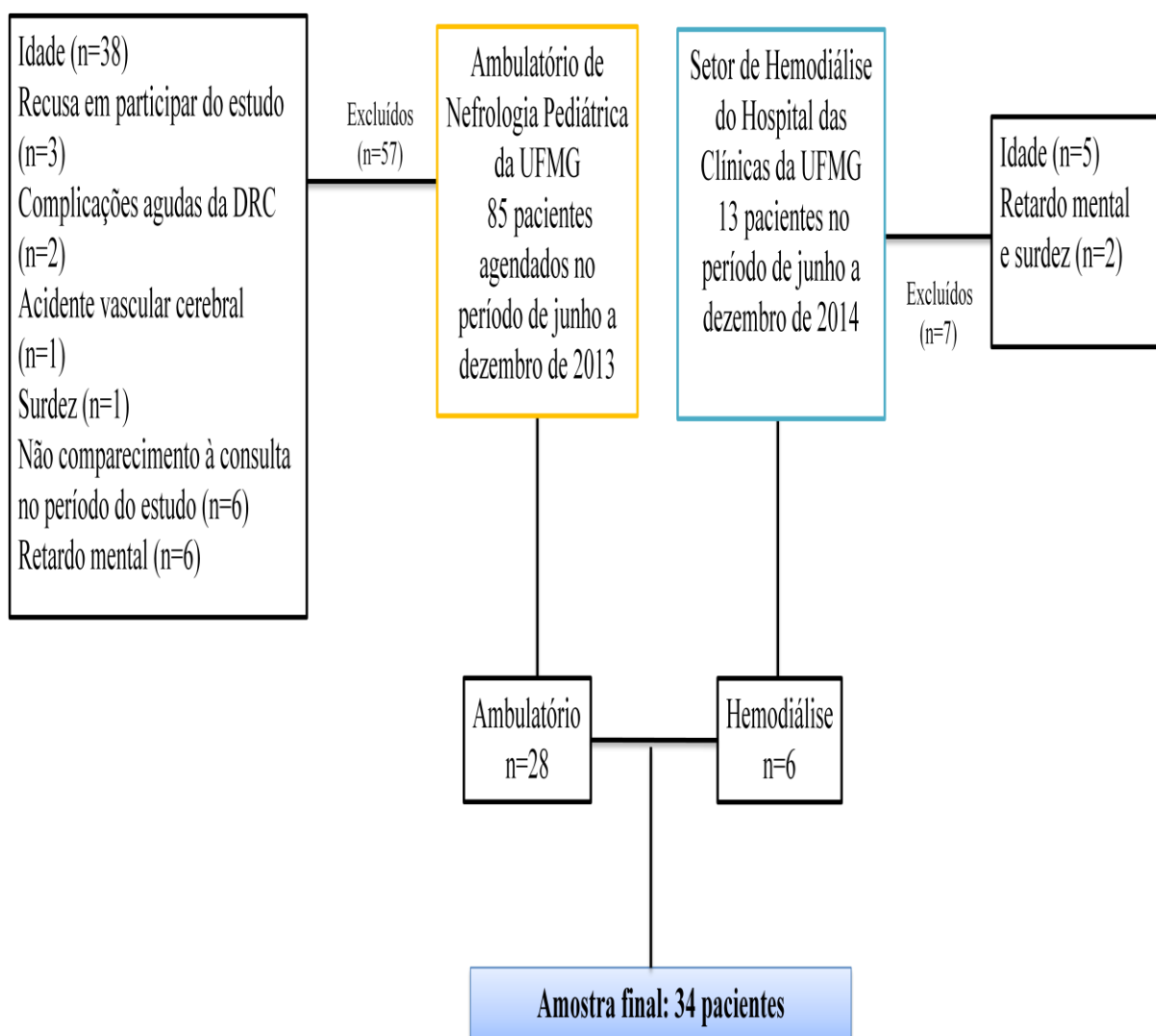
5.3.2 Critérios de Exclusão

- Comprometimento auditivo ou verbal graves, impossibilitando a compreensão dos instrumentos de avaliação utilizados;
- Relato de incapacidade de leitura e escrita impossibilitando a compreensão dos instrumentos de avaliação utilizados;
- Diagnóstico prévio de retardo mental ou transtornos invasivos do desenvolvimento;
- Quadros infecciosos ou inflamatórios agudos nos 15 dias que antecederam a coleta;
- Uso atual (últimas 4 semanas) de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticóide;
- Ausência de condições clínicas para a avaliação.

Dos 47 pacientes em tratamento conservador que preenchiam os critérios de inclusão no período da coleta, seis foram excluídos por não terem comparecido à consulta no período de realização da coleta, seis devido a diagnóstico prévio de retardo mental, um

por surdez, um por história anterior de acidente vascular cerebral com comprometimento cognitivo grave, dois por complicações agudas da DRC. Três pacientes se recusaram a participar do estudo. Dos 13 pacientes pediátricos em hemodiálise no serviço no período da coleta, cinco foram excluídos devido à idade, e dois devido à surdez associada ao retardo mental grave (Figura 2).

Figura 2: Fluxograma de seleção dos pacientes com DRC durante o estudo



5.4 Controles

5.4.1 Critérios de Inclusão

- Idade entre 9 e 18 anos incompletos;
- Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) pelo criança/adolescente e responsável (Anexos 5 e 6).

5.4.2 Critérios de Exclusão

- Comprometimento auditivo ou verbal graves impossibilitando a compreensão dos instrumentos de avaliação utilizados;
- Relato de incapacidade de leitura e escrita impossibilitando a compreensão dos instrumentos de avaliação utilizados;
- Diagnóstico prévio de retardo mental ou transtornos invasivos do desenvolvimento;
- Doenças crônicas;
- Quadros infecciosos ou inflamatórios agudos nos 15 dias que antecederam a coleta;
- Uso atual (últimas 4 semanas) de antibióticos, anti-inflamatórios ou corticoide.

5.5 Instrumentos:

5.5.1 Escala utilizada para avaliar resiliência

- Escala de Resiliência de Wagnild e Young (Anexo 7):

Trata-se de escala desenvolvida por Wagnild e Young (1993), validada por Pesce *et al.* (2005) para adolescentes brasileiros. É um instrumento de auto aplicação, e se constitui por 25 itens afirmativos, com respostas em uma escala do tipo *Likert*, variando entre 1 (discordo totalmente) a 7 (concordo totalmente). Os escores podem variar de 25 a 175 pontos, com valores mais altos indicando elevada resiliência.

5.5.2 Escala utilizada para avaliar qualidade de vida

- Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Versão para crianças e adolescentes (PedsQL™) (Anexo 8):

Instrumento desenhado por Varni *et al.* (2001), auto aplicável, intencionado para mensurar qualidade e vida relacionada à saúde (QVRS) conforme delineada pela Organização Mundial de Saúde, assim como o funcionamento escolar. É composto por

23 itens, que são pontuados inversamente, e transpostos para uma escala de 0-100 (0=100,1=75,2=50,3=25,4=0), significando que quanto maior a pontuação, melhor a qualidade de vida. Foi validado no Brasil por Klatchoian *et al.* (2008). Apresenta versões para serem respondidas tanto por crianças quanto por adolescentes (entre 5 e 18 anos). Os resultados avaliam as dimensões física e psicossocial, em 4 subescalas de funcionamento: Físico (8 itens), Emocional (5 itens), Social (5 itens) e Escolar (5 itens). Pontuam-se também os Escores Global (23 itens) e Psicossocial (15 itens). A versão geral utilizada mostrou-se confiável e válida em pacientes com DRCT (Goldstein *et al.* 2008).

- Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Versão para pais (PedsQL™) (Anexo9):

Instrumento indicado para avaliar a percepção dos pais em relação à qualidade de vida de seus filhos. Assim como a versão para as crianças, é um instrumento auto aplicável, e composto pelos mesmos 23 itens, pontuados inversamente, com maior pontuação indicando melhor avaliação da qualidade de vida. Validado no Brasil por Klatchoian *et al.* (2008).

5.5.3 Escalas utilizadas para avaliar sintomas psiquiátricos

- Inventário de Depressão Infantil (CDI) (Anexo 10):

Trata-se de instrumento idealizado como uma adaptação do Inventário de Depressão de Beck, o qual se baseia nos critérios do DSM. Elaborado por Kovacs (1983), com o intuito de servir para triagem de sintomas depressivos em jovens de 7 a 17 anos. A versão de 27 itens foi adaptada no Brasil por Baptista *et al.* (2000). Constitui-se por 27 itens com três opções de respostas, pontuadas de 0-2. Valores acima de 17 pontos têm sido utilizados como clinicamente significativos para a população brasileira (Barbosa *et al.* 1996, Golfeto *et al.* 2002, Golfeto & D'Oliveira 2004). A questão 9 do CDI pode ser utilizada para análise da presença de ideação ou intenção suicidas (Golfeto & D'Oliveira 2004). Para esta questão, como nas restantes, há três respostas possíveis, que podem ser assim descritas: zero (ausência de ideação suicida), um (presença de ideação suicida), e dois (intenção suicida).

- Questionário SCARED versão para pais: the Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders (SCARED-P) (Anexo 11):

Elaborado por Birmaher *et al.* 1997, para triagem de sintomas de ansiedade, é composto por 41 itens, e 5 fatores ou subescalas, que correspondem à classificação de transtornos

de ansiedade do DSM-IV. Cada item apresenta 3 opções de respostas, pontuadas entre 0 (nunca ou quase nunca), 1 (às vezes) e 2 (frequentemente). Os escores obtidos podem variar de 0 a 82 no total. Pode ser pontuado também em subescalas: pânico/somática, ansiedade generalizada, ansiedade de separação, fobia social, fobia escolar. Validada no Brasil por Barbosa *et al.* (2002) e recentemente reanalisada, com boa confiabilidade e validade (Isolan *et al.* 2011).

- Questionário SCARED versão para crianças: the Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders (SCARED-C) (Anexo 12):

Assim como a versão para os pais, a versão para crianças e adolescentes de 8-18 anos é composta pelos mesmos 41 itens, variando de 0 a 82 no total e pontuação em subescalas (pânico/somática, ansiedade generalizada, ansiedade de separação, fobia social, fobia escolar). Validada no Brasil por Barbosa *et al.* (2002) e recentemente reanalisada, com boa confiabilidade e validade (Isolan *et al.* 2011). Em outro estudo deste grupo (DeSousa *et al.* 2013) foi definido, como ponto de corte de sintomas clinicamente significativos para a população brasileira, o valor de 22 para a pontuação total.

5.6 Avaliação de fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios

5.6.1 Coleta do sangue periférico

As amostras de sangue periférico foram coletadas através de punção venosa periférica, resguardando-se todos os critérios de assepsia, em tubos individualizados de 10 mL de sangue total com anticoagulante heparina e, logo após a coleta, as amostras foram processadas no laboratório conforme descrição abaixo.

A coleta das amostras dos pacientes em controle ambulatorial ocorreu nas datas das consultas agendadas, previamente às entrevistas. No caso dos pacientes em hemodiálise na data programada de coleta dos exames, imediatamente antes do início da sessão dialítica e previamente às entrevistas.

A coleta das amostras dos controles ocorreu nas próprias escolas, previamente às entrevistas.

Todas as amostras coletadas foram encaminhadas ao Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM) ao término da coleta, e centrifugadas a 3000 rpm, 4° C,

durante 10 minutos. O plasma foi aliqotado em tubos de 1,0 ml, sendo conservado em *freezer* a -80°C até o momento dos ensaios.

5.6.2 Análise dos fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios

5.6.2.1 Ensaio imunoenzimático (ELISA):

A quantificação dos fatores neurotróficos (BDNF, GDNF, NGF, NT3; NT4/5) e citocinas (IL-1 β , IL-6, IL-33) e receptores (sTNFR1, sTNFR2, ST-2) foi feita por ensaio imunoenzimático (ELISA) nas amostras de plasma de pacientes e controles, após descongelamento, conforme instruções do fabricante do kit (R&D Systems), no Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica.

Brevemente, a cada poço da placa de ELISA foram adicionados 100 μL de solução contendo anticorpo monoclonal contra as proteínas estudadas, diluídos em solução de PBS (anticorpo de captura). As placas foram incubadas por, pelo menos, 12 horas a 4°C . Os anticorpos não aderidos às placas foram descartados por inversão e lavagem em PBS-Tween 0,1% (Sigma-Aldrich, Missouri, EUA). Em seguida, bloquearam-se as placas com uma solução contendo albumina de soro bovino (BSA) 1% (Sigma-Aldrich), durante 2 horas, à temperatura ambiente (200 μL /poço). Após nova lavagem das placas (PBS-Tween 0,1%), em cada poço foi adicionado 100 μL da amostra (indivíduos controle ou pacientes) ou da proteína padrão. As placas foram novamente incubadas, por pelo menos 12 horas a 4°C , e em seguida lavadas (PBS-Tween 0,1%). Após a lavagem, incubaram-se as placas com anticorpos conjugados com biotina e diluídos em BSA 0,1%, por duas horas à temperatura ambiente. Em seguida, após nova lavagem (PBS-Tween 0,1%), acrescentou-se 100 μL /poço de estreptavidina conjugada com peroxidase às placas, que foram incubadas por 30 minutos à temperatura ambiente. Finalmente, após nova lavagem (PBS-Tween 0,1%), adicionou-se o cromógeno O -fenileno-diamina (OPD) ou tetrametilbenzidina (TMB) (Sigma-Aldrich) às placas, na ausência de luz. A reação foi interrompida com solução contendo ácido sulfúrico 1M. A leitura da intensidade de marcação foi realizada em leitor de ELISA no λ de 450 ou 490 nm (SOFTmax Pro – versão 2.2.1).

5.6.2.2 Citometria de fluxo - CBA (Cytometric Bead Array)

Utilizamos essa técnica para dosagem das concentrações plasmáticas das quimiocinas (CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CCL2/MCP-1, CCL5/RANTES, CXCL9/MIG)

utilizando o kit (CBA) Human Chemokine (Becton, Dickinson and Company, San Jose, CA, USA) e o protocolo recomendado pelo fabricante.

Sucintamente, microesferas de captura para cada proteína a ser analisada foram reconstituídas (15 minutos à temperatura ambiente) e posteriormente feita diluição seriada dos padrões. A mistura das microesferas foi centrifugada (200g por 5 minutos), ressuspendidas em tampão (*plasma enhancement buffer*) e incubadas por 30 min à temperatura ambiente, protegidas da luz. Em seguida, 50 µL da solução contendo as microesferas de captura foram adicionados a cada poço da placa. A seguir, foram adicionados a cada poço 50 µL das amostras (pacientes ou controles) ou dos padrões (padrões liofilizados reconstituídos e preparados por diluição seriada). Adicionou-se, então, 50 µL do reagente de detecção PE e incubou-se por mais 3 horas à temperatura ambiente. Adicionou-se 1 mL do tampão de lavagem a cada poço e centrifugou-se a placa a 200g por 5 min. Por fim, o sobrenadante foi descartado e adicionou-se novamente 300 µL do tampão de lavagem a fim de ressuspender o *pellet*. Finalmente, os padrões e amostras foram adquiridos em citômetro de fluxo (FACS Canto II, Becton, Dickinson and Company). Os resultados foram analisados através do programa FCAP Array (Becton, Dickinson and Company).

5.7 Procedimentos estatísticos

A análise estatística foi realizada utilizando-se o programa SPSS 16.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*). Os dados contínuos foram descritos através de medidas de tendência central (média e mediana) e dispersão (desvio-padrão, valores mínimo e máximo). A análise das variáveis dicotômicas foi feita através do teste do Qui-quadrado. As variáveis contínuas foram analisadas pelo método visual e pelo teste de Shapiro-Wilk para determinar distribuição normal e foram analisadas pelo teste t Student. As de distribuição não paramétrica foram comparadas utilizando-se o teste de Mann-Whitney para dois grupos e Kruskal-Wallis para mais grupos. A análise de correlação foi feita utilizando-se o coeficiente de Spearman. Foram realizadas análises de regressão linear multivariada pelo método *forward*, utilizando-se como variáveis dependentes sintomas depressivos e ansiosos. As variáveis incluídas se basearam na relevância clínica e na presença de valor de $p < 0,20$ na análise univariada, utilizando-se como critério de permanência no modelo o valor de $p < 0,10$. Os gráficos foram construídos utilizando o programa Graphic Prism 5.0 para Windows.

6. Resultados

A amostra de pacientes (n=34) deste estudo correspondeu a 32,9% das 85 crianças e adolescentes em tratamento conservador acompanhados no Ambulatório de Nefrologia no segundo semestre de 2013 e 46,2% das 13 crianças e adolescentes em hemodiálise no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG.

O tempo médio de evolução da doença renal foi de 11,9 ($\pm 3,3$) anos, assemelhando-se ao tempo de tratamento/acompanhamento (11,3 \pm 3,4 anos) (Tabela 1). A média do número de medicações em uso foi 4,0 (1,8) e 55,8% dos pacientes estavam em uso de anti-hipertensivo, 14,7% usando eritropoetina ou suplementação de ferro. Somente um paciente estava em uso de psicotrópico, Fluoxetina 10mg, prescrita pela equipe de endocrinologia devido à obesidade grave (IMC acima de 35). Três pacientes (7%) haviam sido internados no último ano, sendo dois por infecção do trato urinário e um por complicações relacionadas à fístula arteriovenosa.

Tabela 1: Características clínicas, etiologia e classificação da doença renal crônica em crianças e adolescentes em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG (n=34).

	Média \pm DP (valores mínimo e máximo)	Número de casos e (porcentagem)
Idade	13,4 \pm 2,2 (9-17)	
Tempo doença (anos)	11,9 \pm 3,3 (5-17)	
Tempo tratamento (anos)	11,3 \pm 3,4 (4-15)	
Internações último ano pela DRC (S/N)		3 (8,8)
Presença de comorbidades clínicas		6 (17,6)
Causas DRC: n (%)		
Nefrouropatias congênitas		16 (47)
Glomerulopatias		7 (20,5)
Doenças císticas		4 (11,7)
Outros		7 (20,5)
Classificação DRC: n(%)		
Estágio 1		2 (5,9)
Estágio 2		3 (8,8)
Estágio 3		12 (35,3)
Estágio 4		6 (17,6)
Estágio 5		11 (32,4)
RFG calculado (mL/min/1.73m ²)	38,39 \pm 24,7 (10,7-100)	

Variáveis contínuas descritas em média \pm (desvio-padrão) (valores mínimo - máximo). Variáveis categóricas descritas em número de casos e (porcentagem). RFG calculado pela Fórmula de Schwartz modificada: 0,413x altura em cm/ creatinina sérica em mg/dL (Schwartz *et al.* 2009).

Dentre as etiologias da DRC, a amostra apresentou predominância das nefrouropatias congênitas – 23 pacientes (47%), seguidas das glomerulopatias (20,5%) e doenças císticas (11,7%). Agrupadas como “outras causas” (20,5%) encontravam-se distúrbios metabólicos e isquemia renal após choque hipovolêmico. Não houve diferença entre esses grupos em relação à idade ($p=0,78$) ou sexo ($p=0,63$).

Os valores detalhados dos exames laboratoriais são apresentados no Anexo 13.

Utilizando-se a fórmula de Schwartz adaptada para o cálculo do ritmo de filtração glomerular estimado (eRFG), a amostra apresentou dois pacientes no estágio 1 (5,9%), 3 pacientes no estágio 2 (8,8%), 12 no estágio 3 (35,3%), seis no estágio 4 (17,6%) e onze no estágio 5 (32,4%), sendo que 6 já estavam em hemodiálise. Também não houve diferença entre os estágios em relação à idade ($p=0,18$) ou sexo ($p=0,88$).

Foram relatadas comorbidades clínicas em seis pacientes: plaquetopenia (5,9%), fibrose hepática ($n=1$), púrpura trombocitopênica idiopática ($n=1$), epilepsia controlada ($n=1$), agenesia de corpo caloso com hidrocefalia leve sem derivação ventrículo-peritoneal ($n=1$), diabetes melitus ($n=1$), hiperesplenismo ($n=1$). Não houve diferenças entre os pacientes que apresentavam comorbidades (20,6%) e o restante em relação à idade ($p=0,62$), sexo ($p=0,82$), ritmo de filtração glomerular ($p=0,92$), etiologia ($p=0,91$) ou classificação ($p=0,77$) da DRC ou nos valores laboratoriais dos íons, hemoglobina/hematócrito, colesterol total e frações.

Conforme descrito na tabela 2, as crianças e adolescentes com DRC não diferiram dos controles em relação à idade, sexo, ou tempo na escola em anos. Houve significativa diferença em relação à frequência de repetição escolar. Cerca de 40% das crianças e adolescentes com DRC apresentavam escolaridade adequada à idade, em comparação a cerca de 80% dos controles. Em relação à interrupção dos estudos, cinco controles e 10 pacientes tinham história de interrupção dos estudos em algum momento, sendo que 40% desses pacientes atribuíram esta interrupção à DRC ou ao seu tratamento.

Tabela 2: Características sócio-demográficas das crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e dos controles.

	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=108)	p
Idade (anos)	13,2±2,2 (9-17)	13,3±2,5 (9-17)	0,92
Mediana	14,0	14,0	
Sexo (F/M)	11/23	46/62	0,29
Procedência (Zona urbana/zona rural)	31 /3	102/6	0,57
Escolaridade em anos	6,3±2,0 (3-10)	6,2± 1,9 (4-11)	0,80
Mediana	7,0	7,0	
Escolaridade adequada à idade (Sim) (%)	13 (38)	85(79)	<0,01**
Repetição escolar (Sim) (%)	16 (47)	23 (21)	<0,01**
Interrupção dos estudos (Sim) (%)	10 (29,5)	5 (4,6)	<0,01**
Tempo de Interrupção dos estudos (meses)	6±11 (2-36)	0,7±3,4 (0,5-24)	<0,01**
Mediana	6	1	
Motivo doença/tratamento (Sim) (%)	4 (11,8)	0	<0,01**
Acompanhamento prévio por profissional de saúde mental (%)	13 (38)	11(10,2)	<0,01**

F/M: feminino/ masculino. Variáveis contínuas não paramétricas descritas em média± desvio-padrão (valores mínimo -máximo) e mediana, e analisadas por Mann-Whitney. Variáveis categóricas descritas em números de casos (porcentagem) e analisadas por Qui-quadrado. *p≤0,05, ** p<0,01.

Também houve diferença em relação à história pregressa de acompanhamento prévio por um profissional da saúde mental. Treze dos pacientes com DRC (38,2%) já haviam sido referidos previamente para serviços externos de saúde mental, enquanto onze dos controles (10,2%) tinham essa história. Dentre os pacientes, nove haviam sido acompanhados em serviços externos de psicologia e cinco haviam feito uso de antidepressivos (38,5%), porém sendo um deles imipramina devido a um diagnóstico de TDAH. Entre os controles, somente houve relato de acompanhamento pela psicologia, sem história de uso de psicotrópicos.

Não houve diferença entre os pacientes com história prévia de acompanhamento por profissional da saúde mental em relação à idade (p=0,24), sexo (p=0,36) ou eRFG (p=0,46).

Tabela 3: Sintomas depressivos e ansiosos em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, de acordo com informações fornecidas pelas crianças e adolescentes.

	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=108)	p
SCARED-C Global	27,7±13,5 (9-58)	25,2±10,7 (4-49)	0,80
Mediana	24	23	
SCARED-C Pânico	5,3±5,0(0-18)	4,7±3,8 (0-20)	0,92
Mediana	4,0	4,0	
SCARED-C Ansiedade Generalizada	7,9±4,0 (2-16)	7,8±3,6 (0-14)	0,94
Mediana	8,0	8,0	
SCARED-C Ansiedade de Separação	6,4±3,2 (1-15)	4,5±2,8 (0-13)	0,03*
Mediana	7,0	5,0	
SCARED-C Ansiedade Social	5,7±3,5 (0-13)	5,6±3,1 (0-14)	0,85
Mediana	4,0	6,0	
SCARED-C Ansiedade Escolar	1,5±1,3 (0-5)	1,8±1,6 (0-8)	0,35
Mediana	1,0	1,0	
CDI	10,1±6,7 (0-31)	8,2±4,7 (0-23)	0,10
Mediana	9,0	7,0	

SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders- child version*. CDI: *Child Depression Inventory*- Inventário de Depressão Infantil. Variáveis contínuas não paramétricas descritas em média± desvio-padrão (valores mínimo -máximo) e mediana, e analisadas por Mann-Whitney. *p≤0,05, ** p<0,01.

Na tabela 3, foram comparados os escores do questionário SCARED-C para ansiedade e do CDI para sintomas depressivos, entre os controles e pacientes com DRC. Observou-se diferença apenas na subescala de ansiedade de separação do SCARED-C, com maiores valores entre os pacientes (p=0,03).

Não houve diferença significativa entre as crianças e adolescentes com DRC e os controles em relação à presença de sintomas depressivos clinicamente significativos avaliados pelos instrumentos utilizados, de acordo com os pontos de corte validados para a população brasileira (Tabela 4).

Tanto entre os pacientes quanto controles, não houve associação entre sintomas depressivos significativos pelo CDI e ideação suicida. Entre os controles, aqueles com

ideação suicida apresentavam pontuação mais elevada ($13,56 \pm 5,7$) do que o restante ($7,12 \pm 7,0$) ($p < 0,01$).

Tabela 4: Sintomas depressivos e ansiosos clinicamente significativos, de acordo com ponto de corte validado para as escalas na população brasileira, e presença de ideação suicida em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, de acordo com informações das crianças e adolescentes.

	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=108)	p
Sintomas ansiosos significativos pelo SCARED-C (Informação dos pacientes) ^a	17 (50%)	55 (50,9%)	0,98
Sintomas depressivos significativos pelo CDI (Informação dos pacientes) ^b	5 (14,7%)	7 (6,5%)	0,07
Ideação suicida (Sim- Item 9 CDI)	8 (23,5%)	16 (14,8%)	0,32
Intenção suicida (Sim-Item 9 CDI)	0	0	NA

SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders- child version*. ^a pontuação total ≥ 22 (DeSouza *et al* 2013). CDI: *Child Depression Inventory- Inventário de Depressão Infantil*. ^b pontuação total ≥ 18 (Golfeto *et al* 2002). Variáveis descritas em número (porcentagem) e analisadas por qui-quadrado. NA: não se aplica. * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$

Cinco pacientes com DRC apresentaram sintomas depressivos clinicamente significativos, com escores variando entre 20 a 31 (Tabela 4). A idade dos mesmos encontrava-se entre 11 e 15 anos, sendo três do sexo masculino, e tempo de escolaridade variando de 4 a 9 anos. Encontravam-se classificados nos estágios 3 a 5 de DRC, e a etiologia de três eram glomerulopatias. O seu tempo de doença variou entre 10 a 15 anos. Não houve diferença entre esses pacientes e os outros nos parâmetros laboratoriais ou clínicos da DRC. Três desses pacientes já haviam sido referenciados aos profissionais de saúde mental previamente e feito uso de antidepressivos. Dois apresentavam ideação suicida no momento do exame. Dois pacientes se encontravam em hemodiálise.

Crianças e adolescentes com DRC não diferiram dos controles na pontuação da escala de resiliência. Os resultados dos escores de qualidade de vida, pontuados pelas crianças

e adolescentes, foram significativamente menores no grupo de crianças e adolescentes com DRC nas dimensões global, física e psicossocial (Tabela 5).

Tabela 5: Escores de resiliência e qualidade de vida (Peds-QL) em crianças e adolescentes com doença renal crônica acompanhados no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, segundo informação fornecida pelas crianças e adolescentes.

	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=108)	p
Resiliência	112,6±30,8 (54-148)	126,0±23,1 (36-171)	0,07
Mediana	118	130,0	
Qualidade de vida Dimensão Global	74,1±22,1 (39,1-93,5)	77,5±12,2 (40,3-100)	0,03*
Mediana	69,6	79,3	
Qualidade de vida Dimensão Física	72,3±22,2 (31,3-100)	83,5±13,6 (40,6-100)	0,02*
Mediana	78,1	87,5	
Qualidade de vida Dimensão Psicológica	62,8±18,8 (20-94)	69,1±20,0 (20-100)	0,17
Mediana	65,0	70,0	
Qualidade de vida Dimensão Social	82,4±16,8 (45-100)	82,3±16,8 (35-100)	0,95
Mediana	90,0	85,0	
Qualidade de vida Dimensão Escolar	62,9±20,2 (30-100)	70,9±18,1 (5-100)	0,07
Mediana	70,0	70,0	
Qualidade de vida Dimensão Psicossocial	69,3±13,4 (43,3-95)	75,1±14,2 (30-100)	0,02*
Mediana	69,3	75,0	

Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventory. Variáveis descritas em média± desvio-padrão (valores mínimo- máximo) e mediana. *p≤0,05, ** p<0,01

Os pacientes do sexo masculino apresentaram comprometimento nos subdomínios de qualidade de vida social (p= 0,01) e escolar (p=0,04) nas escalas respondidas pelos mesmos (Tabela 6). O sexo não se associou significativamente a sintomas depressivos ou ansiosos clinicamente significativos, e/ou à presença de ideação suicida, entre os pacientes (dados não mostrados).

Idade acima de 12 anos se associou a maiores escores de resiliência entre crianças e adolescentes com DRC ($p=0,04$), e também a menores escores de qualidade de vida psicológico ($p=0,03$) e psicossocial ($p=0,04$) (Tabela 6).

Os pacientes com sintomas depressivos clinicamente significativos apresentaram escores mais baixos de resiliência ($p=0,02$) e maiores escores de ansiedade global pelo SCARED ($p<0,01$) (Tabela 6).

Ideação suicida em crianças e adolescentes com DRC associou-se a maiores escores de sintomas no SCARED-C de ansiedade de separação ($p=0,04$) e escolar ($p=0,05$) (Tabela 6).

Diagnóstico de baixa estatura (definida pela OMS como escore Z abaixo de -2) ou de muito baixa estatura (escore Z abaixo de -3) não se associou a piores escores de qualidade de vida, resiliência ou à maior intensidade de sintomas psiquiátricos, nem a diferenças em relação ao ritmo de filtração glomerular. A presença de baixa estatura se associou a menores valores na pontuação da escala de pânico do SCARED-C ($2,0\pm 2,0$ x $5,4\pm 5,0$; $p=0,04$).

Quando os pacientes foram divididos de acordo com o estágio da doença, não houve diferença entre os grupos para os valores de idade, tempo de doença, tempo de tratamento, ou os escores no SCARED, CDI, PedsQL ou na escala de resiliência. Somente houve diferença significativa em relação ao número de medicações ($p=0,04$), com valores progressivamente maiores com a progressão da doença. Agrupando-se os estágios 1,2,3, em comparação aos estágios 4,5 agrupados, também não foram encontradas diferenças.

Em relação aos pacientes em hemodiálise, esse grupo apresentou maiores escores de ansiedade social na escala dos cuidadores ($p=0,05$), alteração na qualidade de vida dimensão escolar na visão das crianças ($p=0,01$) e dos pais ($p=0,02$) e menores escores globais do PedsQL dos pais ($p=0,05$). Não houve outras diferenças significativas.

Acompanhamento prévio por um profissional da saúde mental se associou a piores escores atuais autoavaliados de qualidade de vida escolar, social e psicossocial entre as crianças e adolescentes com DRC (dados não mostrados).

Maior pontuação no CDI, entre os controles, se associou a menor pontuação na dimensão global de qualidade de vida ($78,1\pm 12,1$ e $69,3 \pm 10,4$ respectivamente; $p=0,04$). Ideação suicida se associou, somente entre os controles, a maiores escores de

sintomas depressivos no CDI ($13,6\pm 5,7$ e $7,1\pm 3,7$, respectivamente; $p<0,01$) e menor pontuação de qualidade de vida global ($72,2\pm 14$ e $78,5\pm 11,6$, respectivamente; $p=0,05$).

Na análise de correlação (tabela 7), nos pacientes com DRC, a idade se correlacionou ao escore do SCARED-C global e ao escore de resiliência e inversamente ao PedsQL psicológico. O tempo de doença também se mostrou negativamente correlacionado aos domínios psicológico, escolar e psicossocial do PedsQL e positivamente aos escores do CDI e SCARED-C global. Os sintomas depressivos se correlacionaram negativamente com todos os domínios da qualidade de vida, exceto o psicológico. Também houve correlação negativa entre os sintomas depressivos e o escore de resiliência.

Não houve correlação entre os valores de creatinina, uréia, hemoglobina (ou outros dados laboratoriais) e RFG com as variáveis psicológicas. O número de medicações em uso não se correlacionou com as variáveis comportamentais (dados não mostrados).

Não houve diferenças significativas entre o subgrupo de 34 controles do segundo componente do estudo e o restante da amostra dos controles em relação à pontuação nos escores de qualidade de vida, sintomas de ansiedade e depressão ou resiliência.

Tabela 6: Comparações univariadas estatisticamente significativas envolvendo sexo, idade acima de 12 anos, sintomas depressivos significativos e ideação suicida em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG (n=34).

		Variável	Extrato	Crianças e adolescentes com DRC			
				N	Média ± dp	Erro Padrão	p
Pacientes	PedsQL -C Social	Sexo	Feminino	10	92,2± 13,8	4,4	0,01**
			Masculino	24	77,9±16,3	3,7	
	PedsQL-C Escolar	Sexo	Feminino	10	72,5±10,3	3,2	0,04*
			Masculino	24	58,3±22,2	4,8	
	PedsQL -C Psicológico	Idade acima de 12 anos	Não	10	76,2±15,4	5,8	0,03*
			Sim	24	58,96±18,2	3,7	
	Peds-QL-C Psicossocial	Idade acima de 12 anos	Não	10	80,0±11,9	4,5	0,04*
			Sim	24	66,1±12,3	2,6	
	Resiliência	Idade acima de 12 anos	Não	10	96±37	14	0,04*
			Sim	24	121± 21,8	4,5	
	Resiliência	Sintomas depressivos significativos	Não	29	123±20,6	3,9	0,02*
			Sim	5	86±26,9	23,4	
	SCARED-C Global	Sintomas depressivos significativos	Não	29	24,0±12,1	2,3	<0,01**
			Sim	5	46,8±9,5	4,8	
SCARED-C Separação	Ideação Suicida	Não	26	5,92±5,5	0,68	0,04*	
		Sim	8	8,14±1,95	0,74		
SCARED-C Escola	Ideação Suicida	Não	26	1,13±1,15	0,23	0,05*	
		Sim	8	2,43±1,5	0,57		

Variáveis analisadas por Mann-Whitney. dp: desvio padrão Peds-QL-C: *Pediatric Quality of Life Inventory*- criança. SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders child version*. *p≤0,05, ** p≤0,01

Tabela 7: Correlações entre idade, tempo de doença, sintomas ansiosos, depressivos, e escores de resiliência e qualidade de vida e em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG (n=34).

Variáveis	Idade	Tempo de doença	SCARED-C Global	CDI	Resiliência
Idade	-				
Tempo de doença (anos)	0,401*/0,03	-			
SCARED-C Global	0,479*/<0,01	0,372*/0,05	-		
CDI	0,025/0,90	0,368*/0,05	0,558**/ <0,01	-	
Resiliência	0,390**/ 0,03	-0,127/ 0,51	-0,275/ 0,13	-0,416*/ 0,02	-
PedsQL Global	-0,196/0,30	-0,355/0,06	-0,566**/ <0,01	-0,668**/ <0,01	0,276/0,13
PedsQL Físico	0,115/ 0,54	0,031/ 0,87	-0,474**/ <0,01	-0,574**/ <0,01	0,251/ 0,18
PedsQL Psicológico	-0,559**/ <0,01	-0,498**/ <0,01	-0,672**/ <0,01	-0,296/0,11	0,01/ 0,95
PedsQL Social	-0,010/0,95	-0,198/0,32	-0,257/ 0,16	-0,619**/ <0,01	0,236/ 0,20
PedsQL Escolar	-0,227/ 0,22	-0,516**/ <0,01	-0,316/ 0,08	-0,514**/ <0,01	0,192/0,30
PedsQL Psicossocial	-0,364/0,06	-0,396**/0,04	-0,661**/ <0,01	-0,408*/0,03	0,062/0,75

Coefficientes de Spearman±valores de p. *p≤0,05, ** p<0,01

CDI: *Child Depression Inventory*. Peds-QL: *Pediatric Quality of Life Inventory*. SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders child version*.

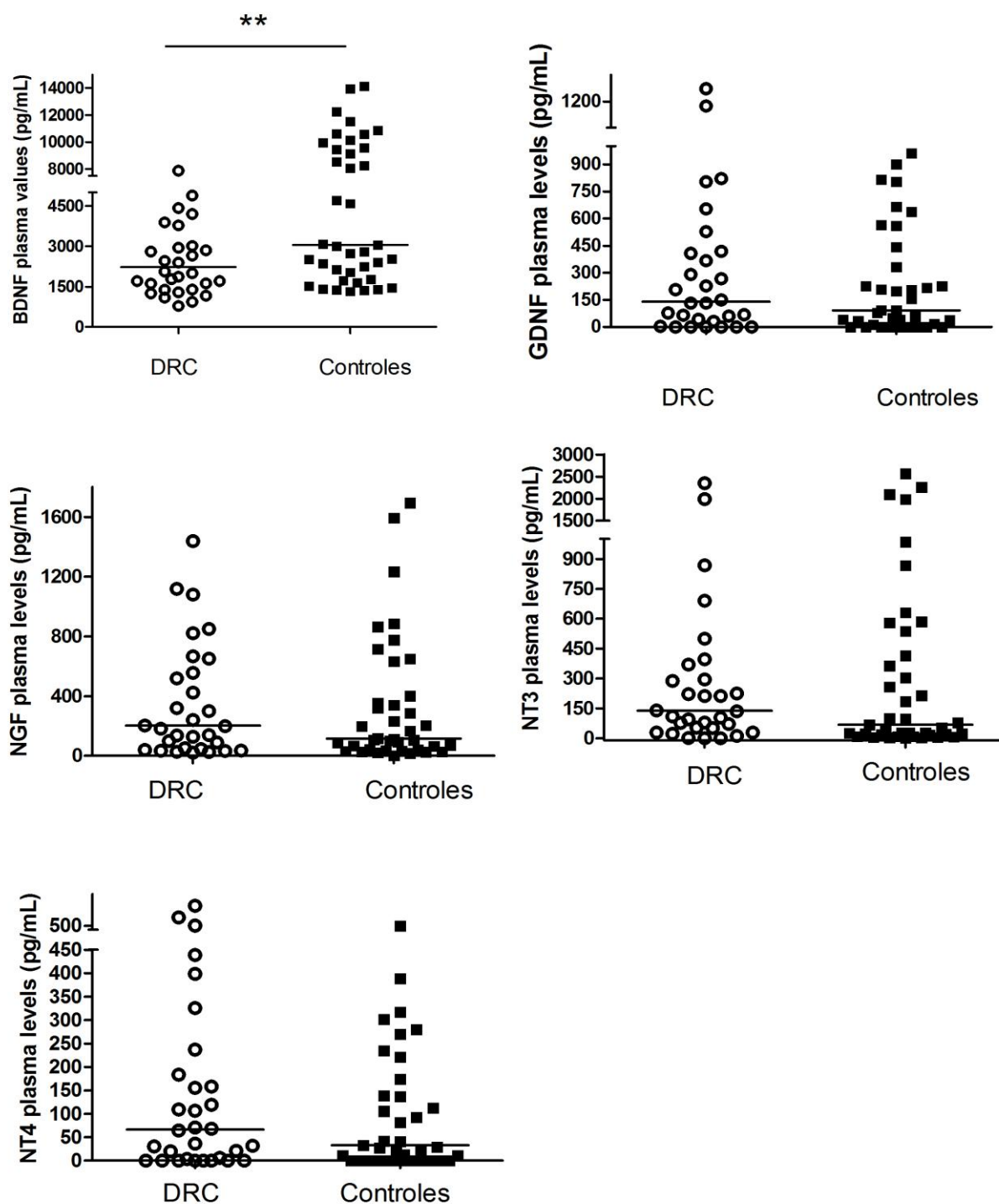
Tabela 8: Dosagens plasmáticas de fatores neurotróficos mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles

Fatores neurotróficos	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=34)	p
BDNF	2847±1858 (40-425)	5461±4143 (1327-14151)	p<0,01**
	Mediana 2227	3044	
GDNF	363±498 (0-2018)	371±588 (0-2349)	0,71
	Mediana 142	93	
NGF	462±586 (20-2500)	474±779 (1,7-3360)	0,52
	Mediana 202	116	
NT3	377±572 (0-2349)	404±672 (0-2564)	0,32
	Mediana 139	68	
NT4/5	174±262 (0-1120)	357±1283 (0-8115)	0,61
	Mediana 66	32,63	

Variáveis descritas em média± desvio-padrão (valores mínimo- máximo) e mediana. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. *p≤0,05, ** p<0,01. BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*. GDNF: *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*. NGF: *Nerve Growth Factor*. NT: *neurotrophin*. Dosagens de fatores neurotróficos expressas em pg/mL

Na análise dos fatores neurotróficos, houve diferença significativa entre as dosagens plasmáticas de BDNF entre crianças e adolescentes com DRC e controles (p<0,01), mas não para os outros fatores neurotróficos (Figura 3). Os pacientes com DRC apresentaram valores significativamente menores de BDNF do que os controles (Tabela 8). Esse resultado se manteve inalterado mesmo quando excluídos os pacientes que apresentavam comorbidades clínicas.

Figura 3: Dosagens plasmáticas de fatores neurotróficos mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG (n=34) e controles (n=34)



DRC: pacientes com DRC. BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*. GDNF: *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*. NGF: *Nerve Growth Factor*. NT: neurotrophin. Barra horizontal: valor da mediana para o grupo. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. ** p<0,01. Dosagens de fatores neurotróficos expressas em pg/mL

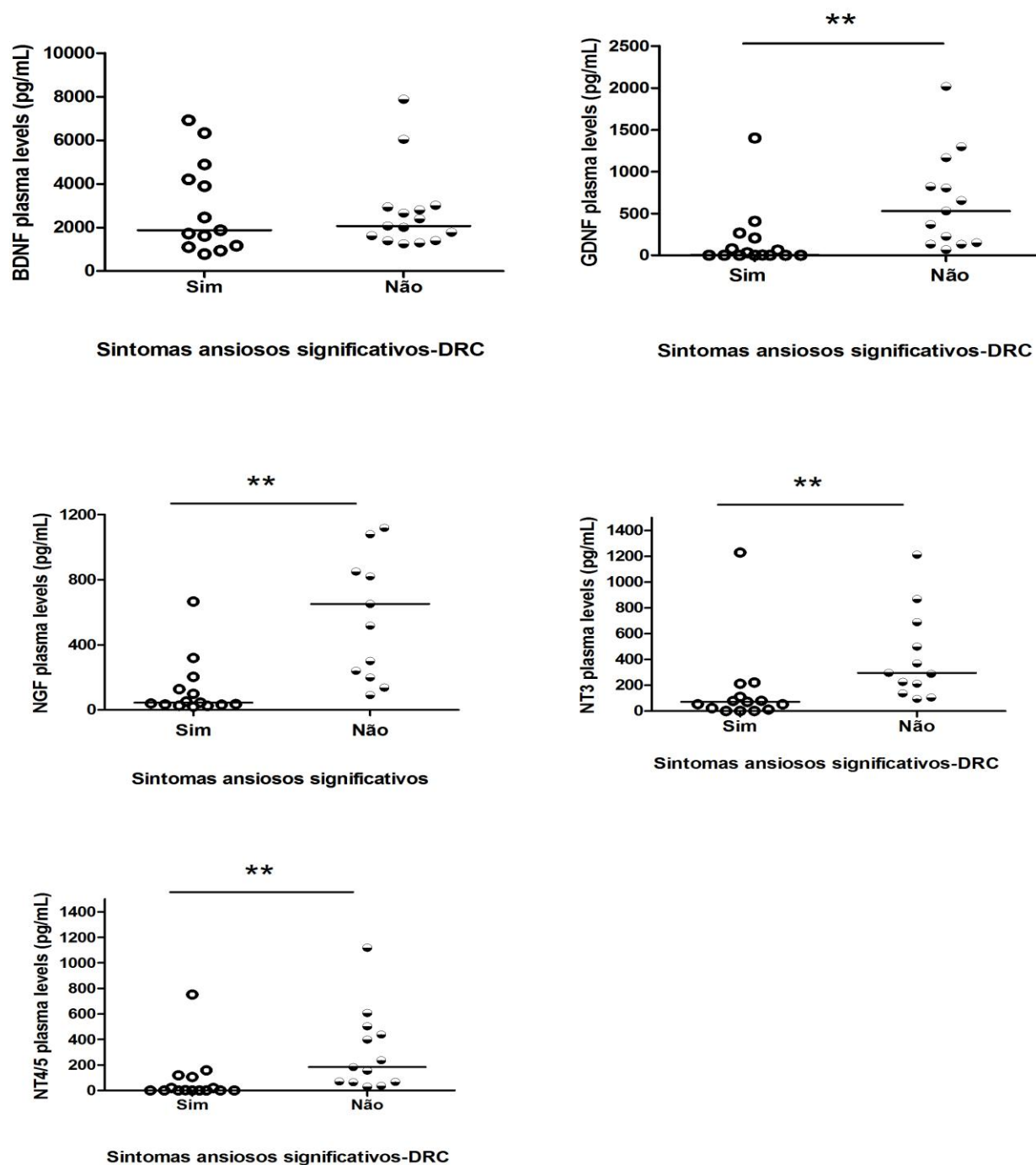
Não houve diferença significativa na comparação dos valores dos fatores neurotróficos dos pacientes com DRC categorizados quanto à etiologia e a classificação da DRC. Não houve diferença quando comparados especificamente os grupos de malformações congênitas (CAKUT) e glomerulopatias para nenhum dos fatores neurotróficos, ou quando agrupadas as etiologias restantes. Também não houve diferenças agrupando-se os pacientes dos estágios 1, 2 e 3 e comparando-se aos estágios 4 e 5 agrupados. Não houve correlação significativa entre o ritmo de filtração glomerular e as dosagens de fatores neurotróficos (dados não mostrados).

Os valores dos fatores neurotróficos em pacientes em tratamento conservador e em hemodiálise não foram significativamente diferentes. Não houve diferença em relação ao sexo.

Os valores dos fatores neurotróficos não se mostraram diferentes entre pacientes com DRC com ou sem sintomas depressivos significativos ao CDI ($p=0,52$). Não houve correlação significativa entre as dosagens dos fatores neurotróficos e o escore no CDI. Também não observamos correlação com as pontuações de qualidade de vida ou resiliência, mesmo quando agrupados os escores em relação aos percentis.

Crianças e adolescente com DRC e sintomas ansiosos clinicamente significativos apresentaram menores valores em todos os fatores neurotróficos, sendo essa diferença significativa para GDNF ($p= 0,02$), NGF ($p=0,01$), NT3 ($p=0,02$) e NT4/5 ($p=0,02$) (Figura 4). A análise de correlação, de forma semelhante, mostrou correlação inversa significativa entre a pontuação de ansiedade global na escala SCARED-C e os valores de GDNF ($r: -0,481$; $p<0,01$), NGF ($r: -0,465$; $p=0,01$), NT3 ($r: -0,400$; $p=0,03$), NT4±5 ($r: -0,481$; $p<0,01$).

Figura 4: Dosagens plasmáticas de fatores neurotróficos mensurados através de ELISA, em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG com sintomas ansiosos clinicamente significativos mensurados pelo SCARED-C global (n=34).



DRC: pacientes com DRC. SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders- child version-* ponto de corte validado para a população brasileira. BDNF: *Brain Derived Neurotrophic Factor*. GDNF: *Glial Cell Line-Derived Neurotrophic Factor*. NGF: *Nerve Growth Factor*. NT: neurotrophin. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. Barra horizontal: valor da mediana para o grupo. * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$. Dosagens de fatores neurotróficos expressas em pg/mL

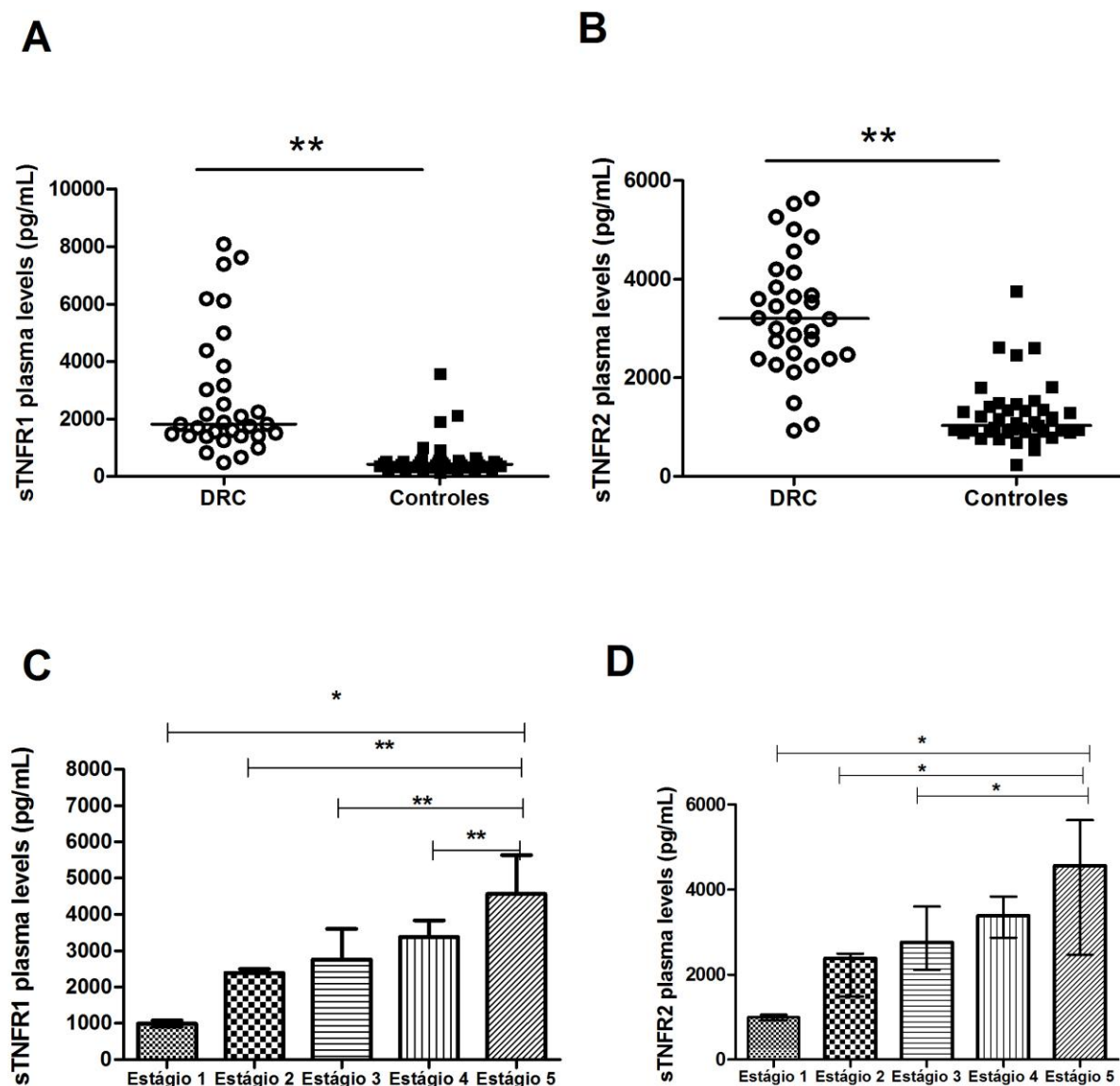
Em relação aos marcadores inflamatórios, não houve diferença entre pacientes e controles em relação às dosagens de IL-6, IL1- IL-1 β e IL-33 e seu receptor ST2 (Tabela 9). Crianças e adolescentes com DRC apresentaram dosagens plasmáticas dos receptores solúveis de TNF (sTNFR1 e sTNFR2) significativamente mais elevadas que os controles ($p < 0,01$ em ambos) (Figura 5 A e B). Os valores de sTNFR1 e sTNFR2 se se elevaram progressivamente conforme o agravamento da função renal (Figura 5 C e D), correlacionando-se inversamente com o eRFG (r : -0,853 e -0,729 respectivamente; $p < 0,01$ em ambos).

Tabela 9: Dosagens plasmáticas de citocinas e receptores mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles

Citocinas e Receptores	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=34)	p
IL-6	2,4 \pm 4,9 (0,2-427,6)	2,5 \pm 4,5 (0,1-21,8)	0,96
Mediana	0,82	0,89	
IL-1β	14,2 \pm 37,8 (0-188,7)	7,4 \pm 26,2 (0-130,4)	0,51
Mediana	0,08	0,03	
IL-33	739,8 \pm 826,9 (0-2772,9)	714,0 \pm 797,9 (16,0-2332,5)	0,97
Mediana	353,3	313,8	
ST2	597,9 \pm 688,4 (41,7-2791,0)	554,6 \pm 705,3 (41,7-2573,7)	0,60
Mediana	330,5	223,5	
sTNFR1	2769,3 \pm 2148,1 (476,1-8083,3)	584,1 \pm 611,0 (130,6-3565,1)	<0,01**
Mediana	1812,9	424,0	
sTNFR2	3274,2 \pm 1204,9 (927,2-5635,7)	1245,3 \pm 643,2 (235,8-3758,6)	<0,01**
Mediana	3200,1	1031,6	

Variáveis descritas em média \pm desvio-padrão (valores mínimo- máximo) e mediana. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$. IL: *interleucin*. sTNFR: *soluble TNF receptor*. ST2: receptor IL-33. Dosagens expressas em pg/mL

Figura 5: Dosagens plasmáticas de receptores solúveis de TNF mensurados através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG (n=34) e controles (n=34)



Dosagens plasmáticas de sTNFR1 em pacientes com DRC e controles (A). Dosagens plasmáticas de sTNFR2 em DRC e controles (B). Dosagens plasmáticas de sTNFR1(C) e sTNFR2 (D) de acordo com a classificação da DRC baseada no eRFG (Hoggs et al. 2003). DRC: pacientes com DRC. TNFR: *soluble TNF receptor*. Variáveis analisadas por Mann-Whitney e Kruska-Wallis. Barra horizontal: valor da mediana para o grupo. * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$. Dosagens expressas em pg/mL

Houve correlação positiva entre os valores de sTNFR1 e sTNFR2 e as quimiocinas CXCL10/IP10, CCL2/MCP1, CXCL9/MIG, CCL5/RANTES, mas não com CXCL8/IL8 (dados não mostrados). Não houve diferença em relação às citocinas (IL-6, IL-1 β , IL-33) e receptores (ST2, sTNFR1, sTNFR2) quando os pacientes foram separados de acordo com a etiologia da DRC. Não houve correlação de nenhum dos marcadores com a idade. Não houve diferença em relação ao sexo.

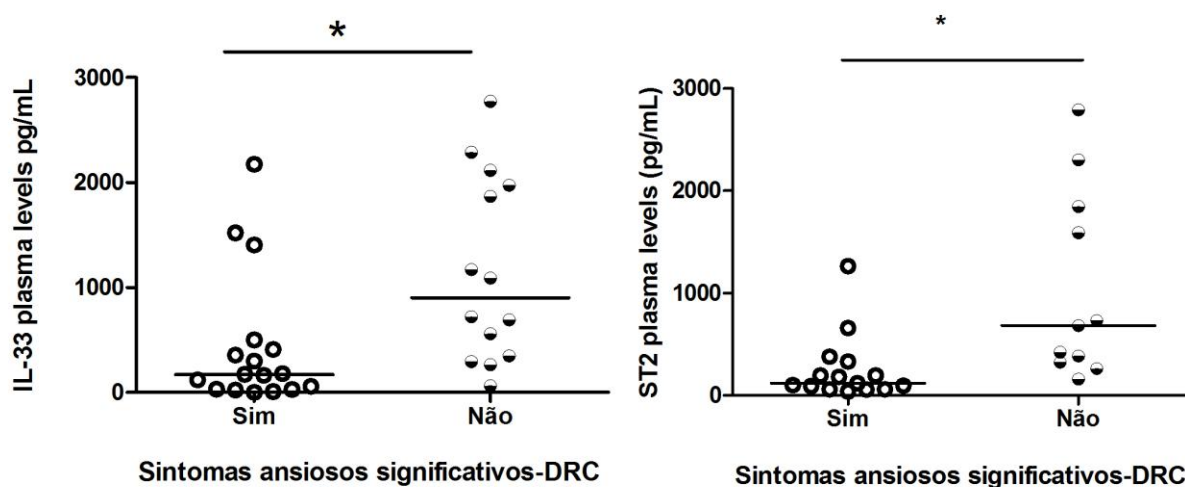
Considerando-se as variáveis comportamentais em relação às citocinas e receptores, não houve diferença entre os valores de citocinas e receptores em pacientes com ou sem sintomas depressivos significativos. Também não houve correlação dos mesmos entre os valores das escalas de depressão, resiliência ou qualidade de vida. Também não houve diferença em relação ao sexo.

Dosagens plasmáticas mais baixas de IL-33 e seu receptor ST2 foram observados em crianças e adolescentes com DRC que apresentavam sintomas ansiosos clinicamente significativos pelo SCARED-C global ($p=0,03$ para ambos). Os valores de IL-33 em pacientes com DRC mais ansiosos foram de $427,6 \pm 643,5$ pg/mL, em comparação a $1033,0 \pm 803,6$ pg/mL naqueles com menos sintomas. Da mesma forma, os valores de ST2 variaram de $349,8 \pm 400,1$ entre os ansiosos e $981,0 \pm 909,2$ entre aqueles menos sintomáticos (Figura 6).

Corroborando tais achados, os valores de IL-33 se correlacionaram negativamente ao escore de ansiedade ($r: -0,536$; $p < 0,01$), assim como os de ST2 ($r: -0,448$; $p = 0,02$). Esses valores se mantiveram após a exclusão dos pacientes com comorbidades.

Houve correlação negativa entre os valores de IL-6 e os sintomas ansiosos ($r: -0,392$; $p = 0,04$). Por outro lado, não houve diferença significativa nos valores de IL-6 entre pacientes com ou sem sintomas ansiosos clinicamente significativos ($p = 0,37$).

Figura 6: Dosagens plasmáticas de IL-33 e ST2 mensurados através de ELISA, em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG com sintomas ansiosos clinicamente significativos mensurados pelo SCARED-C (n=34)



DRC: pacientes com DRC. SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders- child version*- ponto de corte validado para a população brasileira. IL: *interleucina*. ST2: *IL-33 receptor*. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. Barra horizontal: valor da mediana para o grupo. * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$. Dosagens expressas em pg/mL

Observou-se que as crianças e adolescentes com DRC diferiram dos controles em relação às dosagens de todas as quimiocinas, com exceção de IP-10 (Figura 7). Os pacientes apresentaram concentrações aumentadas de CCL2/MCP-1, CXCL-9/MIG, CCL5/RANTES e reduzidas de CXCL8/IL-8, mesmo após a exclusão dos pacientes com comorbidades. (Tabela 10).

Não houve diferença em relação ao sexo para as mesmas quimiocinas descritas acima.

Não houve correlação significativa entre os sintomas ansiosos pela escala SCARED ou sintomas depressivos pelo CDI e as dosagens de quimiocinas entre os pacientes, nem em relação à presença de ideação suicida. Não foi observada correlação das quimiocinas com a escala de resiliência. Excluindo-se os pacientes com comorbidades, houve diferença somente entre os valores de CXCL8/IL-8. Os pacientes com sintomas depressivos

significativos passaram a apresentar valores significativamente mais baixos. Três dos quatro pacientes apresentaram valores de zero (0-2,34), enquanto entre os menos sintomáticos os valores foram de $6,0 \pm 11,9$ pg/mL, variando de 0 a 57,9 pg/mL ($p = 0,04$).

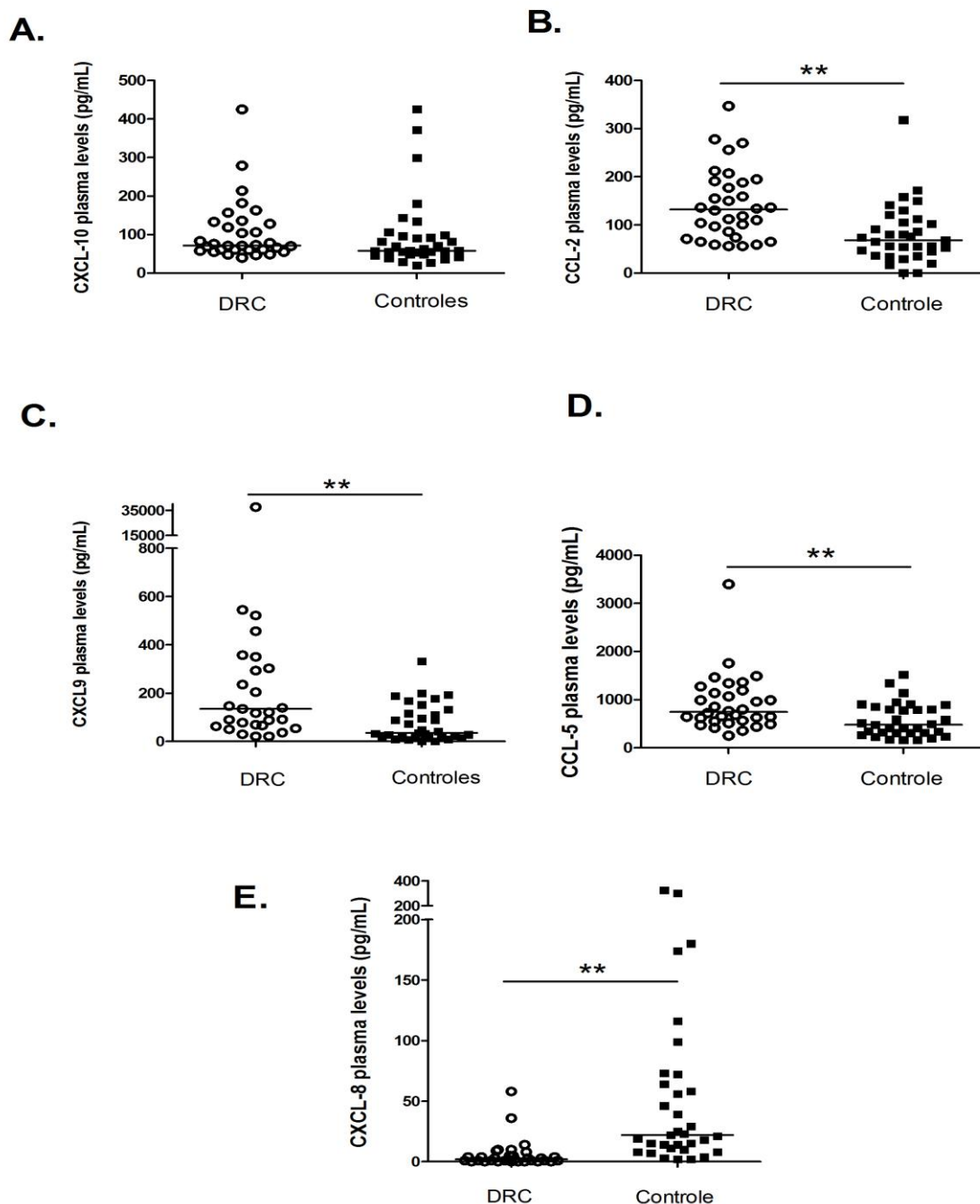
Tabela 10: Dosagens plasmáticas de quimiocinas mensuradas através de CBA (Cytometric Bead Array) em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles

Quimiocinas	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=34)	p
CXCL10/IP-10	106,14±79,77 (40,31-424,84)	96,58±94,22 (19,90-424,84)	0,24
	Mediana 72,17	57,93	
CCL2/MCP-1	142,26±73,90 (55,79-346,74)	80,88±61,51 (0-318,10)	p<0,01**
	Mediana 132,20	68,38	
CXCL9/MIG	1626,02±6662,11 (20,79-37644,85)	75,91±78,57 (0-331,60)	p<0,01**
	Mediana 136,89	34,82	
CCL5/RANTES	922,36±588,24 (254,67-3399,47)	572,89±352,81 (163,16-1516,79)	0,01**
	Mediana 746,08	478,83	
CXCL8/IL-8	5,83±11,72 (0-57,86)	56,66±79,88 (1,84-323,66)	p<0,01**
	Mediana 2,22	21,94	

Variáveis descritas em média± desvio-padrão (valores mínimo- máximo), mediana. CXCL10/IP-10: *interferon gamma-induced protein 10*. CCL2/MCP-1: *monocyte chemotactic protein-1*. CXCL9/MIG: *monokine induced by gamma interferon*. CCL5/RANTES: *regulated on activation, normal T expressed and secreted*. CXCL8/ IL-8: *interleukin 8*. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$.

Dosagens de quimiocinas expressas em pg/mL

Figura 7: Dosagens plasmáticas de quimiocinas mensuradas através de CBA (Cytometric Bead Array) em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG (n=34) e controles (n=34)



DRC: pacientes com DRC. Dosagens plasmáticas de quimiocinas mensuradas através de CBA: (A) CXCL10±IP-10: *interferon gamma-induced protein 10*. (B) CCL2±MCP-1: *monocyte chemotactic protein-1* (C) CXCL9±MIG: *monokine induced by gamma interferon*. (D) CCL5±RANTES: *regulated on activation, normal T expressed and secreted*. (E) CXCL8± IL-8: *interleukin 8*. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. Barra horizontal: valor da mediana para o grupo. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$. Dosagens de quimiocinas expressas em pg/mL

Para avaliação mais adequada das adipocinas, foram colhidos os dados antropométricos dos pacientes e 34 controles (apresentados no Anexo 14). Houve mais casos de baixa estatura e magreza entre crianças e adolescentes com DRC ($p=0,03$ e $<0,01$, respectivamente). Entre os controles, houve mais casos de sobrepeso±obesidade ($p=0,02$), sendo três casos de obesidade acentuada (IMC acima do escore $Z+3$), enquanto apenas um paciente apresentava IMC acima do escore $Z+3$.

Para a comparação das adipocinas foram excluídos os pacientes e controles que apresentavam sobrepeso±obesidade no momento da coleta. Os pacientes com DRC exibiam valores significativamente mais elevados de resistina e adiponectina em relação aos controles. Por outro lado, as concentrações de leptina foram similares nos dois grupos (Tabela 11).

Tabela 11: Dosagens plasmáticas de adipocinas mensuradas através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles sem sobrepeso ou obesidade

Adipocinas	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=34)	p
Leptina	6331±8524 (269-23761)	4454±5174(241-17970)	
Mediana	1648	2218	0,21
Resistina	2113±268 (1484-2685)	1387±365 (489-2241)	
Mediana	2125	1421	$p<0,01^{**}$
Adiponectina	158±20 (121-200)	141±13 (120-168)	
Mediana	157	140	$p<0,01^{**}$

Variáveis descritas em média± desvio-padrão (valores mínimo- máximo) e mediana. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. * $p\leq 0,05$, ** $p<0,01$. Dosagens expressas em pg/mL

Avaliando-se a correlação entre os valores de IMC e as adipocinas, houve correlação positiva somente entre os valores de IMC e leptina, tanto em pacientes ($r:0,509$; $p<0,01$) quanto em controles ($r: 0,413$; $p=0,01$). Dessa forma, foi optado por realizar a comparação dos valores de leptina de acordo com a classificação do IMC (Tabela 12). Houve elevação

nas concentrações de leptina de acordo com o aumento do IMC, porém a ausência de diferença entre pacientes e controles se manteve em todas as classificações.

Não houve correlação entre os valores das adipocinas e os valores das escalas do CDI, SCARED e PedsQL, corrigindo-se para o IMC.

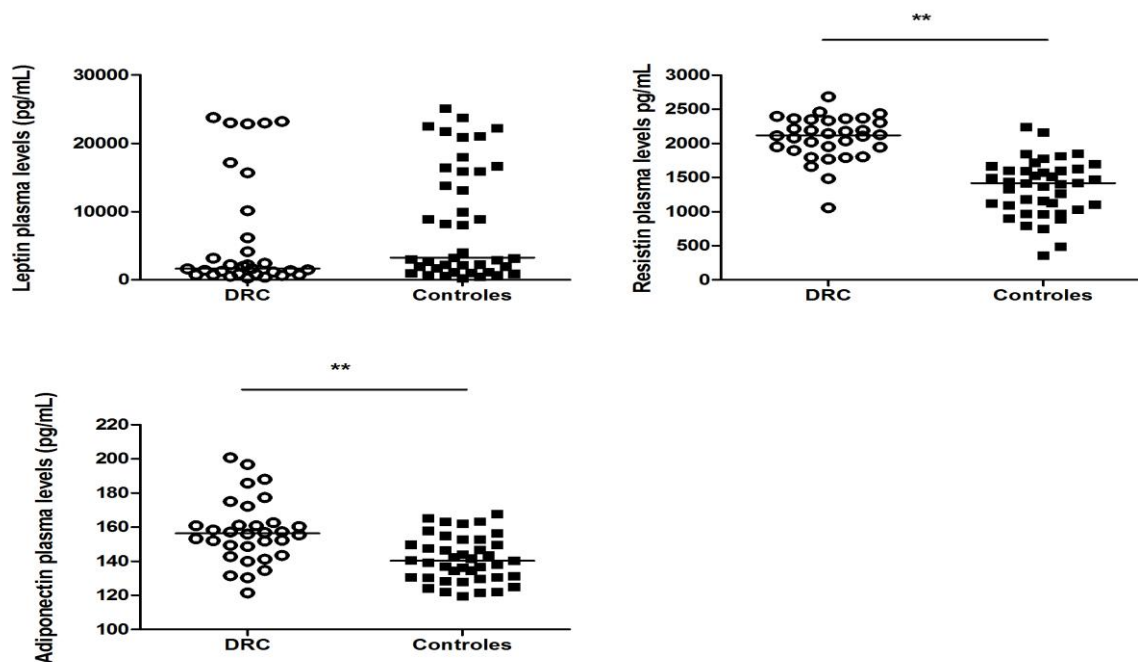
Entre os pacientes, 28 amostras dos exames laboratoriais incluíam dosagens de colesterol total e frações e triglicérides. Houve correlação entre os valores de resistina e da fração LDL do colesterol ($r: 0,532$; $p=0,04$).

Tabela 12: Dosagens plasmáticas de leptina mensuradas através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles classificados de acordo com o escore Z para o IMC

Classificação	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=34)	p
Magreza	5086±6702 (643-22836)	1271±985(574-1968)	
Mediana	1920	1271	0,35
Eutrófico	6331±9202 (269-23190)	4978±5431 (436-17970)	
Mediana	1527	2232	0,44
Sobrepeso± Obesidade	23012±1059 (22262-23761)	14413±8438 (242-25080)	
Mediana	23012	16425	0,11

Variáveis descritas em média± desvio-padrão (valores mínimo- máximo) e mediana. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. Classificação pelo IMC realizada de acordo com as curvas padronizadas da OMS para idade e sexo, disponíveis em <http://www.who.int/growthref/en> * $p\leq 0,05$, ** $p<0,01$. Dosagens expressas em pg/mL

Figura 8: Dosagens plasmáticas de adipocinas mensuradas através de ELISA em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles sem sobrepeso ou obesidade



DRC: pacientes com DRC. Variáveis analisadas por Mann-Whitney. Barra horizontal: valor da mediana para o grupo. * $p \leq 0,05$, ** $p < 0,01$. Dosagens expressas em $\text{pg} \pm \text{mL}$

Foi realizada análise multivariada considerando-se a pontuação total na escala de sintomas ansiosos dos pacientes com DRC como variável dependente. Como variáveis independentes foram incluídas: idade, eRFG, pontuação total nas escalas CDI, resiliência e PedsQL, níveis plasmáticos de fatores neurotróficos (GDNF, NGF, NT3, NT4/5), IL-33, sTNFR1, IL-6, CXCL8/IL-8. Todas as variáveis incluídas foram analisadas para a presença de colinearidade. Permaneceram como fatores independentes significativos as seguintes variáveis: pontuação no CDI, idade, eRFG e NGF (r^2 ajustado=0,781) (Tabela 13).

Foi também realizada análise multivariada considerando os sintomas depressivos como variável dependente. Foram incluídas no modelo como variáveis independentes: idade, eRFG, IL-33, sTNFR2, IL-6, CXCL8/IL-8 e a pontuação nas escalas SCARED-C global, resiliência e PedsQL. Permaneceram como preditores independentes a pontuação na escala de resiliência e no PedsQL global, explicando 59,6% da variância encontrada (r^2 : 0,596).

Tabela 13: Modelos de regressão linear múltipla (método *forward*) para avaliação da influência de variáveis clínicas e psicológicas nos sintomas ansiosos e depressivos em crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG

Variável dependente	Variáveis independentes	Beta	IC 95%	p
Sintomas ansiosos	CDI	0,700	1,06 - 1,85	<0,01
	Idade	0,403	1,6-4,27	<0,01
	eRFG	-0,441	(-7,39) - (-2,93)	<0,01
SCARED-C Global	NGF	-0,349	(-0,12) - (- 0,004)	<0,01
	Resiliência	-0,489	(-0,21) - (-0,06)	<0,01
Sintomas depressivos CDI	PedsQL criança	-0,472	(-0,36) - (-0,10)	<0,01
	Global			

CDI: Child Depression Inventory. eRFG: ritmo de filtração glomerular estimado a partir da creatina plasmática através da fórmula adaptada de Schwartz (2009). IC: intervalo de confiança. NGF: nerve growth factor. SCARED-C: *Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders -child version*.

7. Discussão

Esse estudo teve como objetivos avaliar os marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos em crianças e adolescentes com DRC em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e suas possíveis associações com as variáveis clínicas da doença renal, sintomas psiquiátricos e escores de qualidade de vida e resiliência, comparando-os com controles saudáveis da comunidade.

Apesar de apresentar incidência e prevalência inferiores às descritas em adultos, o impacto da DRC na população pediátrica é elevado (Groothoff *et al.* 2002), e, por consequência, há necessidade de estudos específicos nessa população. Recentemente, além da abordagem clínica das complicações classicamente associadas à DRC (metabólicas, de crescimento, neurológicas, cardiovasculares), o adequado acompanhamento destes pacientes tem passado a incluir equipe multidisciplinar (Soares *et al.* 2008, Filler & Lipshultz 2012), e atenção a outros aspectos, como qualidade de vida e alterações comportamentais (Chesney *et al.* 2006).

Em relação à amostra de crianças e adolescentes com DRC de nosso estudo, houve nítida predominância de anormalidades congênitas e hereditárias dos rins e vias urinárias (CAKUT): cerca de 50% dos pacientes, justificando a pequena diferença entre tempo de doença/tratamento e idade. O diagnóstico de CAKUT, juntamente com as glomerulopatias, caracterizaram dois terços de nossa amostra. A grande proporção de pacientes excluídos de nosso estudo devido à idade também reflete essa maior proporção de alterações estruturais congênitas. Em estudos anteriores no Serviço de Nefrologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da UFMG (Soares *et al.* 2008 e 2009, Marciano *et al.* 2010), essa proporção foi semelhante. Em estudos envolvendo a faixa etária pediátrica no Brasil e em outros países, a frequência de diagnóstico de CAKUT variou entre 33 (Gerson *et al.* 2005, Pennafort & Queiroz 2011) a 85% (Riyuso *et al.* 2003, Gerson *et al.* 2010, Furth *et al.* 2011). Em países desenvolvidos, as anomalias congênitas são responsáveis por até dois terços dos casos de DRC pediátrica, enquanto naqueles em desenvolvimento, as causas adquiridas predominam (Harambat *et al.*, 2012). Classificando-se os pacientes em estágios de acordo com a progressão de deterioração da função renal (Hogg *et al.* 2003), houve predominância dos estágios 3 a 5 em nossa amostra (85,3%). Há significativa diferença em relação à

classificação conforme as diversas fórmulas para estimativa do RFG, especialmente para valores abaixo de $15 \text{ mL/min/1.73m}^2$ (Hogg *et al.* 2003). Porém, devido às dificuldades na coleta de urina de 24 horas para determinação do clearance de creatinina, a estimativa do RFG por meio de fórmulas tem sido o método mais utilizado na população pediátrica. Uma das fórmulas mais utilizadas, a fórmula clássica de Schwartz (Schwartz *et al.* 1976), que utilizava constantes variadas de acordo com o sexo e idade, tendia a superestimar o eRFG em cerca de 30% (Hogg *et al.* 2003). Dessa forma, os pacientes foram classificados nesse estudo utilizando-se a fórmula adaptada (Schwartz *et al.* 2009).

Em estudos anteriores sobre qualidade de vida em DRC observou-se correlação entre a média do número de medicações e piores escores no domínio físico da qualidade de vida (McKenna *et al.* 2006) ou maior frequência de sintomas externalizantes e conflitos familiares (Soliday *et al.* 2001). Todavia, essa associação não foi observada no presente estudo.

A presença de comorbidades com outras condições físicas crônicas foi encontrada em seis dos nossos 34 pacientes (17,6%). Não houve diferença em relação à pontuação em nenhum dos questionários para avaliação das variáveis psicológicas desses pacientes em comparação às outras crianças e adolescentes com DRC, tampouco em relação às características demográficas ou clínicas. Retirando-se esses pacientes da amostra, os resultados foram mantidos em comparação aos controles, tanto para as variáveis comportamentais quanto laboratoriais. Dessa forma, as análises apresentadas incluíram esses pacientes para todas as variáveis comportamentais. No estudo multicêntrico CKiD, pacientes com DRC e outras comorbidades apresentavam menores escores de qualidade de vida no domínio social (Gerson *et al.* 2010), o que não ocorreu neste estudo.

Houve diferença significativa quanto ao nível de escolaridade relacionado à idade, seja por repetição escolar ou por interrupção dos estudos. A inadequação idade-série é um dos indicadores utilizados pelo IBGE e Ministério da Educação para avaliarem a qualidade da educação no Brasil, e contribui especificamente para dificultar o bom desempenho escolar, relacionando-se com aumento da evasão (Fritsch *et al.* 2014). Apesar da importância do tema, poucos trabalhos descrevem a rotina ou adaptação escolar de pacientes pediátricos com DRC. Roscoe e colaboradores (1991) revisaram prontuários de 118 adolescentes com DRC. Esses autores descreveram que, em todas as faixas etárias, houve atraso na aquisição

educacional (não descrito), e 22% dos mesmos não terminaram o ensino médio. Outro estudo com adultos com história de DRC na infância descreveu que 71% dos pacientes relatavam interrupção dos estudos devido à doença (Morton *et al.* 1994), enquanto nosso percentual foi de 40%. Duquette e colaboradores (2007), em um estudo com 30 pacientes com DRC entre 6 e 18 anos e 40 controles, encontraram diferenças semelhantes, com 40% dos pacientes com histórico de repetição escolar e maior tempo de absenteísmo, sendo o RFG um fator preditor significativo do desempenho acadêmico e intelectual entre os pacientes. O mau desempenho escolar é influenciado pelo absenteísmo escolar, que é especialmente grave nas crianças e adolescentes em hemodiálise. Em nossa amostra, três dos pacientes realizavam sessões de hemodiálise no mesmo turno do dia em que estudavam, sendo que um deles somente frequentava as aulas uma vez por semana. Além disso, as dificuldades cognitivas, apesar de menos graves, ainda se encontram associadas à DRC (Brouns & DeDeyn 2004, Duquette *et al.* 2007, Wong *et al.* 2012, Zurowska *et al.* 2013, Da Matta *et al.* 2014) e podem piorar ainda mais o desempenho.

Alterações no desenvolvimento neuropsicomotor ocorrem em até 25% dos lactentes com DRC, e crianças maiores apresentam quocientes de inteligência nos limites inferiores da normalidade (Gipson *et al.* 2007). Em nosso estudo, foram excluídos oito pacientes devido ao relato (pelos cuidadores e/ou equipe) de comorbidade com déficit intelectual impossibilitando alfabetização, um percentual de 8,2%, superior à frequência de 1,6% descrita para esta faixa etária na população geral brasileira (IBGE 2000). Esse percentual pode indicar a associação da DRC com outros fenótipos, malformações ou síndromes genéticas, assim como também outros fatores relacionados, como idade de início e duração da doença renal, anemia, hipertensão. De forma geral, há necessidade de maior esclarecimento em relação à capacidade cognitiva de crianças e adolescentes com DRC (Furth *et al.* 2006).

É bastante significativa a diferença entre a frequência de encaminhamento prévio a um profissional da saúde mental entre os grupos: enquanto 38% das crianças e adolescentes com DRC já haviam sido ou estavam sendo acompanhados por um profissional da saúde mental, somente 10,2% dos controles tinham essa história. Essa variável foi incluída na tentativa de identificar episódios prévios de morbidade psiquiátrica. Esse percentual poderia ser indicativo da maior vulnerabilidade desses pacientes ao desenvolvimento de

sintomas psiquiátricos, devido à crônica exposição aos estressores relacionados à DRC e também, possivelmente, em relação às modificações do perfil inflamatório associadas à DRC. Em nossa amostra de crianças e adolescentes com DRC, referência prévia à saúde mental se associou a piores escores atuais autoavaliados de qualidade de vida global, escolar, social e psicossocial. Não houve diferenças em relação ao perfil de marcadores inflamatórios ou fatores neurotróficos. No estudo de Morton (1994), 27% do grupo de 50 adultos com DRC tinha história de referência à saúde mental durante a infância, referindo maiores dificuldades em relação à autoestima e aquisição de independência.

Nesta amostra de pacientes e controles, não houve diferença entre a prevalência de sintomas depressivos clinicamente significativos ou nos escores totais mensurados através do CDI entre as crianças e adolescentes com DRC e os controles em nossa amostra. A frequência de sintomas depressivos clinicamente significativos foi de 14,7% entre os pacientes, e apesar de não haver diferença entre os mesmos em relação aos parâmetros laboratoriais ou clínicos da DRC, três deles apresentavam história prévia de uso de antidepressivos. Ao separarmos os pacientes em hemodiálise, a frequência de sintomas significativos aumenta para 33,3% (2/6) nesse grupo, condizente com outros estudos (Bakr *et al.* 2007, Panagopoulou *et al.* 2009). Ressalta-se que nossa amostra de pacientes em diálise apresenta um pequeno número de indivíduos, impedindo análises separadas desse grupo.

Os estudos de prevalência de sintomas depressivos em amostras de crianças e adolescentes variam consideravelmente em seus achados, tanto na população geral quanto em pacientes com doenças crônicas pediátricas. Especificamente na DRC pediátrica, os grupos de Bakr (2007) e Hernandez (2011) encontraram prevalência em torno de 10% nesta população. Kogon e colaboradores (2013), também usando o CDI, encontraram 18% de sintomas depressivos clinicamente significativos. Outro estudo (Penkower *et al.* 2003), que fez uso do BDI, identificou um percentual maior, de 36,4% dos adolescentes com sintomas depressivos. Em nenhum desses grupos houve comparação com um grupo controle. Mesmo na população brasileira geral, as taxas de prevalência utilizando o CDI variam com os estudos, entre 3 a 22% (Barbosa *et al.* 1996, Golfeto & D'Oliveira, 2004; Cruvinel & Boruchovitch, 2008). Não encontramos diferenças em relação à pontuação no CDI quando os pacientes foram classificados de acordo com o estágio da doença ou com a presença ou

não de baixa estatura. No trabalho de Kogon, os pacientes no estágio quatro e cinco apresentaram risco menor de apresentarem sintomas depressivos, e a baixa estatura também não se associou a maior frequência de sintomas de humor (Kogon *et al.* 2013). Já em adultos, uma metanálise identificou maior prevalência de sintomas depressivos em pacientes no estágio 5 em comparação com aqueles nos estágios iniciais e transplantados (Palmer *et al.* 2013). O sexo não se associou significativamente a sintomas depressivos ou ansiosos clinicamente significativos nem em pacientes nem em controles de nosso estudo, semelhante à amostra de Bakr (2007), enquanto outros trabalhos encontraram predominância do sexo feminino (Hernandez *et al.* 2011) e masculino (Penkower *et al.* 2003). Também não houve associação do sexo com ideação suicida.

Em relação à prevalência de sintomas ansiosos clinicamente significativos, ambos os grupos de nossa amostra apresentaram prevalência semelhante. Em crianças e adolescentes com DRC, não encontramos trabalhos utilizando o mesmo instrumento, porém uma prevalência de 36,4% de ansiedade significativa utilizando o Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberg (IDATE) foi encontrada por Penkower e colaboradores (2003), enquanto transtornos ansiosos foram diagnosticados em 5,1% da amostra de Bakr e seu grupo (2007). Em nosso estudo, escores mais elevados na subescala de sintomas de ansiedade de separação foram observados entre os pacientes. A prevalência de ansiedade de separação na população geral varia entre 4-5% (Masi *et al.* 2001) e está associada a maior risco de aparecimento de outros transtornos psiquiátricos, como a síndrome do pânico (Brückl *et al.* 2007). Fukunish e colaboradores (1995) haviam descrito um percentual de 65,4% de ansiedade de separação em uma amostra de 53 crianças e adolescentes com DRC. Enquanto a média de idade do estudo de Fukunish foi de cerca de nove anos, a idade média de nossa amostra de pacientes foi de 13 anos. Elevadas pontuações de ansiedade de separação em um grupo composto em sua maioria por adolescentes, podem indicar maiores dificuldades para aquisição de autonomia por parte desses pacientes (Morton *et al.* 1999, Castro & Piccinini 2002). Assim como em nossa amostra, em um estudo multicêntrico não foram encontradas associações significativas entre os sintomas ansiosos e variáveis clínicas ou laboratoriais da DRC (Kiliś-Pstrusińska *et al.* 2013).

As crianças e adolescentes com DRC de nossa amostra e com sintomas depressivos clinicamente significativos pelo CDI apresentaram escores mais baixos de resiliência, e houve correlação inversa entre os valores das duas escalas, condizente com nossa hipótese inicial. Além disso, menor pontuação na escala de resiliência manteve-se como variável independente preditiva da ocorrência de sintomas depressivos na análise multivariada. Uma vez que a resiliência pode ser entendida, não somente como um desfecho, mas sim como um processo continuado pelo qual o indivíduo reage a eventos de vida disruptivos através de uma adaptação positiva (Luthar *et al.* 2000), a capacidade de resiliência pode estar funcionando como um possível fator moderador entre o risco associado à doença crônica e o desenvolvimento de morbidade psiquiátrica. Esse efeito protetor da capacidade de resiliência tem sido descrito em estudos com adolescentes da população geral, reduzindo risco para sintomas depressivos (Hjemdal *et al.* 2007), risco de suicídio (Min *et al.* 2015) e sintomas externalizantes em situações de abuso de substâncias e conflitos familiares (Lee & Cranford 2008).

A ausência de diferença, em nosso estudo, entre a autoavaliação da resiliência entre os pacientes e controles pode significar que os pacientes com DRC desenvolvem mecanismos de enfrentamento relativamente eficientes para lidarem com as demandas contínuas da DRC e do seu tratamento. Adultos com DRC de início na infância apresentavam percepções de sua qualidade de vida superiores às daqueles com DRC de início mais tardio (Groothoff *et al.* 2003). Além disso, em seu trabalho, Grünberg e colaboradores (2005) reforçam a importância do papel da equipe multidisciplinar de saúde como fonte de apoio e de reforço da capacidade de resiliência dos pacientes, especialmente aqueles sem um adequado suporte sócio-familiar. Também pontuam o cuidado e dificuldade em relação aos momentos de transferência de equipes (como, por exemplo, passagem de HD para TR, ou da equipe pediátrica para adulta) e que esse evento, por si, pode funcionar como importante estressor, podendo provocar aparecimento de sintomatologia psiquiátrica e piora da aderência ao tratamento. Dessa forma, a atenção e treinamento da equipe em relação à identificação e manejo desses estressores podem auxiliar no suporte aos pacientes com DRC, especialmente os adolescentes.

Piores escores na avaliação da qualidade de vida têm sido observados em pacientes com DRC, tanto adultos, quanto pediátricos (McKenna *et al.* 2000, Chiu *et al.* 2006, Noshad *et*

*al.*2009, Abrahão *et al.* 2010, Barros *et al.* 2011). As crianças e adolescentes com DRC em nossa amostra apresentaram pontuação inferior aos controles nos domínios global, físico e psicossocial, resultado semelhante aos encontrados em estudos anteriores nessa população (McKenna *et al.* 2000, Gerson *et al.* 2005, Varni *et al.* 2007, López *et al.* 2010, Diseth *et al.* 2011, Marciano *et al.* 2011). Não encontramos associação entre os escores de qualidade de vida e as variáveis laboratoriais ou clínicas da doença renal. Em nossa amostra, o agravamento da função renal não se associou ao comprometimento na avaliação da qualidade de vida, o que já foi demonstrado em estudos prospectivos com adultos (Mujais *et al.* 2009). Enquanto em estudos prévios (Gerson *et al.* 2005, Wong *et al.* 2012) a baixa estatura se associou a piores escores de qualidade de vida na dimensão física, isso não ocorreu em nossos pacientes.

Vale ressaltar que, em relação à informação dos cuidadores dos 34 controles dos quais a coleta de sangue foi realizada, maiores escores de qualidade de vida foram pontuados pelos pais e cuidadores dos pacientes. Esse achado se contrapõe ao previamente descrito na literatura (McKenna *et al.* 2006, Chiu *et al.* 2006, Varni *et al.* 2007). Essa diferença pode ter ocorrido em virtude de nossa amostra de controles apresentar altos índices de sintomas ansiosos, que, em estudos da população geral, se associaram a piores escores de QV (Sareen 2006, Brenes *et al.* 2007). Outra possível explicação para essa diferença seria de que a aplicação dos questionários e coleta das amostras pode ter sofrido uma influência anterior, em que os pais de crianças e adolescentes com alterações comportamentais sejam particularmente mais predispostos a autorizarem a participação dos mesmos em uma pesquisa.

Na análise dos fatores neurotróficos, os valores de BDNF plasmáticos foram significativamente inferiores em crianças e adolescentes com DRC. Os estudos com dosagens de BDNF em pacientes com DRC têm mostrado resultados conflitantes, com aumento (Shin *et al.* 2012) ou redução dos mesmos (Zoladz *et al.* 2012) em pacientes adultos em HD.

De forma semelhante ao encontrado em nossa amostra, o estudo de Wang e colaboradores (2014), avaliando sintomatologia depressiva e dosagens de BDNF em pacientes com DRC adultos, não identificou diferenças significativas, porém redução de BDNF em pacientes adultos com sintomas depressivos foi descrita em dois estudos recentes (Eraldemir *et al.*

2015, Kielstein *et al.* 2015). A redução do BDNF plasmático em resposta a eventos estressores e aumento de citocinas pró-inflamatórias é um dos possíveis fatores envolvidos na ocorrência de morbidade psiquiátrica em pacientes com doenças crônicas (Calebrese *et al.* 2014). Em nosso trabalho, porém, apesar de menores valores de BDNF terem sido observados nos pacientes com mais sintomas depressivos, essa diferença não foi significativa.

A metanálise de Suliman e colaboradores (2013) concluiu que há grande heterogeneidade nos estudos, porém as concentrações plasmáticas de BDNF estão reduzidas em pacientes com transtornos de ansiedade. A associação encontrada em nossa amostra de pacientes, entre sintomas ansiosos clinicamente significativos e menores concentrações de fatores neurotróficos, não foi significativa somente para o BDNF. Em relação aos outros fatores neurotróficos, a redução encontrada é corroborada por outros achados na literatura. Polimorfismos do gene do GDNF se associaram a um maior risco de desenvolvimento de sintomas de ansiedade avaliados utilizando a *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) (Kotyuk *et al.* 2013). Concentrações reduzidas de NGF foram descritas em pacientes adultos com transtorno bipolar (Barbosa *et al.* 2011) e em pacientes idosos com depressão (Diniz *et al.* 2013), porém aumentadas em pacientes com transtorno obsessivo compulsivo (Fontenelle *et al.* 2012). Em relação ao GDNF, esse também se mostrou reduzido em pacientes idosos com depressão (Diniz *et al.* 2012). Em crianças e adolescentes com DRC, não encontramos estudos avaliando fatores neurotróficos em associação com sintomas psiquiátricos.

Os pacientes com DRC apresentaram valores plasmáticos mais elevados de sTNFR1 e sTNFR2 em relação aos controles, e houve aumento progressivo dos valores com a deterioração da função renal. Ambos foram recentemente associados à progressão da DRC em pacientes adultos com (Miyazawa *et al.* 2011, Gohda *et al.* 2012) ou sem diabetes (Carlsson *et al.* 2015) e ao maior risco de mortalidade em uma coorte de 131 pacientes adultos com DRCT (Neiryneck *et al.* 2015).

Em relação aos outros marcadores inflamatórios, crianças e adolescentes com DRC e sintomas ansiosos clinicamente significativos apresentaram dosagens plasmáticas de IL-33 e seu receptor ST2 inferiores aos outros pacientes. O papel da IL-33 nas doenças crônicas ainda está sendo estabelecido. Essa citocina participa da patogênese de doenças como a

asma e dermatite atópica, em que a resposta do tipo TH2 predomina (Miller *et al.* 2011), e também parece estar relacionada a doenças neurodegenerativas como o Alzheimer (Chapuis *et al.* 2009). Em doenças psiquiátricas, menos trabalhos estão disponíveis. IL-33 (mas não ST2) se encontrava aumentada no plasma de pacientes com transtorno bipolar (em mania e eutímia) em comparação aos controles (Barbosa *et al.* 2014); em uma amostra de de 30 crianças com transtornos invasivos do desenvolvimento, porém, não foram encontradas diferenças em relação aos controles (Barbosa *et al.* 2015).

Em nossa amostra, crianças e adolescentes com DRC diferiram dos controles em relação às dosagens de todas as quimiocinas avaliadas, com exceção de IP-10. Concentrações aumentadas de CCL2/MCP-1, CXCL-9/MIG, CCL5/RANTES têm sido descritas em pacientes pediátricos com DRC (Simmons *et al.* 2004, Vianna *et al.* 2011, Fu *et al.* 2012). Níveis elevados de CXCL8/IL-8 foram previamente observados na DRC em amostras de urina e plasma (Souto *et al.* 2008, Polańska *et al.* 2010). Até esse momento, contudo, não encontramos na literatura estudos na população de DRC pediátrica em relação às quimiocinas e comportamento.

De maneira geral, nossa amostra de crianças e adolescentes com DRC apresentou modificações do perfil de fatores neurotróficos e marcadores inflamatórios em comparação aos controles. Essa alteração do *status* inflamatório pode estar associada ao desenvolvimento de sintomas psiquiátricos, mas também o aumento de citocinas pró-inflamatórias pode estar associado à piora da doença de base, em uma relação bidirecional. Pacientes adultos com diabetes mellitus e sintomas depressivos pelos CES-D apresentaram dosagens mais elevadas de proteína C reativa (PCR), leptina, adiponectina, apolipoproteína B (apoB) e LDL. No modelo de regressão, somente apoB permaneceu como significativo (Hood *et al.* 2012). Em um estudo populacional prospectivo com 1420 crianças com asma, a ocorrência de sintomas depressivos foi fator preditor significativo para as dosagens de PCR ultrasensível (Shanahan *et al.* 2013). Além disso, maiores pontuações na escala de sintomas depressivos e ao estresse dos cuidadores foram preditores do aumento da secreção de IL-4 e da atividade de eosinófilos de crianças com asma (Wolf *et al.* 2008).

Dentre as principais limitações de nosso estudo encontra-se o tamanho da amostra, que foi delimitada pela faixa etária e pelo período de coleta. Como nossa amostra se constituiu primordialmente de pacientes em tratamento conservador, ela é maior do que outros

estudos realizados em um único serviço de nefrologia (McKenna *et al.* 2006, Duquette *et al.* 2007, López *et al.* 2010, Bakrl *et al.* 2007). Conforme dados da literatura, a maior amostra de pacientes com DRC entre 10-18 anos (n=112) foi obtida por colaboração entre sete centros de nefrologia pediátrica (Gerson *et al.* 2005 e 2010). A influência de outros fatores (sejam esses estressores ou protetores) sobre a morbidade psiquiátrica e qualidade de vida, não avaliados nesse estudo, não pode ser afastada. Uma caracterização mais detalhada familiar e ambiental, como por exemplo, a inclusão da avaliação da presença de sintomatologia psiquiátrica e de qualidade de vida dos cuidadores, ou mesmo de características de resiliência familiar (White *et al.* 2002) poderiam fornecer informações sobre possíveis fatores complementares. Porém, o controle de todos esses eventos não é possível de ser completamente alcançado.

Outra limitação foi o uso de questionários de rastreio de sintomas psiquiátricos e não instrumentos diagnósticos. Como os questionários foram aplicados no mesmo dia do atendimento da Unidade de Nefrologia Pediátrica, a aplicação de um questionário diagnóstico como o K-SADS não se mostraria possível nesse primeiro momento. Além disso, é necessário considerar o pequeno número de instrumentos disponíveis no Brasil, validados para essa sua população, além das restrições intrínsecas à aplicação de questionários a uma população de faixa etária e estágios de desenvolvimento neuropsicomotor diversos. Aumentar essa homogeneidade implicaria, nesse momento, em restringir ainda mais o número de pacientes do estudo.

Em relação às conclusões sobre as associações dos marcadores inflamatórios e fatores neurotróficos e as variáveis comportamentais, é necessário ter cautela para a interpretação dos resultados, uma vez que nossa amostra de pacientes apresenta uma doença crônica, que, por si só, já afeta comprovadamente as variáveis em estudo. Além disso, as relações entre as concentrações plasmáticas desses biomarcadores e a sintomatologia ou prognóstico evolutivo da DRC ainda estão em esclarecimento.

8. Conclusão:

Crianças e adolescentes com DRC apresentaram maior frequência de inadequação escolar, menores escores de qualidade de vida global, físico e psicossocial e pontuações mais elevadas de ansiedade de separação. Menores escores de resiliência e qualidade de vida foram preditores independentes da ocorrência de sintomas depressivos nesse grupo. Os pacientes apresentaram redução das concentrações de BDNF e CXCL8/IL-8 e aumento de sTNFR1 e sTNFR2, resistina, adiponectina, CCL2/MCP-1, CXCL-9/MIG e CCL5/RANTES em comparação aos controles. Entre os pacientes com sintomas ansiosos clinicamente significativos, menores valores de NGF, GDNF, NT3, NT4/5 e IL-33/ST2 foram observados, porém somente o NGF permaneceu como preditor independente na análise multivariada, associado ao escore do CDI, idade, eRFG.

9. Referências bibliográficas

Abrahão SS, Ricas J, Andrade DF, Pompeu FC, Chamahum L, Araújo TM, *et al.* Dificuldades vivenciadas pela família e pela criança±adolescente com doença renal crônica. *J. Bras. Nefrol.* 2010; 32(1): 18-22.

Abreu MM, Walker DR, Sesso RC, Ferraz MB. Health-related quality of life of patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis in São Paulo, Brazil: a longitudinal study. *Value Health.* 2011; 14(5 Suppl 1):S119-21.

Agras PI, Baskin E, Cengiz N, Haberal A, Ozbek N. Leptin and plasminogen activator inhibitor-1 levels in children on chronic dialysis. *Ren Fail.* 2013;35(8):1079-84.

Airaksinen MS, Saarna M. The GDNF family: signalling, biological functions and therapeutic value. *Nat Rev Neurosci.* 2002;3(5):383-94.

Allen SJ, Dawnbar D. Clinical relevance of the neurotrophins and their receptors. *Clin Sci (Lond)* 2006;110(2):175-91.

Alvares J, Cesar CC, Acurcio FA, Andrade EI, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res* 2012; 21(6): 983-91.

Alvares J, Almeida AM, Szuster DAC, Gomes IC, Andrade EIG, Acurcio FA *et al.* Fatores associados à qualidade de vida de pacientes em terapia renal substitutiva no Brasil. *Ciênc. saúde coletiva* 2013; 18(7):1903-10.

Alves-Sousa MN, Sarmiento TC, Alchieri JC. Estudo quantitativo sobre a qualidade de vida de pacientes hemodialíticos da Paraíba, Brasil. *Rev. CES psicol;* 4(2): 1-14.

Amparo DM, Galvão ACT, Alves PB, Brasil KT, Koller SH. Adolescentes e jovens em situação de risco psicossocial- redes de apoio social e fatores pessoais de proteção. *Estud. psicol. (Natal).* 2008; 13(2): 165-74.

Amr M, El-Gilany AH, Bakr A, El Sheshtawy E. Assessing the intelligence of children with chronic kidney diseases. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013; 24(1):67-71.

Anthony SJ, Hebert D, Todd L, Korus M, Langlois V, Pool R, Robinson LA, Williams A, Pollock-BarZiv SM. Child and parental perspectives of multidimensional quality of life outcomes after kidney transplantation. *Pediatr Transplantation* 2010;14:249–256.

- Awad AG, Voruganti LN. Intervention research in psychosis: issues related to the assessment of quality of life. *Schizophr Bull.* 2000; 26(3):557-64.
- Baptista CA, Golfeto JH. Prevalência de depressão em escolares de 7 a 14 anos. *Rev. psiquiatr. clín.* 2000; 27(5):253-6.
- Barbosa GA, Dias MR, Gaião AA, Lorenzo WCG. Depressão infantil: um estudo de prevalência com o CDI. *Infanto* 1996; 4(3): 36-40.
- Barbosa GA, Gaião AA, Gouveia VV. Transtorno de Ansiedade na infância e adolescência: um estudo de prevalência e validação de um instrumento (SCARED) de triagem – Infanto 2002; 10(1): 34-47.
- Barbosa LMM Andrade-Júnior MP, Bastos KA 2007. Preditores de Qualidade de Vida em Pacientes com Doença Renal Crônica em Hemodiálise. *J. Bras. Nefrol.* 2007;29(4):222-9.
- Barbosa IG, Huguet RB, Neves FS, Reis HJ, Bauer ME, Janka Z, Palotás A, Teixeira AL. Impaired nerve growth factor homeostasis in patients with bipolar disorder. *World J Biol Psychiatry.* 2011;12(3):228-32.
- Barbosa IG, Rocha NP, de Miranda AS, Magalhães PV, Huguet RB, de Souza LP, Kapczinski F, Teixeira AL. Increased levels of adipokines in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 2012;46(3):389-93.
- Barbosa IG, Morato IB, de Miranda AS, Bauer ME, Soares JC, Teixeira AL. A preliminary report of increased plasma levels of IL-33 in bipolar disorder: further evidence of pro-inflammatory status. *J Affect Disord.* 2014;157:41-4.
- Barbosa IG, Rodrigues DH, Rocha NP, Sousa LF, Vieira EL, Simões-E-Silva AC, Kummer A, Teixeira AL. Plasma levels of alarmin IL-33 are unchanged in autism spectrum disorder: a preliminary study. *J Neuroimmunol.* 2015;278:69-72.
- Bakr A, Amr M, Sarhan A, Hammad A, RagabM, El-Refaey A *et al.* Psychiatric disorders in children with chronic renal failure. *Pediatric Nephrology* 2007; 22(1): 128-31.
- Barros BP, Nishiura JL, Heilberg IP, Kirsztajn GM. Ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes com glomerulonefrite familiar ou doença renal policística autossômica dominante. *J. Bras. Nefrol.* 2011; 33(2):120-8.
- Bennett DS. Depression among children with chronic medical problems: a meta-analysis. *J Pediatr Psychol.* 1994;19(2):149-69.

- Benton TD, Ifeagwu JA, Smith-Whitley K. Anxiety and depression in children and adolescents with sickle cell disease. *Curr Psychiatry Rep.* 2007;9(2):114-21.
- Bergh C, Udumyan R, Fall K, Almroth H, Montgomery S. Stress resilience and physical fitness in adolescence and risk of coronary heart disease in middle age. *Heart.* 2015;101(8):623-9.
- Berk M, Williams LJ, Jacka FN, O'Neil A, Pasco JA, Moylan S, Allen NB et al. So depression is an inflammatory disease, but where does the inflammation come from? *BMC Med.* 2013;11:200.
- Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89-95.
- Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM. The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997; 36(4):545-53.
- Bizarro L. O bem-estar psicológico de adolescentes com insuficiência renal crônica. *Psicologia, Saúde & Doenças* 2001; 2 (2): 55-67.
- Black C, Miller BJ. Meta-Analysis of Cytokines and Chemokines in Suicidality: Distinguishing Suicidal Versus Nonsuicidal Patients. *Biol Psychiatry.* 2015;78(1):28-37.
- Blardi P, de Lalla A, D'Ambrogio T, Vonella G, Ceccatelli L, Auteri A, Hayek J. Long-term plasma levels of leptin and adiponectin in Rett syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2009 May;70(5):706-9.
- Bohlke M, Nunes DL, Marini SS, Kitamura C, Andrade M, Von-Gysel MPO. Predictors of quality of life among patients on dialysis in southern Brazil. *Sao Paulo Med. J.* 2008; 126(5): 252-6.
- Bonanno GA, Galea S, Bucciarelli A, Vlahov D. Psychological resilience after disaster. *Psychological science* 2006; 17(3): 181-186.
- Bornivelli C, Aperis G, Giannikouris I, Paliouras C, Alivanis P. Relationship between depression, clinical and biochemical parameters in patients undergoing haemodialysis. *J Ren Care.* 2012;38(2):93-7.

Bos-Veneman NG, Bijzet J, Limburg PC, Minderaa RB, Kallenberg CG, Hoekstra PJ. Cytokines and soluble adhesion molecules in children and adolescents with a tic disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010;34(8):1390-5.

Bossola M, Di Stasio E, Giungi S, Rosa F, Tazza L. Fatigue is associated with serum interleukin-6 levels and symptoms of depression in patients on chronic hemodialysis. *J Pain Symptom Manage*. 2015;49(3):578-85.

Braga SFM, Peixoto SV, Gomes IC, Acúrcio FA, Andrade EIG, Cherchiglia ML. Fatores associados com a qualidade de vida relacionada à saúde de idosos em hemodiálise. *Rev. Saúde Pública*. 2011; 45(6): 1127-36.

Brambilla F, Monteleone P, Maj M. Interleukin-1beta and tumornecrosis factor-alpha in children with major depressive disorder ordysthymia. *J Affect Disord* 2004;78: 273–277.

Brennan AM, Fagnoli JL, Williams CJ, Li T, Willett W, Kawachi I, Qi L, Hu FB, Mantzoros CS. Phobic anxiety is associated with higher serum concentrations of adipokines and cytokines in women with diabetes. *Diabetes Care*. 200;32(5):926-31.

Brenes GA. Anxiety, depression and quality of life in primary care patients. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2007; 9: 437-43.

Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg*. 2004;107(1):1-16.

Brückl TM, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Schneider S, Lieb R. Childhood separation anxiety and the risk of subsequent psychopathology: Results from a community study. *Psychother Psychosom*. 2007; 76(1):47-56.

Bryn V, Halvorsen B, Ueland T, Isaksen J, Kolkova K, Ravn K, Skjeldal OH. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and autism spectrum disorders. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015; 19(4):411-4.

Bücker J, Fries GR, Kapczinski F, Post RM, Yatham LN, Vianna P, Bogo Chies JA et al. Brain-derived neurotrophic factor and inflammatory markers in school-aged children with early trauma. *Acta Psych Scand* 2015;131(5):360-8.

Burke P & Elliott M. Depression in Pediatric Chronic Illness: A Diathesis-Stress Model. *Psychosomatics* 1999; 40(1): 5-17.

- Buttenschøn HN, Foldager L, Elfving B, Poulsen PH, Uher R, Mors O. Neurotrophic factors in depression in response to treatment. *J Affect Disord.* 2015;183:287-294.
- Buyan N, Bideci A, Ozkaya O, Ortac E, Bakkaloglu S, Gonen S, Peru H et al. Leptin and resistin levels and their relationships with glucose metabolism in children with chronic renal insufficiency and undergoing dialysis. *Nephrology (Carlton).* 2006;11(3):192-6.
- Calabrese F, Rossetti AC, Racagni G, Gass P, Riva MA, Molteni R. Brain-derived neurotrophic factor: a bridge between inflammation and neuroplasticity. *Front Cell Neurosci.* 2014;8:430.
- Calman KC. Quality of life in cancer patients – an hypothesis. *Journal of medical ethics* 1984; 10:124-7.
- Cameron MJ, Kelvin DJ. Cytokines and chemokines--their receptors and their genes: an overview. *Adv Exp Med Biol.* 2003;520:8-32.
- Caponi S. As classificações psiquiátricas e a herança mórbida. *Sci. stud.* 2011; 9(1): 29-50.
- Carlsson AC, Carrero JJ, Stenvinkel P, Bottai M, Barany P, Larsson A, Ärnlöv J. High levels of soluble tumor necrosis factor receptors 1 and 2 and their association with mortality in patients undergoing hemodialysis. *Cardiorenal Med.* 2015;5(2):89-95.
- Carvalho AF, Rocha DQ, McIntyre RS, Mesquita LM, Köhler CA, Hyphantis TN, Sales PM. Adipokines as emerging depression biomarkers: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2014;59:28-37.
- Castro EK, Piccinini CA. Implicações da doença orgânica crônica na infância para as relações familiares: algumas questões teóricas. *Psicologia: Reflexão e Crítica* 2002; 15(3): 625-35.
- Castro M, Caiuby AVS, Draibe SA, Canziani MEF. Qualidade de vida de pacientes com insuficiência renal crônica em hemodiálise avaliada através do instrumento genérico SF-36. *Rev. Assoc. Med. Bras.* 2003; 49(3): 245-9.
- Cavalcante MCV, Lamy ZC, Lamy FF, França AKTC, Santos AM, Thomaz EBAF et al. Fatores associados à qualidade de vida de adultos em hemodiálise em uma cidade do nordeste do Brasil. *J. Bras. Nefrol.* 2013; 35(2): 79-86.
- CDC - Centers for Disease Control and Prevention. *Measuring Healthy Days.* Atlanta, Georgia: CDC, November 2000.

Chapuis J, Hot D, Hansmannel F, Kerdraon O, Ferreira S, Hubans C, Maurage CA, et al. Transcriptomic and genetic studies identify IL-33 as a candidate gene for Alzheimer's disease. *Mol Psychiatry*. 2009;14(11):1004-16.

Charo IF, Ransohoff RM. The many roles of chemokines and chemokine receptors in inflammation. *N Engl J Med*. 2006;354(6):610-21.

Chen ZY, He ZY, He C, Lu CL, Wu XF. Human glial cell-line-derived neurotrophic factor: a structure-function analysis. *Biochem Biophys Res Commun*. 2000;268(3):692-6.

Chen HY, Cheng IC, Pan YJ, Chiu YL, Hsu SP, Pai MF, Yang JY, Peng YS, Tsai TJ, Wu KD. Cognitive-behavioral therapy for sleep disturbance decreases inflammatory cytokines and oxidative stress in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 2011;80(4):415-22.

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

Chiu MC, Ng CF, Lee LP, Lai WM, Lau SC. Automated peritoneal dialysis in children and adolescents-benefits: a survey of patients and parents on health-related quality of life. *Perit Dial Int*. 2007; 27(2):138-42.

Cilan H, Oguzhan N, Unal A, Turan T, Koc A, Sipahioglu M et al. Relationship between depression and proinflammatory cytokine levels in hemodialysis patients. *Renal Failure* 2012; 34(3): 275-8.

Cordeiro JABL, Brasil VV, Silva AMTC, Oliveira LMAC, Zatta LT, Silva ACCM. Qualidade de vida e tratamento hemodialítico: avaliação do portador de insuficiência renal crônica. *Rev. Eletr. Enf*. 2009; 11(4):785-93.

Costa PB, Vasconcelos KFS, Tassitano RM. Qualidade de vida: pacientes com insuficiência renal crônica no município de Caruaru, PE. *Fisioter. Mov*. 2010; 23(3): 461-71.

Cousins LA, Cohen LL, Venable C. Risk and Resilience in Pediatric Chronic Pain: Exploring the Protective Role of Optimism. *J Pediatr Psychol*. 2014

Cruvinel M, Boruchovitch E. Sintomas depressivos em crianças: estudos com duas versões do CDI. *Psicol. cienc. prof*. 2008; 28(3): 574-85.

Cruvinel M, Boruchovitch E, Santos AAA. Inventário de Depressão Infantil (CDI): análise dos parâmetros psicométricos. *Fractal: Revista de Psicologia* 2008; 20(2): 473-90.

Cruvinel WM, Mesquita-Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NPS, Andrade LEC. Sistema imunitário: Parte I. Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. *Rev. Bras. Reumatol.* 2010; 50(4): 434-47.

Cruz LN, Fleck MP, Polanczyk CA. Depression as a determinant of quality of life in patients with chronic disease: data from Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2010; 45(10):953-61.

DaMatta SM, Moreira JM, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Silva ACS. Alterações cognitivas na doença renal crônica: uma atualização. *J. Bras. Nefrol.* (2014) 36 (2): 241-5.

Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci.* 2008; 9(1):46-56.

Dervisoglu E, Kir HM, Kalender B, Eraldemir C, Caglayan C. Depressive symptoms and proinflammatory cytokine levels in chronic renal failure patients. *Nephron Clin Pract.* 2008; 108(4): 272-7.

DeSousa DA, Salum GA, Isolan LR, Manfro GG. Sensitivity and specificity of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a community-based study. *Child Psychiatry Hum Dev.* 2013; 44(3):391-9.

Diniz BS, Teixeira AL, Miranda AS, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Circulating Glial-derived neurotrophic factor is reduced in late-life depression. *J Psychiatr Res.* 2012;46(1):135-9.

Diniz BS, Teixeira AL, Machado-Vieira R, Talib LL, Gattaz WF, Forlenza OV. Reduced serum nerve growth factor in patients with late-life depression. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2013;21(5):493-6.

Diseth TH, Tangeraas T, Reinfjell T, Bjerre A. Kidney transplantation in childhood: mental health and quality of life of children and caregivers. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(10):1881-92.

- Dowlati Y, Herrmann N, Swardfager W, Liu H, Sham L, Reim EK, Lanctôt KL. A meta-analysis of cytokines in major depression. *Biol Psychiatry*. 2010;67(5):446-57.
- Ducasse D, Olié E, Guillaume S, Artéro S, Courtet P. A meta-analysis of cytokines in suicidal behavior. *Brain Behav Immun*. 2015;46:203-11.
- Duquette PJ, Hooper SR, Wetherington CE, Icard PF, Gipson DS. Brief Report: Intellectual and Academic Functioning in Pediatric Chronic Kidney Disease. *J. Pediatr. Psychol*. 2007; 32 (8):1011-17.
- Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Quality of Life Research* 2001; 10(4): 347-57.
- Eraldemir FC, Ozsoy D, Bek S, Kir H, Dervisoglu E. The relationship between brain-derived neurotrophic factor levels, oxidative and nitrosative stress and depressive symptoms: a study on peritoneal dialysis. *Ren Fail*. 2015;37(4):722-6.
- Farr OM, Tsoukas MA, Mantzoros CS. Leptin and the brain: influences on brain development, cognitive functioning and psychiatric disorders. *Metabolism*. 2015; 64(1):114-30.
- Fassbinder TRC, Winkelmann ER, Schneider J, Wendland J, Oliveira OB. Capacidade funcional e qualidade de vida de pacientes com doença renal crônica pré-dialítica e em hemodiálise – Um estudo transversal. *J. Bras. Nefrol*. 2015; 37 (1): 47-54.
- Fasshauer M, Blüher M. Adipokines in health and disease. *Trends Pharmacol Sci*. 2015 May 25. pii: S0165-6147(15)00090-5.
- Fenton NM. How resilience factors influence adjustment in adolescents with chronic kidney disease [master's thesis]. Chapel Hill (NC): University of North Carolina; 2010. 83 p.
- Ferreira RC, Silva-Filho CR. A qualidade de vida dos pacientes renais crônicos em hemodiálise na região de Marília, São Paulo. *J. Bras. Nefrol*. 2011; 33(2): 129-35.
- Filler G, Lipshultz SE. Why multidisciplinary clinics should be the standard for treating chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. 2012; 27(10):1831-4.
- Fontenelle LF, Barbosa IG, Luna JV, Rocha NP, Miranda AS, Teixeira AL. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2012;199(3):195-200.

Frazão CMFQ, Ramos VP, Lira ALBC. Qualidade de vida de pacientes submetidos à hemodiálise. *Rev. enferm. UERJ*; 19(4): 577-82.

Fritsch R, Vitelli R, Rocha CS. Defasagem idade-série em escolas estaduais de ensino médio do Rio Grande do Sul. *Rev. Bras. Estud. Pedagog.* 2014; 95 (239): 218-36.

Frota MA, Machado JC, Martins MC, Vasconcelos VM, Landin FLP, Frota MA. Qualidade de vida da criança com insuficiência renal crônica. *Esc. Anna Nery.* 2010; 14(3): 527-33.

Fu CP, Lee IT, Sheu WH, Lee WJ, Liang KW, Lee WL, Lin SY. The levels of circulating and urinary monocyte chemoattractant protein-1 are associated with chronic renal injury in obese men. *Clin Chim Acta.* 2012;413(19-20):1647-51.

Fukunishi I, Kudo H. Psychiatric problems of pediatric end-stage renal failure. *Gen Hosp Psychiatry.* 1995; 17(1):32-6.

Furth SL, Cole SR, Moxey-Mims M, Kaskel F, Mak R, Schwartz G, Wong C, Muñoz A, Warady BA. Design and methods of the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(5):1006-15.

Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, Schwartz GJ, Benfield M, Kaskel F *et al.* Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(9):2132-40.

Gabbay V, Klein RG, Guttman LE, Babb JS, Alonso CM, Nishawala M, Katz Y, Gaité MR, Gonzalez CJ. A preliminary study of cytokines in suicidal and nonsuicidal adolescents with major depression. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* 2009;19(4):423-30.

Gabbay V, Coffey BJ, Guttman LE, Gottlieb L, Katz Y, Babb JS, Hamamoto MM, Gonzalez CJ. A cytokine study in children and adolescents with Tourette's disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2009;33(6):967-71.

Garner AS, Shonkoff JP; Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Committee on Early Childhood, Adoption, and Dependent Care; Section on Developmental and Behavioral Pediatrics. Early childhood adversity, toxic stress, and the role of the pediatrician: translating developmental science into lifelong health. *Pediatrics.* 2012; 129(1):e224-31.

Garcia SC, Brino RDF, Williams LCDA. Risco e resiliência em escolares: um estudo comparativo com múltiplos instrumentos. *Psicologia da Educação* 2009; 28: 23-50.

Garnezy N, Masten AS, Tellegen A. The study of stress and competence in children: A building block for developmental psychopathology. *Child development* 1984; 55 (1): 97-111.

Gaysina D, Pierce M, Richards M, Hotopf M, Kuh D, Hardy R. Association between adolescent emotional problems and metabolic syndrome: the modifying effect of C-reactive protein gene (CRP) polymorphisms. *Brain Behav Immun*. 2011;25(4):750-8.

Gerson AC, Riley A, Fivush BA, Pham N, Fiorenza J, Robertson J *et al*. Assessing health status and health care utilization in adolescents with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2005; 16 (5):1427-32.

Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, Mendley SR, Hooper SR, Butler RW, Gipson DS, Lande MB, Shinnar S, Moxey-Mims MM, Warady BA, Furth SL. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics*. 2010;125(2):e349-57.

Ghanizadeh A, Mansoori Y, Ashkani H, Fallahzadeh MH, Derakhshan A, Shokrpour N *et al*. Major Depressive Disorder in Children and Adolescents After Renal Transplantation. *Transplantation Proceedings* 2009; 41(5): 1627-29 .

Gipson DS, Wetherington CE, Duquette PJ, Hooper SR. The nervous system and chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol*. 2007; 19(8):832-9.

Godoy KAB, Joly MCRA, Piovezan NM, Dias AS, Silva DV. Avaliação da resiliência em escolares do ensino médio. *Mudanças – Psicologia da Saúde* 2010; 18 (2): 79-90.

Gohda T, Niewczas MA, Ficociello LH, Walker WH, Skupien J, Rosetti F, Cullere X, Johnson AC, Crabtree G, Smiles AM, Mayadas TN, Warram JH, Krolewski AS. Circulating TNF receptors 1 and 2 predict stage 3 CKD in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(3):516-24.

Gold PW. The organization of the stress system and its dysregulation in depressive illness. *Mol Psychiatry*. 2015;20(1):32-47

Goldstein SL, Graham N, Warady BA, Seikaly M, McDonald R, Burwinkle TM, Limbers CA, Varni JW. Measuring health-related quality of life in children with ESRD: performance of the generic and ESRD-specific instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL). *Am J Kidney Dis*. 2008; 51(2):285-97.

Golfeto JH, Veiga MH, Souza L, Barbeira C. Propriedades psicométricas do Inventário da Depressão Infantil (CDI) aplicado em uma amostra de escolares de Ribeirão Preto. *Rev. Psiq. Clín.* 2002, 29 (2):66-70.

Golfeto JH, D'Oliveira AB. Estudo da prevalência de sintomatologia depressiva e do risco suicida em escolares de Ribeirão Preto avaliados pelo CDI. *Rev. bras. psiquiatr* 2004; 26(1):68-9.

Gonçalves N, Falcão-Pires I, Leite-Moreira AF. Adipokines and their receptors: potential new targets in cardiovascular diseases. *Future Med Chem.* 2015;7(2):139-57.

Grassi-Oliveira R, Brieztke E, Teixeira A, Pezzi JC, Zanini M, Lopes RP, Bauer ME. Peripheral chemokine levels in women with recurrent major depression with suicidal ideation. *Rev Bras Psiquiatr.* 2012;34(1):71-5.

Greenley RN, Hommel KA, Nebel J, Raboin T, Li SH, Simpson P, Mackner L. *J Pediatr Psychol.* 2010; 35(8):857-69. A meta-analytic review of the psychosocial adjustment of youth with inflammatory bowel disease.

Grincenkov FRS, Fernandes N, Chaoubah Ao, Bastos K, Qureshi AR, Pécoits-Filho Roberto et al . Fatores associados à qualidade de vida de pacientes incidentes em diálise peritoneal no Brasil (BRAZPD). *J. Bras. Nefrol.* 2011; 33(1): 38-44.

Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, Hutten J, Lilien MR, Van De Kar NJ, Wolff ED, Davin JC, Heymans HS. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: A Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2002; 61(2):621-9.

Groothoff JW, Grootenhuis MA, Offringa M, Gruppen MP, Korevaar JC, Heymans HS. Quality of life in adults with end-stage renal disease since childhood is only partially impaired. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18:310–7.

Grünberg J, Verocay C, Rébori A, Amaral C. The Promotion of Patient Resilience in a Pediatric Dialysis Unit: A Case Report. *Humane Medicine* 2005; 5(2).

Güven-Maiorov E, Acuner-Ozbabacan SE, Keskin O, Gursoy A, Nussinov R. Structural pathways of cytokines may illuminate their roles in regulation of cancer development and immunotherapy. *Cancers (Basel).* 2014; 6(2):663-83.

Harambat J, vanStralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ. Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2012; 27:363–73.

Hasuike Y, Nonoguchi H, Ito K, Naka M, Kitamura R, Nanami M, Tokuyama M, Kida A, Otaki Y, Kuragano T, Nakanishi T. Interleukin-6 is a predictor of mortality in stable hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 2009; 30(4):389-98.

Hatherill S. Psychiatric aspects of chronic physical illness in adolescence. *Continuing Medical Education* 2007; 25(5):212.

Henje-Blom E, Lekander M, Ingvar M, Åsberg M, Mobarrez F, Serlachius E. Pro-inflammatory cytokines are elevated in adolescent females with emotional disorders not treated with SSRIs. *J Affect Disord.* 2012;136(3):716-23.

Hennessy CH, Moriarty DG, Zack MM, Scherr PA, Brackbill R. Measuring Health-Related Quality of Life for public health surveillance. *Public Health Reports* 1994; 109(5): 665-72.

Hernandez EG, Loza R, Vargas H, Jara MF. Depressive symptomatology in children and adolescents with chronic renal insufficiency undergoing chronic dialysis. *Int J Nephrol.* 2011; 2011:798692.

Higa K, Kost MT, Soares DM, Morais MC, Polins BRG. Qualidade de vida de pacientes portadores de insuficiência renal crônica em tratamento de hemodiálise. *Acta Paul Enferm* 2008;21:203-6.

Hiles SA, Baker AL, de Malmanche T, Attia J. Interleukin-6, C-reactive protein and interleukin-10 after antidepressant treatment in people with depression: a meta-analysis. *Psychol Med.* 2012;42(10):2015-26.

Hjemdal O, Aune T, Reinfjell T, Stiles TC, Friborg O. Resilience as a predictor of depressive symptoms: a correlational study with young adolescents. *Clinical Child Psychology and Psychiatry* 2007; 12(1): 91–104.

Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, Portman R, Schwartz GJ, Coresh J *et al.* 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.* 2003; 111(6):1416-21.

Hood KK, Lawrence JM, Anderson A, Bell R, Dabelea D, Daniels S, Rodriguez B, Dolan LM; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Metabolic and inflammatory links to depression in youth with diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2443-6.

Hooper SR, Gerson AC, Butler RW, Gipson DS, Mendley SR, Lande MB *et al.* Neurocognitive functioning of children and adolescents with mild-to-moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011; 6(8):1824-30.

Hsu HJ, Yen CH, Chen CK, Wu IW, Lee CC, Sun CY, Chang SJ, *et al.* Association between uremic toxins and depression in patients with chronic kidney disease undergoing maintenance hemodialysis. *Gen Hosp Psychiatry.* 2013;35(1):23-7.

Hysing M, Elgen I, Gillberg C, Lie SA, Lundervold AJ. Chronic physical illness and mental health in children. Results from a large-scale population study. *J Child Psychol Psychiatry.* 2007; 48(8):785-92.

Icard P, Hooper SR, Gipson DS, Ferris ME. Cognitive improvement in children with CKD after transplant. *Pediatr Transplant.* 2010; 14(7):887-90.

IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico 2000. Disponível em http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao_censo2000_populacao.pdf. Acessado em 30 de dezembro de 2013.

Isolan L, Salum GA, Osowski AT, Amaro E, Manfro GG. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED) in Brazilian children and adolescents. *J Anxiety Disord.* 2011; 25(5):741-8.

Johnson SB, Riley AW, Granger DA, Riis J. The science of early life toxic stress for pediatric practice and advocacy. *Pediatrics.* 2013;131(2):319-27.

Kalender B, Corapcioglu Ozdemir A, Koroglu G. Association of Depression with Markers of Nutrition and Inflammation in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease. *Nephron Clin Pract* 2006;102: 115–21.

Karatsoreos IN, McEwen BS. Psychobiological allostasis: resistance, resilience and vulnerability. *Trends Cogn Sci.* 2011;15(12):576-84.

Kaynar K, Ozkorumak E, Kural BV, Ulusoy S, Cansiz M, Akcan B, Mısır N, Keles I, Koc E. The role of adipocytokines on depressive symptoms of patients with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2013;35(8):1094-100.

Kielstein H, Suntharalingam M, Perthel R, Song R, Schneider SM, Martens-Lobenhoffer J, Jäger K *et al.* Role of the endogenous nitric oxide inhibitor ADMA and BDNF in

depression and behavioural changes: clinical and preclinical data in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015.

Kiliaan AJ, Arnoldussen IA, Gustafson DR. Adipokines: a link between obesity and dementia? *Lancet Neurol*. 2014;13(9):913-23.

Kiliś-Pstrusińska K, Medyńska A, Adamczak P, Bałasz-Chmielewska I, Grenda R, Kluska-Jóźwiak A *et al*. Anxiety in children and adolescents with chronic kidney disease - multicenter national study results. *Kidney Blood Press Res*. 2013; 37(6):579-87.

Kim JW, Szigethy EM, Melhem NM, Saghafi EM, Brent DA. Inflammatory markers and the pathogenesis of pediatric depression and suicide: a systematic review of the literature. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(11):1242-53.

Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL, Simmens SJ, Alleyne S, Cruz I *et al*. Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57(5):2093-8.

Kimmel PL. Depression in patients with chronic renal disease. What we know and what we need to know. *Journal of Psychosomatic Research* 2002; 53:951–6.

Kirsztajn GM, Souza E, Romão Jr JE, Bastos MG, Meyer F, Andrada NC. Doença Renal Crônica (Pré-terapia Renal Substitutiva): Diagnóstico. Projeto Diretrizes -Associação Médica Brasileira e Conselho Federal de Medicina, 2011. Disponível em http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes2013/doenca.pdf. Acesso em 15 de dezembro de 2013.

Klatchoian DA, Len CA, Terreri RA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli R M. Qualidade de vida de crianças e adolescentes de São Paulo: confiabilidade e validade da versão brasileira do questionário genérico Pediatric Quality of Life Inventory TM versão 4.0. *J. Pediatr. (RJ)* 2008; 84(4): 308-15.

Knuth B, Radtke V, Rocha P, da Silva KS, Dalsóglío F, Gazal M, Jansen K, Souza DO, Portela LV, Kaster M, Oses JP. Prevalence of depression symptoms and serum levels of interleukin-6 in hemodialysis patients. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2014; 68(4):275-82.

Ko GJ, Kim MG, Yu YM, Jo SK, Cho WY, Kim HK. Association between Depression Symptoms with Inflammation and Cardiovascular Risk Factors in Patients Undergoing Peritoneal Dialysis. *Nephron Clin Pract* 2010; 116:29–35.

- Kogon AJ, Vander Stoep A, Weiss NS, Smith J, Flynn JT, McCauley E. Depression and its associated factors in pediatric chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology* 2013; 28(9):1855-61.
- Koh S, Loy R. Localization and development of nerve growth factor-sensitive rat basal forebrain neurons and their afferent projections to hippocampus and neocortex. *J Neurosci*. 1989;9(9):2999-0318.
- Kotyuk E, Keszler G, Nemeth N, Ronai Z, Sasvari-Szekely M, Szekely A. Glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) as a novel candidate gene of anxiety. *PLoS One*. 2013 Dec 6;8(12):e80613.
- Kovacs M. *The Children's Depression Inventory: A self-rated depression scale for school – aged youngsters*. Pittsburg, University of Pittsburgh, 1983. 41 p.
- Kreinin A, Lisson S, Neshet E, Schneider J, Bergman J, Farhat K, Farah J, Lejbkowitz F, Yadid G, Raskin L, Koman I, Pinhasov A. Blood BDNF level is gender specific in severe depression. *PLoS One*. 2015;10(5):e0127643.
- Kusumoto L, Marques S, Haas VJ, Rodrigues RAP. Adultos e idosos em hemodiálise: avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde. *Acta Paul Enferm* 2008; 21:152-9.
- Lavigne JV, Faier-Routman J. Psychological Adjustment to Pediatric Physical Disorders: A Meta-Analytic Review *J. Pediatr. Psychol.* 1992; 17 (2):133-57.
- LeBlanc LA, Goldsmith T, Patel DR. Behavioral aspects of chronic illness in children and adolescents. *Pediatr Clin Nam* 2003; 50: 859–78.
- Lee R, Kermani P, Teng KK, Hempstead BL. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*. 2001; 294(5548):1945-8.
- Lee HH, Cranford JA. Does resilience moderate the associations between parental problem drinking and adolescents' internalizing and externalizing behaviors? A study of Korean adolescents. *Drug Alcohol Depend*. 2008;96(3):213-21.
- Lee KY, Wang SM, Kim YR, Lee HK, Lee KU, Lee CT *et al*. The Effect of Resilience on Depression and Life Satisfaction in Patients with Hemodialysis. *J Korean Neuropsychiatr Assoc*. 2012; 51(6):439-44.

- Lehto SM, Huotari A, Niskanen L, Tolmunen T, Koivumaa-Honkanen H, Honkalampi K, Ruotsalainen H, Herzig KH, Viinamäki H, Hintikka J. Serum adiponectin and resistin levels in major depressive disorder. *Acta Psychiatr Scand*. 2010; 121(3):209-15.
- Lewin GR, Barde YA. Physiology of the neurotrophins. *Annu Rev Neurosci*. 1996;19:289-317.
- Lindvall O, Kokaia Z, Bengzon J, Elmér E, Kokaia M. Neurotrophins and brain insults. *Trends Neurosci*. 1994;17(11):490-6.
- Liu Y, Ho RC, Mak A. Interleukin (IL)-6, tumour necrosis factor alpha (TNF- α) and soluble interleukin-2 receptors (sIL-2R) are elevated in patients with major depressive disorder: a meta-analysis and meta-regression. *J Affect Disord*. 2012;139(3):230-9.
- Lopes GB, Martins MTS, Matos CM, Amorim JL, Leite EB, Miranda EA et al . Comparações de medidas de qualidade de vida entre mulheres e homens em hemodiálise. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2007; 53(6): 506-9.
- Lopes M, Koch VHK, Varni JW. Translation and cultural adaptation of Peds QLTM ESRD to Portuguese. *J Bras Nefrol* 2011; 33(4):448-56
- López C A, Escribano AF, Cantanero GG, Luque A, García EI. Perceived quality of life in children with chronic renal disease and in their parents. *Nefrologia*. 2010; 30(1):103-9.
- Lu B, Pang PT, Woo NH. The yin and yang of neurotrophin action. *Nat Rev Neurosci*. 2005; 6(8):603-14.
- Luthar SS, Cicchetti D, Becker B. The construct of resilience: A critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev*. 2000; 71(3): 543–562.
- Ma LC, Chang HJ, Liu YM, Hsieh HL, Lo L, Lin MY, Lu KC. The relationship between health-promoting behaviors and resilience in patients with chronic kidney disease. *Scientific World Journal* 2013; 2013:124973.
- Madden SJ, Ledermann SE, Guerrero-Blanco M, Bruce M, Trompeter RS. Cognitive and psychosocial outcome of infants dialysed in infancy. *Child Care Health Dev*. 2003; 29(1):55-61.
- Maggio MC, Montaperto D, Maringhini S, Corrado C, Gucciardino E, Corsello G. Adiponectin, resistin and leptin in paediatric chronic renal failure: correlation with auxological and endocrine profiles. *J Nephrol*. 2014;27(3):275-9.

- Malin SK, Bena J, Abood B, Pothier CE, Bhatt DL, Nissen S, Brethauer SA et al. Attenuated improvements in adiponectin and fat loss characterize type 2 diabetes non-remission status after bariatric surgery. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(12):1230-8
- Mamalakis G, Kiriakakis M, Tsibinos G, Hatzis C, Flouri S, Mantzoros C, Kafatos A. Depression and serum adiponectin and adipose omega-3 and omega-6 fatty acids in adolescents. *Pharmacol Biochem Behav.* 2006;85(2):474-9.
- Marciano RN, Soares CMB, Diniz JSS, Lima EM, Silva JMP, Canhestro MR *et al.* Transtornos mentais e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doença renal crônica e em seus cuidadores. *J. Bras. Nefrol.* 2010; 32(3): 316-22.
- Marciano RC, Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Canhestro MR *et al.* Behavioral disorders and low quality of life in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2011; 26(2):281-90.
- Margetic B, Aukst-Margetić B, Bilić E, Jelusić M, Tambić Bukovac L. Depression, anxiety and pain in children with juvenile idiopathic arthritis (JIA). *Eur Psychiatry.* 2005;20(3):274-6.
- Martins MRI, Cesarino CB. Qualidade de vida de pessoas com doença renal crônica em tratamento hemodialítico. *Rev Latino-am Enfermagem* 2005; 13(5):670-6.
- Masi G, Mucci M, Millepiedi S. Separation anxiety disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs.* 2001; 15(2):93-104.
- Masi A, Quintana DS, Glozier N, Lloyd AR, Hickie IB, Guastella AJ. Cytokine aberrations in autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Mol Psychiatry.* 2015;20(4):440-6.
- Masten AS, Best KM, Garmezy N. Resilience and development: Contributions from the study of children who overcome adversity. *Development and psychopathology.* 1990; 2(4): 425-44.
- Masten AS. Ordinary magic. Resilience processes in development. *Am Psychol.* 2001; 56(3): 227-38.
- Mattson MP. Glutamate and neurotrophic factors in neuronal plasticity and disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2008;1144:97-112.

- McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2654–62.
- McKenna AM, Keating LE, Vigneux A, Stevens S, Williams A, Geary DF. Quality of life in children with chronic kidney disease-patient and caregiver assessments. *Nephrol Dial Transplant*. 2006; 21(7):1899-905.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008; 454(7203):428-35.
- Meijer SA, Sinnema G, Bijstra JO, Mellenbergh GJ, Wolters WH. Social functioning in children with a chronic illness. *J Child Psychol Psychiatry*. 2000; 41(3):309-17.
- Mesquita-Júnior D, Araújo JAP, Catelan TTT, Souza AWS, Silva NP, Andrade LEC, Cruvinel WM. Aspectos celulares e moleculares da inflamação. *Ver Bras Med* 2010; 66-8.
- Milaneschi Y, Sutin AR, Terracciano A, Canepa M, Gravenstein KS, Egan JM, Vogelzangs N, Guralnik JM, Bandinelli S, Penninx BW, Ferrucci L. The association between leptin and depressive symptoms is modulated by abdominal adiposity. *Psychoneuroendocrinology*. 2014;42:1-10.
- Miller GE, Freedland KE, Carney RM, Stetler CA, Banks WA. Pathways linking depression, adiposity, and inflammatory markers in healthy young adults. *Brain Behav Immun*. 2003;17(4):276-85.
- Miller AH, Maletic V, Raison CL. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. *Biol Psychiatry*. 2009;65(9):732-41.
- Miller AM. Role of IL-33 in inflammation and disease. *Journal of Inflammation* 2011; 8:22
- Miller AL, Lee HJ, Lumeng JC. Obesity-associated biomarkers and executive function in children. *Pediatr Res*. 2015; 77(1-2):143-7.
- Mills NT, Scott JG, Wray NR, Cohen-Woods S, Baune BT. Research review: the role of cytokines in depression in adolescents: a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry*. 2013;54(8):816-35.
- Min J, Lee C, Chae J. Resilience moderates the risk of depression and anxiety symptoms on suicidal ideation in patients with depression and/or anxiety disorders. *Comprehensive Psychiatry* 2015; 56:103–11.

Ministério da Saúde. Secretaria de Atenção à Saúde. Departamento de Atenção Básica. Orientações para a coleta e análise de dados antropométricos em serviços de saúde: Norma Técnica do Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN ± Ministério da Saúde, Secretaria de Atenção à Saúde, Departamento de Atenção Básica. – Brasília: Ministério da Saúde, 2011.

Mitsnefes M, Kartal J, Khoury P, Daniels S. Adiponectin in children with chronic kidney disease: role of adiposity and kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(1):46-50.

Mitsnefes M. Cardiovascular disease in children with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2012; 23(4):578-85.

Miyamoto S, Sharma K. Adipokines protecting CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(4):15-22.

Miyazawa I, Araki S, Obata T, Yoshizaki T, Morino K, Kadota A, Ugi S, Kawai H, Uzu T, Nishio Y, Koya D, Haneda M, Kashiwagi A, Maegawa H. Association between serum soluble TNF α receptors and renal dysfunction in type 2 diabetic patients without proteinuria. *Diabetes Res Clin Pract*. 2011;92(2):174-80.

Montinaro V, Iaffaldano GP, Granata S, Porcelli P, Todarello O, Schena FP, Pertosa G. Emotional symptoms, quality of life and cytokine profile in hemodialysis patients. *Clin Nephrol*. 2010;73(1):36-43.

Molendijk ML, Spinhoven P, Polak M, Bus BA, Penninx BW, Elzinga BM. Serum BDNF concentrations as peripheral manifestations of depression: evidence from a systematic review and meta-analyses on 179 associations (N=9484). *Mol Psychiatry*. 2014; 19(7):791-800.

Morrison KM, Goli A, Van Wagoner J, Brown ES, Khan DA. Depressive Symptoms in Inner-City Children With Asthma. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2002; 4(5):174-77.

Mortari DM, Menta M, Scapini KB, Rockembach CWF, Duarte A, Leguisamo CP. Qualidade de vida de indivíduos com doença renal crônica terminal submetidos à hemodiálise. *Scientia Medica* 2010; 20 (2):156-60.

Morton MJS, Reynolds JM, Garralda ME, Postlethwaite RJ, Goh D. Psychiatric adjustment in end-stage renal disease: A follow up study of former paediatric patients. *Journal of Psychosomatic Research* 1994; 38(4):293-303.

Moussavi S, Chatterji S, Verdes E, Tandon A, Patel V, Ustun B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007; 370: 851–58.

Mujais SK, Story K, Brouillette J, Takano T, Soroka S, Franek C, Mendelssohn D, Finkelstein FO. Health-related quality of life in CKD Patients: correlates and evolution over time. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(8):1293-301.

Munkholm K, Vinberg M, Vedel Kessing L. Cytokines in bipolar disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2013;144(1-2):16-27.

Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015; 64(1):13-23.

National Kidney Foundation. K₊DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification and Stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (1) 266.

Nehus E, Furth S, Warady B, Mitsnefes M. Correlates of resistin in children with chronic kidney disease: the chronic kidney disease in children cohort. *J Pediatr*. 2012;161(2):276-80.

Nehus E, Furth S, Warady B, Mitsnefes M. Correlates of leptin in children with chronic kidney disease. *J Pediatr*. 2014;165(4):825-9.

Neiryneck N, Glorieux G, Schepers E, Verbeke F, Vanholder R. Soluble tumor necrosis factor receptor 1 and 2 predict outcomes in advanced chronic kidney disease: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2015; 10(3):e0122073.

Nogueira PCK, Feltran LS, Camargo MF, Leão ER, Benninghoven JRCS, Gonçalves NZ, Pereira LA, Sesso RC. Prevalência estimada da doença renal crônica terminal em crianças no estado de São Paulo. *Rev. Assoc. Med. Bras*. 2011; 57(4): 443-9.

Noshad H, Sadreddini S, Nezami N, Salekzamani Y, Ardalan MR. Comparison of outcome and quality of life: haemodialysis versus peritoneal dialysis patients. *Singapore Med J*. 2009; 50(2):185-92.

Oliveira J, Bandim JM, Cabral Filho JE. Transtornos depressivos em crianças com leucemia linfóide aguda e com insuficiência renal crônica terminal: estudo de série de casos. *J. bras. psiquiatr.* 2009; 58(3): 212-6.

Olowu WA, Adefehinti O, Aladekomo TA. Epidemiology and clinicopathologic outcome of pediatric chronic kidney disease in Nigeria, a single center study. *Arab J Nephrol Transplant.* 2013;6(2):105-13.

Olsson CA, Boyce MF, Toumbourou JW, Sawyer SM. The Role of Peer Support in Facilitating Psychosocial Adjustment to Chronic Illness in Adolescence. *Clin Child Psychol Psychiatry* 2005; 10: 78-87.

Onodera H, Nagata T, Kanazawa M, Taguma Y, Itoyama Y. Increased plasma GDNF levels in patients with chronic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(6):1604-5.

Ortega LM, Fornoni A. Role of cytokines in the pathogenesis of acute and chronic kidney disease, glomerulonephritis, and end-stage kidney disease. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research* 2010;2 49-62.

Padulla SAT, Matta MV, Melatto T, Miranda RCV, Camargo MR. Fisioterapia pode influenciar na qualidade de vida de indivíduos em hemodiálise? *Ciênc. cuid. saúde.* 2011; 10(3): 564-70.

Pallavi P, Sagar R, Mehta M, Sharma S, Subramaniam A, Shamshi F, Sengupta U, Qadri R, Pandey RM, Mukhopadhyay AK. Serum neurotrophic factors in adolescent depression: gender difference and correlation with clinical severity. *J Affect Disord.* 2013;150(2):415-23.

Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int.* 2013; 84(1):179-91.

Panagopoulou A, Hardalias A, Berati S, Fourtounas C. Psychosocial issues and quality of life in patients on renal replacement therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009; 20(2): 212-8.

Pandey GN, Dwivedi Y, Rizavi HS, Ren X, Zhang H, Pavuluri MN. Brain-derived neurotrophic factor gene and protein expression in pediatric and adult depressed subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2010; 34: 645–51.

Patat CL, Stumm EMF, Kirchner RM, Guido LA, Barbosa DA. Análise da qualidade de vida de usuários em hemodiálise. *Enfermería Global* 2012; 27: 66-76.

Penkower L, Dew MA, Ellis D, Sereika SM, Kitutu JM, Shapiro R. Psychological distress and adherence to the medical regimen among adolescent renal transplant recipients. *Am J Transplant.* 2003; 3(11):1418-25.

Pennafort VPS, Queiroz MVO. Componentes clínicos associados aos cuidados de enfermagem a crianças e adolescentes com doença renal crônica. *Rev Rene* 2011; 12(4): 758-66.

Perrin EC, Newacheck P, Pless IB, Drotar D, Gortmaker SL, Leventhal J *et al.* Issues involved in the definition and classification of chronic health conditions. *Pediatrics* 1993; 91(4):787-93.

Pesce RP, Assis SG, Santos N, Oliveira RVC. Risco e proteção: em busca de um equilíbrio promotor de resiliência. *Psicologia: Teoria e Pesquisa* 2004; 20(2): 135-43.

Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ, Santos NC, Malaquias JV, Carvalhaes R. Adaptação transcultural, confiabilidade e validade da escala de resiliência. *Cad. Saúde Pública* 2005; 21 (2):436-48.

Piccinini CA, Castro EK, Alvarenga P, Vargas S, Oliveira VZ. A doença crônica orgânica na infância e as práticas educativas maternas. *Estudos de Psicologia* 2003; 8(1): 75-83.

Pinquart M & Shen Y. Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. *J Pediatr Psychol.* 2011; 36(4): 375-84.

Pinquart M, Teubert D. Academic, Physical, and Social Functioning of Children and Adolescents with Chronic Physical Illness: A Meta-analysis. *J Pediatr Psychol.* 2012; 37(4): 376–89.

Polańska B, Augustyniak D, Makulska I, Niemczuk M, Zwolińska D, Jankowski A. Elastase, α 1-proteinase inhibitor, and interleukin-8 in pre-dialyzed and hemodialyzed patients with chronic kidney disease. *Pediatr Int.* 2010;52(5):735-43.

Poletto M, Wagner TMC, Koller SH. Resiliência e desenvolvimento infantil de crianças que cuidam de crianças: uma visão em perspectiva. *Psic.: Teor. e Pesq.* 2004; 20(3): 241-250.

- Postlethwaite RJ, Garralda ME, Eminson DM, Reynolds J. Lessons from psychosocial studies of chronic renal failure. *Arch Dis Child*. 1996;75(5):455-9.
- Preljevic VT, Østhus TB, Sandvik L, Bringager CB, Opjordsmoen S, Nordhus IH, Os I, Dammen T. Psychiatric disorders, body mass index and C-reactive protein in dialysis patients. *Gen Hosp Psychiatry*. 2011;33(5):454-61.
- Rauci R, Rusolo F, Sharma A, Colonna G, Castello G, Costantini S. Functional and structural features of adipokine family. *Cytokine*. 2013;61(1):1-14.
- Riyuzo MC, Macedo CS, Assao AE, Fekete SMW, Trindade AAT, Bastos HD. Insuficiência renal crônica na criança: aspectos clínicos, achados laboratoriais e evolução. *J. Bras. Nefrol*. 2003; 25(4):200-8.
- Rodrigues DH, Rocha NP, Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Changes in adipokine levels in autism spectrum disorders. *Neuropsychobiology*. 2014; 69(1):6-10
- Rodrigues DH, Rocha NP, Sousa LF, Barbosa IG, Kummer A, Teixeira AL. Circulating levels of neurotrophic factors in autism spectrum disorders. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(5):380-4.
- Roscoe JM, Smith LF, Williams EA, Stein M, Morton AR, Balfe JW et al. Medical and social outcome in adolescents with end-stage renal failure. *Kidney Int*. 1991; 40(5):948-53.
- Roumelioti ME, Wentz A, Schneider MF, Gerson AC, Hooper S, Benfield M *et al*. Sleep and fatigue symptoms in children and adolescents with CKD: a cross-sectional analysis from the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Am J Kidney Dis*. 2010; 55(2):269-80.
- Rudnicki T. Preditores de qualidade de vida em pacientes renais crônicos. *Estud. psicol*. 2007; 24(3): 343-351
- Rutter M. Resilience in the face of adversity. Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*. 1985; 147:598-611.
- Rutter M. Implications of Resilience Concepts for Scientific Understanding. *Ann. N. Y. Acad. Sci*. 2006; 1094:1–12.
- Rybakowski F, Slopian A, Tyszkiewicz-Nwafor M. Inverse relationship between leptin increase and improvement in depressive symptoms in anorexia nervosa. *Neuro Endocrinol Lett*. 2014;35(1):64-7.

Sareen J, Jacobi F, Cox BJ, Belik SL, Clara I, Stein MB. Disability and poor quality of life associated with comorbid anxiety disorders and physical conditions. *Arch Intern Med.* 2006; 166(19):2109-16.

Santos JB, Mendonça M, Pinheiro MC *et al.* Negative correlations between anxiety-depressive symptoms and quality of life among patients on hemodialysis. *Sao Paulo Med J.* 2010; 128(2):102-3.

Santos PR. Depression and quality of life of hemodialysis patients living in a poor region of Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33(4):332-7.

Sasaki T, Niitsu T, Hashimoto T, Kanahara N, Shiina A, Hasegawa T, Kimura H, *et al* 2011. Decreased levels of serum BDNF in male pediatric with depression. *The Open Clinical Chemistry Journal* 2011; 4: 28-33

SBN, Sociedade Brasileira De Nefrologia. Perfil da doença renal crônica o desafio brasileiro 2007. Disponível em: www.prefeitura.sp.gov.br/cidade/.../Doenca_Renal_Cronica.pdf. Acessado em 14 de dezembro de 2013.

Schulte-Herbrüggen O, Jockers-Scherübl MC, Hellweg R. Neurotrophins: from pathophysiology to treatment in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res.* 2008; 5(1):38-44.

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

Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA *et al.* New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009; 20(3):629-37.

SES-MG. Secretaria do Estado de Saúde de Minas Gerais. Relatório Final - Carga Global de Doença do Estado de Minas Gerais. Disponível em: http://www.saude.mg.gov.br/index.php?option=com_gmg&controller=document&id=7563. Consultado em 21/07/2015.

Seidl EMF, Zannon CMLC. Qualidade de vida e saúde: aspectos conceituais e metodológicos. *Cad. Saúde Pública.* 2004; 20 (2): 580-8.

- Seigel WM, Golden NH, Gough JW, Lashley MS, Sacker IM. Depression, self-esteem, and life events in adolescents with chronic diseases. *J Adolesc Health Care*. 1990;11(6):501-4.
- Shanahan L, Copeland WE, Worthman CM, Angold A, Costello EJ. Children with both asthma and depression are at risk for heightened inflammation. *J Pediatr*. 2013;163(5):1443-7.
- Sharp KM, Willard VW, Okado Y, Tillery R, Barnes S, Long A, Phipps S. Profiles of Connectedness: Processes of Resilience and Growth in Children With Cancer. *J Pediatr Psychol*. 2015.
- Shim SH, Hwangbo Y, Yoon HJ, Kwon YJ, Lee HY, Hwang JA, Kim YK. Increased levels of plasma glial-derived neurotrophic factor in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Nord J Psychiatry*. 2015; 9:1-6.
- Shin SJ, Yoon HE, Chung S, Kim YG, Kim DJ. Plasma brain-derived neurotrophic factor in hemodialysis patients. *Int J Med Sci*. 2012; 9(9):772-7.
- Silva GE, Araujo MAN, Perez F, Souza JC. Qualidade de vida do paciente renal crônico em tratamento hemodialítico em Dourados – MS. *Psicólogo em Formação* 2011; 15(15):99-110.
- Silveira CB, Pantoja IKOR, Silva ARM, Azevedo RN, Sá NB, Turiel MGP et al. Qualidade de vida de pacientes em hemodiálise em um hospital público de Belém - Pará. *J. Bras. Nefrol*. 2010; 32(1): 39-44.
- Simões e Silva AC, Pereira AB, Teixeira MM, Teixeira AL. Chemokines as potential markers in pediatric renal diseases. *Dis Markers*. 2014; 2014:278715.
- Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, Chertow GM, Mehta RL, Paganini EP, et al ; PICARD Study Group. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int*. 2004; 65(4):1357-65.
- Skaper SD. The neurotrophin family of neurotrophic factors: an overview. *Methods Mol Biol*. 2012; 846:1.
- Soares CMB, Diniz JSS, Lima EM, Vasconcelos MM, Oliveira GR, Canhestro MR *et al*. Curso clínico da insuficiência renal crônica em crianças e adolescentes admitidos no programa interdisciplinar do HC-UFG. *J. Bras. Nefrol*. 2003; 25(3):117-25.

Soares CMB, Diniz JSS, Lima EM, Silva JMP, Oliveira GR, Canhestro MR *et al.* Doença renal crônica em pediatria - Programa Interdisciplinar de Abordagem Pré-dialítica. *Rev Med Minas Gerais* 2008; 18 (4): 90-7.

Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simoes e Silva AC, Oliveira EA. Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2039-46.

Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simoes e Silva AC, Oliveira EA. Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary programme. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):848-55.

Soliday E, Kool E, Lande MB. Family environment, child behavior, and medical indicators in children with kidney disease. *Child Psychiatry Hum Dev* 2001; 31:279-95

Solmi M, Veronese N, Favaro A, Santonastaso P, Manzato E, Sergi G, Correll CU. Inflammatory cytokines and anorexia nervosa: A meta-analysis of cross-sectional and longitudinal studies. *Psychoneuroendocrinology.* 2015;51:237-52.

Souto MF, Teixeira AL, Russo RC, Penido MG, Silveira KD, Teixeira MM, Simões E Silva AC. Immune mediators in idiopathic nephrotic syndrome: evidence for a relation between interleukin 8 and proteinuria. *Pediatr Res.* 2008;64(6):637-42.

Souza MTS, Cerveny CMO. Resiliência: introdução à compreensão do conceito e suas implicações no campo da psicologia. *Rev. ciênc. hum* 2006; 12 (2): 21-29.

Stein RE, Jessop D J. A noncategorical approach to chronic childhood illness. *Public Health Rep.* 1982; 97(4): 354-62.

Stuart MJ, Baune BT. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;42:93-115.

Suliman S, Hemmings SM, Seedat S. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in Integrative Neuroscience* 2013; 7: 55.

Takemoto AY, Okubo P, Bedendo J, Carreira L. Avaliação da qualidade de vida em idosos submetidos ao tratamento hemodialítico. *Rev. Gaúcha Enferm.* 2011; 32(2): 256-62.

Taraz M, Khatami MR, Hajiseyedjavadi M, Farrokhian A, Amini M, Khalili H, Abdollahi A, Dashti-Khavidaki S. Association between antiinflammatory cytokine, IL-10, and sleep quality in patients on maintenance hemodialysis. *Hemodial Int.* 2013;17(3):382-90.

Taraz M, Khatami MR, Dashti-Khavidaki S, Akhonzadeh S, Noorbala AA, Ghaeli P, Taraz S. Sertraline decreases serum level of interleukin-6 (IL-6) in hemodialysis patients with depression: results of a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(3):917-23.

Tsuchimine S, Saito M, Kaneko S, Yasui-Furukori N. Decreased serum levels of polyunsaturated fatty acids and folate, but not brain-derived neurotrophic factor, in childhood and adolescent females with depression. *Psychiatry Res.* 2015; 225(1-2):187-90.

Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A.. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med.* 2010; 4(6):871-87.

Teixeira AL, Wieck A, Diniz BS, Bauer ME. Biomarkers in Mood Disorders Among the Elderly: Can They Contribute to Diagnosis and Prognosis? *Curr Transl Geriatr Exp Gerontol Rep* 2012; 1(2): 111-20.

Teixeira CG, Duarte MC, Prado CM, de Albuquerque EC, Andrade LB. Impact of chronic kidney disease on quality of life, lung function, and functional capacity. *J Pediatr (Rio J).* 2014 ;90(6):580-6.

Upthegrove R, Manzanares-Teson N, Barnes NM. Cytokine function in medication-naive first episode psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Res.* 2014; 155(1-3):101-8

Vanelli CP, Freitas EB. Qualidade de vida de pacientes em clínica de hemodiálise em uma cidade brasileira de médio porte. *HU Revista* 2011; 37 (4): 457-62.

Varni JW, Seid M, Kurtin PS. The PedsQL® 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory® Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 2001; 39(8): 800-812.

Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and

33 disease categories±severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:43.

Vianna HR, Soares CMBM, Tavares MS, Teixeira MM, Simões e Silva AC. Inflamação na doença renal crônica: papel de citocinas. *J. Bras. Nefrol*. 2011; 33(3): 351-64.

Vianna HR, Soares CM, Silveira KD, Elmiro GS, Mendes PM, de Sousa Tavares M, Teixeira MM, Miranda DM, Simões E Silva AC. Cytokines in chronic kidney disease: potential link of MCP-1 and dyslipidemia in glomerular diseases. *Pediatr Nephrol*. 2013;28(3):463-9.

Yirmiya R, Weidenfeld J, Pollak Y, Morag M, Morag A, Avitsur R, Barak O, Reichenberg A, Cohen E, Shavit Y, Ovadia H. Cytokines, "depression due to a general medical condition," and antidepressant drugs. *Adv Exp Med Biol*. 1999;461:283-316.

Wagnild GM e Young HM. Development and Psychometric Evaluation of the Resilience Scale. *Journal of Nursing Measurement* 1993; 1(2): 165-78.

Wang LJ, Chen CK, Hsu HJ, Wu IW, Sun CY, Lee CC. Depression, 5HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms, and plasma BDNF levels in hemodialysis patients with chronic renal failure. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1235-41.

Warady BA, Belden B, Kohaut E. Neurodevelopmental outcome of children initiating peritoneal dialysis in early infancy. *Pediatr Nephrol*. 1999;13(9):759-65.

Warady BA, Chadha V. Chronic kidney disease in children: the global perspective. *Pediatr Nephrol*. 2007; 22:1999–2009.

Wędrychowicz A, Zając A, Pilecki M, Kościelniak B, Tomasik PJ. Peptides from adipose tissue in mental disorders. *World J Psychiatry*. 2014;4(4):103-11.

Werner EE. Vulnerable but invincible: high-risk children from birth to adulthood. *Acta Paediatr Suppl*. 1997; 422:103-5.

White N, Bichter J, Koeckeritz J, Lee YA, Munch KL. A cross-cultural comparison of family resiliency in hemodialysis patients. *J Transcult Nurs*. 2002;13(3):218-27.

Windle G. What is resilience? A review and concept analysis. *Reviews in Clinical Gerontology* 2011; 21:152–169.

Wolf JM, Miller GE, Chen E. Parent psychological states predict changes in inflammatory markers in children with asthma and healthy children. *Brain Behav Immun.* 2008; 22(4):433-41.

Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006; 70(3):585-90.

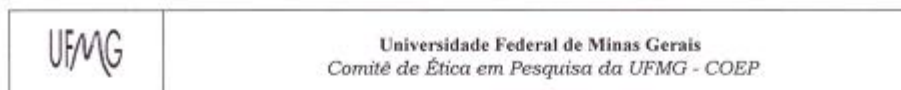
Wong CJ, Moxey-Mims M, Jerry-Fluker J, Warady BA, Furth SL. CKiD (CKD in children) prospective cohort study: a review of current findings. *Am J Kidney Dis.* 2012; 60(6):1002-11.

Zimmerman MA, Arunkumar R. Resiliency research: Implications for schools and policy. *Social Policy Report* 1994; 8(4): 1-17.

Zoladz JA, Śmigielski M, Majerczak J, Nowak ŁR, Zapart-Bukowska J, Smoleński O, Kulpa J, Duda K, Drzewińska J, Bartosz G. Hemodialysis decreases serum brain-derived neurotrophic factor concentration in humans. *Neurochem Res.* 2012; 37(12):2715-24.

Zurowska AM, Fischbach M, Watson AR, Edefonti A, Stefanidis CJ. Clinical practice recommendations for the care of infants with stage 5 chronic kidney disease (CKD5). *Pediatr Nephrol.* 2013; 28(9):1739-48.

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais



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



**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, GDNR, 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 3: Formulário para coleta de dados demográficos, clínicos e laboratoriais das crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento conservador acompanhados no Ambulatório de Nefrologia do Hospital das Clínicas da UFMG.

Data _____

Identificação do Paciente:

Nome _____

Registro No:

Nº do GRIM: _____

Acompanhante:

Nome _____

Parentesco _____

Dados pessoais do paciente:

Idade _____ anos

Data de nascimento: ____ ± ____ ± ____

Endereço: _____

Cidade: _____

Telefone: _____

Sexo: 1. Masc 2. Fem

Escolaridade: _____

_____ anos

Já repetiu de ano () Não () Sim – especificar: _____

Parou de estudar? () Não () Sim- especificar: _____

Antecedentes pessoais:

Presença de algum problema de saúde (além da doença de base):

() Não () Sim Qual: _____

Tratamento psiquiátrico± psicológico prévio: () Não () Sim – especificar: _____

Dados relativos à doença de base:

Diagnóstico: _____

Tempo de evolução da doença (meses): _____

Tempo do tratamento atual (meses): _____

Número de internações último ano: _____

Duração média das internações (dias): _____

Medicamentos prescritos: _____

Efeitos colaterais do tratamento atual:

- Dados pesquisados no prontuário:

Data	Data	Data
Peso	Uréia	Albumina
Percentil peso	Creatinina	Hemoglobina
Estatura	Sódio	Hematócrito
Percentil estatura	Potássio	Ácido Úrico
IMC	Cálcio	Colesterol total
Percentil IMC	Fósforo	LDL
PA sistólica	Magnésio	HDL
PA diastólica		Triglicérides
Percentil PA	PTH	
RFG calculado	pH	
	Bicarbonato de sódio	

Anexo 4: Formulário para coleta de dados demográficos dos controles

Data _____

Identificação do Participante:

Nome _____

Responsável:

Nome _____

Parentesco _____

Dados pessoais do participante:

Idade _____ anos

Data de nascimento: ____ ± ____ ± ____

Endereço: _____

Cidade: _____

Telefone: _____

Sexo: 1. Masc 2. Fem

Escolaridade: _____

_____ anos

Já repetiu de ano () Não () Sim – especificar a série e o motivo: _____

Parou de estudar? () Não () Sim- especificar a série e o motivo: _____

Antecedentes pessoais:

Presença de algum problema de saúde:

() Não () Sim Qual:

Infecção ou tratamento médico nos últimos 15 dias: () Não () Sim Motivo±Medicação usada: _____

Tratamento psiquiátrico± psicológico prévio: () Não () Sim – Especificar o motivo: _____

Anexo 5: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Criança e Responsável)***“Avaliação dos níveis circulantes de citocinas e quimiocinas em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica”***

Introdução: Seu (sua) filho(a) está sendo convidado a participar da pesquisa chamada: “Avaliação dos níveis circulantes de citocinas e quimiocinas 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: O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre a doença renal crônica e manifestações psiquiátricas, emocionais ou comportamentais, tais como depressão, ansiedade, hiperatividade 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.

Critérios: Não estar impossibilitado de se comunicar; não ter tido doenças graves do cérebro, ou dificuldades graves de aprendizado.

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 _____

Anexo 6: Termo De Consentimento Livre E Esclarecido
(Para os adolescentes de 12 a 18 anos incompletos)

“Avaliação dos níveis circulantes de citocinas e quimiocinas em crianças e adolescentes portadores de doença renal crônica”

Introdução: Você está sendo convidado a participar da pesquisa chamada: “Avaliação dos níveis circulantes de citocinas e quimiocinas 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: O objetivo deste estudo é avaliar a relação entre a doença renal crônica e manifestações psiquiátricas, emocionais ou comportamentais, tais como depressão, ansiedade, hiperatividade e alterações de temperamento, além da qualidade de vida 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 e do preenchimento de algumas escalas sobre como você está se sentindo. 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 a pesquisadora 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 _____

Anexo7: Escala de Resiliência de Wagnild & Young

Marque o quanto você CONCORDA ou DISCORDA com as frases abaixo :

	Discordo Totalmente	Discordo Muito	Discordo Pouco	Nem concordo nem discordo	Concordo Pouco	Concordo Muito	Concordo Totalmente
1. Quando eu faço planos eu levo eles até o fim.	1	2	3	4	5	6	7
2. Eu costumo lidar com os problemas de uma forma ou de outra.	1	2	3	4	5	6	7
3. Eu sou capaz de depender de mim mesmo mais do que qualquer outra pessoa.	1	2	3	4	5	6	7
4. Manter interesse nas coisas é importante pra mim.	1	2	3	4	5	6	7
5. Eu posso estar por minha conta se eu precisar.	1	2	3	4	5	6	7
6. Eu sinto orgulho de ter realizado coisas em minha vida.	1	2	3	4	5	6	7
7. Eu costumo aceitar as coisas sem muita	1	2	3	4	5	6	7

preocupação.							
8. Eu sou amigo de mim mesmo.	1	2	3	4	5	6	7
9. Eu sinto que posso lidar com os problemas de uma forma ou de outra.	1	2	3	4	5	6	7
10. Eu sou determinado.	1	2	3	4	5	6	7
11. Eu raramente penso sobre o objetivo das coisas.	1	2	3	4	5	6	7
12. Eu faço as coisas um dia de cada vez.	1	2	3	4	5	6	7
13. Eu posso enfrentar tempos difíceis porque já experimentei dificuldades antes.	1	2	3	4	5	6	7
14. Eu sou disciplinado.	1	2	3	4	5	6	7
15. Eu mantenho interesse nas coisas.	1	2	3	4	5	6	7
16. Eu normalmente posso achar um motivo para rir.	1	2	3	4	5	6	7
17. Minha crença em mim mesmo me leva a atravessar tempos difíceis.	1	2	3	4	5	6	7
18. Em uma	1	2	3	4	5	6	7

emergência, eu sou uma pessoa em quem as pessoas podem contar.							
19. Eu posso geralmente olhar uma situação de diversas maneiras.	1	2	3	4	5	6	7
20. Às vezes eu me obrigo a fazer coisas, querendo ou não.	1	2	3	4	5	6	7
21. Minha vida tem sentido.	1	2	3	4	5	6	7
22. Eu não insisto em coisas as quais eu não posso fazer nada sobre elas	1	2	3	4	5	6	7
23. Quando eu estou numa situação difícil, eu normalmente acho uma saída.	1	2	3	4	5	6	7
24. Eu tenho energia suficiente para fazer o que eu tenho que fazer.	1	2	3	4	5	6	7
25. Tudo bem se há pessoas que não gostam de mim.	1	2	3	4	5	6	7

Anexo 8: Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventory- Relato das crianças e adolescentes

Nº de identificação: _____

Data: _____

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DO±A ADOLESCENTE (13 a 18 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **você** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **você tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS** , fazendo um “X” no número:

- 0** se você **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se você **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se você **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se você **muitas vezes** tem dificuldade com isso
- 4** se você **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso você não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

Informações de contato e permissão de uso: Mapi Research Trust, Lyon, France. E-mail: PROinformation@mapi-trust.org – Internet: www.proqolid.org and www.pedsqil.org

Anexo 9: Peds-QL: Pediatric Quality of Life Inventory- Relato dos pais

PedsQLTM

Questionário pediátrico sobre qualidade de vida

Versão 4.0 – Português (Brasil)

RELATO DOS PAIS SOBRE O FILHO ± A FILHA (13 a 18 anos)

INSTRUÇÕES

A próxima página contém uma lista de coisas com as quais **o seu filho ± a sua filha** pode ter dificuldade.

Por favor, conte-nos se **o seu filho ± a sua filha tem tido dificuldade** com cada uma dessas coisas durante o **ÚLTIMO MÊS**, fazendo um “X” no número:

- 0** se ele ± ela **nunca** tem dificuldade com isso
- 1** se ele ± ela **quase nunca** tem dificuldade com isso
- 2** se ele ± ela **algumas vezes** tem dificuldade com isso
- 3** se ele ± ela **freqüentemente** tem dificuldade com isso
- 4** se ele ± ela **quase sempre** tem dificuldade com isso

Não existem respostas certas ou erradas.

Caso não entenda alguma pergunta, por favor, peça ajuda.

Informações de contato e permissão de uso: Mapi Research Trust, Lyon, France. E-mail:

PROinformation@mapi-trust.org – Internet: www.proqolid.org and www.pedsqol.org

Anexo 10: CDI: Child Depression Inventory- Inventário de Depressão Infantil

Agora, escolha a frase que mais identifica você:

1. Eu fico triste de vez em quando
 - Eu fico triste muitas vezes
 - Eu estou sempre triste
2. Para mim tudo se resolverá bem
 - Eu não tenho certeza se as coisas darão certo para mim
 - Nada vai dar certo para mim
3. Eu faço bem a maioria das coisas
 - Eu faço errado a maioria das coisas
 - Eu faço tudo errado
4. Eu me divirto com muitas coisas
 - Eu me divirto com algumas coisas
 - Nada é divertido para mim
5. Eu sou mau de vez em quando
 - Eu sou mau com frequência
 - Eu sou sempre mau
6. De vez em quando eu penso que coisas ruins vão me acontecer
 - Eu tenho medo que coisas ruins me aconteçam
 - Eu tenho certeza de que coisas terríveis me acontecerão
7. Eu gosto de mim mesmo
 - Eu não gosto de mim mesmo
 - Eu me odeio
8. Normalmente eu não me sinto culpado pelas coisas ruins que acontecem
 - Muitas coisas ruins que acontecem são por minha culpa
 - Tudo de mau que acontece é 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 esporadicamente
 - Eu sinto vontade de chorar freqüentemente
 - Eu sinto vontade de chorar diariamente
- 11. Eu me sinto entediado esporadicamente
 - Eu me sinto entediado freqüentemente
 - Eu me sinto sempre entediado
- 12. Eu gosto de estar com as pessoas
 - Freqüentemente eu não gosto de estar com as pessoas
 - Eu não gosto de estar com as pessoas
- 13. Eu tomo decisões facilmente
 - É difícil para mim tomar decisões
 - Eu não consigo tomar decisões
- 14. Eu tenho boa aparência
 - Minha aparência tem alguns aspectos negativos
 - Eu sou feio
- 15. Fazer os deveres de casa não é um grande problema para mim
 - Com freqüência eu tenho que ser pressionado para fazer os deveres de casa
 - Eu tenho que me obrigar a fazer os deveres de casa
- 16. Eu durmo bem à noite
 - Eu tenho dificuldades para dormir à noite freqüentemente
 - Eu sempre tenho dificuldades para dormir à noite
- 17. Eu me canso de vez em quando
 - Eu me canso freqüentemente
 - Eu estou sempre cansado
- 18. Eu como muito bem
 - Alguns dias eu não tenho vontade de comer
 - Quase sempre eu não tenho vontade de comer

19. Eu não temo sentir dor
- Eu temo sentir dor com frequência
 - Eu estou sempre temeroso de sentir dor
20. Eu não me sinto sozinho
- Eu me sinto sozinho com frequência
 - Eu sempre me sinto sozinho
21. Eu me divirto na escola frequentemente
- Eu me divirto na escola de vez em quando
 - Eu nunca me divirto na escola
22. Eu tenho muitos amigos
- Eu tenho muitos amigos mas gostaria de ter mais
 - Eu não tenho muitos amigos
23. Meus trabalhos na escola são bons
- Meus trabalhos na escola não são tão bons quanto eram antes
 - Eu tenho me saído mal nas matérias em que eu costumava ser bom
24. Meu nível é tão bom quanto o das outras crianças
- Meu nível pode ser tão bom quanto o das outras crianças, se eu quiser
 - Meu nível nunca é tão bom quanto o das outras crianças
25. Eu tenho certeza que sou amado por alguém
- Eu não tenho certeza se sou amado por alguém
 - Ninguém gosta de mim realmente
26. Eu sempre faço o que me mandam
- Eu faço o que me mandam com frequência
 - Eu nunca faço o que me mandam
27. Eu me comunico bem com as pessoas
- Eu me envolvo em brigas com frequência
 - Eu estou sempre me envolvendo em brigas

Anexo 11: SCARED-P: Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders parent version- versão para pais

Leia atentamente cada afirmação e decida se ela "não é verdade ou quase nunca é verdade" ou "é um pouco verdade ou às vezes é verdade" ou "é bastante verdade ou é frequentemente verdade" para o(a) seu(sua) filho(a). Então, para cada afirmação, marque a resposta que parece descrever o(a) seu(sua) filho(a) durante os últimos 3 meses. Por favor, responda a todas as afirmações o melhor que puder, mesmo que alguns não pareçam dizer respeito a seu(sua) filho(a).

Meu filho (minha filha):	Não é verdade ou quase nunca é verdade	É um pouco verdade ou às vezes é verdade	É bastante verdade ou é frequentemente verdade
01 – não consegue respirar bem quando tem medo	0	1	2
02 – tem dores de cabeça quando está na escola	0	1	2
03 – não gosta de estar com pessoas que não conhece bem	0	1	2
04 – fica com medo se dorme fora de casa	0	1	2
05 – se preocupa com o que pensam dele	0	1	2
06 – quando tem medo, sente que vai desmaiar	0	1	2
07 – é uma criança nervosa	0	1	2
08 – me segue onde quer que eu vá (“é como minha sombra”)	0	1	2
09 – as pessoas dizem que meu filho (minha filha) parece nervoso(a)	0	1	2
10 – fica nervoso(a) com pessoas que não conhece bem	0	1	2
11 – sente dores de barriga quando está na escola	0	1	2
12 – quando tem medo, sente-se como se fosse enlouquecer	0	1	2
13 – se preocupa se tem que dormir sozinho(a)	0	1	2
14 – se preocupa em ser tão bom como os demais colegas	0	1	2
15 – quando tem muito medo, sente como se as coisas não fossem reais	0	1	2
16 – tem pesadelos de que algo de ruim vai acontecer a seus pais	0	1	2
17 – se preocupa em ter que ir à escola	0	1	2
18 – quando tem medo, seu coração bate rápido	0	1	2

19 – treme de medo	0	1	2
20 – tem pesadelos de que algo de ruim vai acontecer a ele±ela	0	1	2
21 – se preocupa se as coisas vão dar certo para ele±ela	0	1	2
22 – quando tem medo, transpira muito	0	1	2
23 – se preocupa demais	0	1	2
24 – sente muito medo sem nenhum motivo	0	1	2
25 – fica com medo de estar sozinho(a) em casa	0	1	2
26 – é difícil para ele±ela falar com pessoas que não conhece bem	0	1	2
27 – quando tem medo, sente que como se estivesse engasgado(a)	0	1	2
28 – as pessoas dizem que meu filho (minha filha) se preocupa demais	0	1	2
29 – não gosta de ficar afastado de sua família	0	1	2
30 – tem medo de ter ataques de ansiedade (ou de pânico)	0	1	2
31 – se preocupa que algo de ruim possa acontecer com seus pais	0	1	2
32 – fica envergonhado(a) quando está com pessoas que não conhece bem	0	1	2
33 – se preocupa com o que vai acontecer no futuro	0	1	2
34 – quando tem medo, sente que vai vomitar	0	1	2
35 – se preocupa em saber se faz bem as coisas	0	1	2
36 – tem medo de ir à escola	0	1	2
37 – se preocupa com coisas que já aconteceram	0	1	2
38 – quando tem medo, sente-se enjoado(a), tonto(a)	0	1	2
39 – fica nervoso(a) quando ele±ela está com outras crianças ou adultos e ele±ela tem que fazer algo enquanto os outros o±a olham (por exemplo: ler em voz alta, falar, jogar um jogo ou um esporte).	0	1	2
40 – fica nervoso(a) quando ele±ela vai a festas, danças, ou qualquer lugar onde haverá pessoas que ele±ela não conhece bem	0	1	2
41 – é tímido(a)	0	1	2

Anexo 12: SCARED-C: Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders child version- versão para crianças

Instruções: Abaixo está uma lista de afirmações que descrevem como as pessoas se sentem. Leia cada afirmação e decida se ela "não é verdade ou quase nunca é verdade" ou "é um pouco verdade ou às vezes é verdade" ou "é bastante verdade ou é freqüentemente verdade" para você. **Então, para cada afirmação, marque a resposta que parece descrever você durante os últimos 3 meses.**

	Não é verdade ou quase nunca é verdade	É um pouco verdade ou às vezes é verdade	É bastante verdade ou é freqüentemente verdade
01 – Quando fico com medo, é difícil respirar	0	1	2
02 – Tenho dores de cabeça quando estou na escola	0	1	2
03 – Não gosto de estar com pessoas que não conheço bem	0	1	2
04 – Fico com medo quando durmo fora de casa	0	1	2
05 – Me preocupa com o que pensam de mim	0	1	2
06 – Quando tenho medo, sinto que vou desmaiar	0	1	2
07 – Sou nervoso(a)	0	1	2
08 – Sigo minha mãe ou meu pai onde quer que eles forem	0	1	2
09 – As pessoas me dizem que pareço nervoso(a)	0	1	2
10 – Fico nervoso(a) com pessoas que não conheço bem	0	1	2
11 – Sinto dores de barriga quando estou na escola	0	1	2
12 – Quando tenho medo, sinto-me como se eu fosse enlouquecer	0	1	2
13 – Me preocupo se tenho que dormir sozinho(a)	0	1	2
14 – Me preocupo em ser tão bom como os demais colegas	0	1	2
15 – Quando tenho muito medo, sinto como se as coisas não fossem reais	0	1	2

16 – Tenho pesadelos de que algo de ruim vai acontecer a meus pais	0	1	2
17 – Me preocupo em ter que ir à escola	0	1	2
18 – Quando tenho medo, meu coração bate rápido	0	1	2
19 – Eu tremo de medo	0	1	2
20 – Tenho pesadelos de que algo de ruim vai acontecer a mim	0	1	2
21 – Me preocupo se as coisas vão dar certo para mim	0	1	2
22 – Quando tenho medo, transpiro (suo) muito	0	1	2
23 – Me preocupo demais	0	1	2
24 – Sinto muito medo sem nenhum motivo	0	1	2
25 – Fico com medo de estar sozinho(a) em casa	0	1	2
26 – É difícil para mim falar com pessoas que não conheço	0	1	2
27 – Quando tenho medo, sinto como se estivesse engasgando	0	1	2
28 – As pessoas dizem que eu me preocupo em demais	0	1	2
29 – Não gosto de ficar afastado de minha família	0	1	2
30 – Tenho medo de ter ataques de ansiedade (ou de pânico)	0	1	2
31 – Me preocupo que algo de ruim possa acontecer com meus pais	0	1	2
32 – Fico envergonhado(a) quando estou com pessoas que não conheço	0	1	2
33 – Me preocupo com o que vai acontecer no futuro	0	1	2
34 – Quando tenho medo, sinto que vou vomitar	0	1	2
35 – Me preocupo em saber se faço bem as coisas	0	1	2
36 – Tenho medo de ir à escola	0	1	2

37 – Me preocupo com coisas que já aconteceram	0	1	2
38 – Quando tenho medo, sinto-me enjoado, tonto	0	1	2
39 – Fico nervoso(a) quando estou com outras pessoas e tenho que fazer algo enquanto os outros me olham (por exemplo: ler em voz alta, falar, jogar um jogo ou um esporte).	0	1	2
40 – Fico nervoso(a) quando eu vou a festas, danças, ou qualquer lugar onde haverá pessoas que eu não conheço bem	0	1	2
41 – Sou tímido	0	1	2
TOTAL :			

Anexo 13: Dados laboratoriais das crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG.

Exames laboratoriais	Média (desvio-padrão)	Valores mínimos e máximos	Valor de Referência-VR ^a
Uréia (mg/dL)	84,6 (47,8)	24-186	5-18
Sódio (mmoL/L)	141,4 (3,4)	136-148	137-145
Potássio (mmoL/L)	4,8 (0,6)	3,7-5,9	3,5-5
Cálcio total (mg/dL)	9,4 (0,8)	7,0-10,8	8,4-10,2
Fósforo (mmoL/L)	5,1 (0,9)	3,1-8,2	2,5-4,5
Paratormônio (pg/mL)	246,2 (281,8)	16-1291	10-65
pH	7,32 (0,06)	7,13-7,45	7,35-7,45
Bicarbonato de sódio (mmol/L)	22,8 (3,0)	16-28	22-26
Acidose presente (Sim)	22 (64,7%)		
Hemoglobina (g/dL)	11,1 (2,3)	7,1-15,3	11-16
Hematócrito (%)	33,6 (6,9)	21,3-46,7	36-46%
Anemia (Sim)	6 (17,5%)		
Ácido úrico (MG/dL)	6,8 (1,4)	4,4-9,6	2,5-6,2
Colesterol total (mg/dL)	160,4 (30,7)	107-211	Desejável < 170 Alto ≥200
LDL (mg/dL)	84,5 (30,1)	40-139	Desejável < 110 Alto ≥130
HDL (mg/dL)	52,5 (24)	24-105	>35
Triglicérides (mg/dL)	118 (65,2)	42-261	Desejável ≤100

Dados de coleta realizada nas 2 semanas antecedentes ao estudo. Variáveis descritas em média (desvio-padrão), valores mínimo-máximo e mediana. ^a VR: 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.

Anexo 14: Dados antropométricos de crianças e adolescentes com doença renal crônica em tratamento no Ambulatório de Nefrologia Pediátrica e no Serviço de Hemodiálise do Hospital das Clínicas da UFMG e controles, classificados de acordo com os escores Z para idade e sexo da OMS

	Crianças e adolescentes com DRC (n=34)	Controles (n=34)	p
Idade (anos)	13,2±2,2 (9-17)	13,1±1,3 (11-16)	0,38
Sexo (F±M)	11 ±23	12±22	0,63
Peso abaixo escore Z -2 (Baixo peso)	8 (23,5)	3 (8,8)	0,06
Estatura abaixo do escore Z -2 (Baixa estatura)	5 (14,7)	1 (2,9)	0,03*
IMC- Eutrofia	18 (52,9)	20 (58,8)	0,40
IMC abaixo do escore Z -2 (Magreza)	14 (41,2)	2 (5,9)	<0,01**
IMC acima do escore Z +1 (Sobrepeso±Obesidade)	2 (8,8)	12 (35,3)	0,02*

Variáveis descritas em número (porcentagem) e analisadas por qui-quadrado. *p≤0,05, ** p<0,01. F±M: feminino±masculino. IMC: índice de massa corporal (kg±m²) calculado a partir dos valores de peso e altura. Dados antropométricos obtidos de acordo com as curvas padronizadas da OMS para idade e sexo, disponíveis em <http://www.who.int/growthref/en/>

ARTIGO DE ATUALIZAÇÃO | UPDATE ARTICLE

Transtornos neuropsiquiátricos e doenças renais: uma atualização

Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update

Autores

Janeira Matta Moreira¹
Silvia Mandonça da Matta¹
Arthur Mallo e Kummer¹
Isabela Guimarães Barbosa¹
Antônio Lúcio Teixeira¹
Ana Cristina Simões Silva¹

¹ Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG).

RESUMO

Sintomas neuropsiquiátricos se associam com frequência à disfunção renal, e podem comprometer negativamente tanto a evolução clínica quanto qualidade de vida e capacidade funcionais dos pacientes. Os transtornos neuropsiquiátricos associados à doença renal podem tomar formas diversas, de acordo com a história natural da doença, e persistem subdiagnosticados e subtratados. Há ainda poucos dados na literatura quanto à abordagem terapêutica desses pacientes. O objetivo deste artigo é descrever os transtornos neuropsiquiátricos mais frequentemente encontrados nos pacientes com doenças renais.

Palavras-chave: ansiedade; depressão; insuficiência renal crônica; lesão renal aguda.

ABSTRACT

Neuropsychiatric symptoms are frequently associated to renal dysfunction and may compromise negatively the clinical course as well as the quality of life, and the functional status of the patients. The neuropsychiatric disorders associated with renal disease may present various forms according to the natural history of the disease, and remain undiagnosed and undertreated. There are few data in the literature regarding the treatment of these patients, and a lot of controversies still exist. The objective of this paper is to describe the most frequent neuropsychiatric disorders in patients with renal diseases.

Keywords: acute kidney injury; anxiety; depression; kidney diseases.

INTRODUÇÃO

Os quadros psiquiátricos associados à doença renal tomam formas diversas, de acordo com a história natural da doença. Classicamente, a uremia é citada como causa de delírium.¹ Sintomas como ansiedade e agitação psicomotoras podem fazer parte da descrição do quadro clínico da injúria renal aguda (IRA).² O uso de medicações também precisa ser lembrado como causa potencial de alterações psiquiátricas; os corticosteróides e a ciclosporina, usados como terapêuticas para diversas glomerulopatias e no pré-transplante renal, estão associados à depressão, mania e sintomas psicóticos.³

Como todas as doenças crônicas, a doença renal crônica (DRC) tem o potencial de limitar a capacidade funcional, produtividade e a qualidade de vida das pessoas por ela afetadas.⁴ Há uma elevada

prevalência de transtornos psiquiátricos associados à DRC. Kimmel et al.⁵ mostram que pacientes com DRC apresentam índices de hospitalização devido a quadros psiquiátricos (especialmente por depressão, demência e abuso de drogas) de 1,5 a 3 vezes maior do que aqueles com outras doenças crônicas. Entretanto, eles ainda são subdiagnosticados e subtratados.⁶

Neste artigo, abordaremos algumas das alterações neuropsiquiátricas mais frequentemente associadas às doenças renais.

TRANSTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS ASSOCIADOS A DOENÇAS RENAIS

DELÍRIUM

O delírium é um transtorno comportamental agudo, causado pelo comprometimento da atividade cerebral, com alterações das funções cognitivas, geralmente secundário a distúrbios sistêmicos.⁷

Última submissão: 02/03/2014.
Data de aprovação: 11/03/2014.

Correspondência para:
Ana Cristina Simões Silva.
Endereço eletrônico: asilva@med.ufmg.br
Instituição: Faculdade de Medicina - UFMG.
Av. Alfredo Balena, s/nº, Pq. São Antônio,
Cidade Universitária, Belo Horizonte,
MG, Brasil.
CEP: 31270-900.
E-mail: asilva@med.ufmg.br
Tel: (31) 3429-8073.

DOI: 10.5935/0004-3009.201400044

Apêndice 1: Artigo: Transtornos neuropsiquiátricos e doenças renais: uma atualização

(Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update)

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).

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).

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: acsilva@hotmail.com Telefone: 31-34098073

Resumo: Sintomas neuropsiquiátricos se associam com frequência à disfunção renal, e podem comprometer negativamente tanto a evolução clínica, quanto qualidade de vida e capacidade funcional dos pacientes. Os transtornos neuropsiquiátricos associados à doença renal podem tomar formas diversas de acordo com a história natural da doença, e persistem subdiagnosticados e subtratados. Há ainda poucos dados na literatura quanto à abordagem terapêutica desses pacientes. O objetivo deste artigo é descrever os transtornos neuropsiquiátricos mais frequentemente encontrados nos pacientes com doenças renais.

Descritores: injúria renal aguda, depressão, ansiedade, doença renal crônica.

Abstract: Neuropsychiatric symptoms are frequently associated to renal dysfunction and may compromise negatively the clinical course as well as the quality of life, and the functional status of the patients. The neuropsychiatric disorders associated with renal disease may present various forms according to the natural history of the disease, and remain underdiagnosed and undertreated. There are few data in the literature regarding the treatment of these patients, and a lot of controversies still exist. The objective of this paper is to describe the most frequent neuropsychiatric disorders in patients with renal diseases.

Descriptors: acute renal injury, depression, anxiety, chronic kidney disease.

Introdução

Os quadros psiquiátricos associados à doença renal tomam formas diversas de acordo com a história natural da doença. Classicamente, a uremia é citada como causa de *delirium*¹. Sintomas como sonolência e agitação psicomotora podem fazer parte da

descrição do quadro clínico da injúria renal aguda (IRA)². O uso de medicações também precisa ser lembrado como causa potencial de alterações psiquiátricas; os corticosteroides e a ciclosporina, usados como terapêutica para diversas glomerulopatias e no pós-transplante renal, estão associados à depressão, mania e sintomas psicóticos³.

Como todas as doenças crônicas, a DRC tem o potencial de limitar a capacidade funcional, produtividade e a qualidade de vida das pessoas por ela afetadas⁴. Há uma elevada prevalência de transtornos psiquiátricos associados à DRC. Um estudo demonstrou que pacientes com DRC apresentam índices de hospitalização devido a quadros psiquiátricos (especialmente por depressão, demência e abuso de drogas) de 1,5 a 3 vezes maior do que aqueles com outras doenças crônicas⁵. Entretanto, eles ainda são subdiagnosticados e subtratados⁶.

Neste artigo abordaremos algumas das alterações neuropsiquiátricas mais frequentemente associadas às doenças renais.

Transtornos neuropsiquiátricos associados a doenças renais

Delirium

O *delirium* é um transtorno comportamental agudo, causado pelo comprometimento da atividade cerebral, com alterações das funções cognitivas, geralmente secundário a distúrbios sistêmicos⁷. As principais características de *delirium* são: início abrupto do quadro, rebaixamento do nível de consciência, alterações atencionais, desorientação temporal±espacial, pensamento desorganizado e flutuação dos sintomas ao longo do dia. Além disso, podem ocorrer agitação, delírios, alucinações visuais e alterações do humor. O eletroencefalograma geralmente se altera dentro das primeiras 48 horas de início da disfunção renal, e as anormalidades podem persistir por até 3 semanas, mesmo após a diálise⁴.

Há inúmeros fatores predisponentes para o *delirium* nas doenças renais. As causas de *delirium* podem ser comuns a outros pacientes, como febre, instabilidade hemodinâmica, polifarmácia, hipo±hipernatremia, distúrbios acidobásicos, hipercalcemia, hiper±hipoglicemia, anemia e deficiências vitamínicas (tiamina e cianocobalamina)³. Porém, em pacientes com falência renal algumas causas específicas devem ser consideradas, como a uremia, toxicidade por alumínio, hematomas subdurais (associados à anticoagulação ou disfunção plaquetária) e síndrome de desequilíbrio pós-diálise⁸.

A síndrome de desequilíbrio pós-diálise é causada pela correção abrupta da azotemia e consequente alteração do pH e pressão osmótica, provocando um gradiente entre o sistema nervoso central e o plasma, e ocasionando edema cerebral. Pode se instalar de 3-4 horas após o início da diálise com a duração de até 8-48 horas após o término da mesma. É um quadro transitório, caracterizado por cefaléia, náuseas, câimbras, *delirium*, crises epiléticas e coma⁴.

Em todos os casos, a detecção precoce do *delirium* é imprescindível e a abordagem terapêutica deverá ser individualizada⁹. O primeiro passo na abordagem do *delirium* é a prevenção, o que pode ser feito identificando-se e tratando os fatores precipitantes e com mobilização precoce do paciente. Não há evidências em favor do uso de fármacos para a prevenção de *delirium*.

Estratégias não farmacológicas são medidas de primeira linha no tratamento, tais como técnicas de facilitação do sono, reorientação constante, correção de privação sensorial e abordagem da dor. É prática comum usar antipsicóticos para tratar o *delirium* tanto no hospital geral quanto em unidades de cuidados intensivos. Entretanto, as evidências científicas sobre o tratamento farmacológico do *delirium* são bastante limitadas e

nenhum medicamento está aprovado para esse uso¹⁰. Apesar de os modelos fisiopatológicos do *delirium* envolverem principalmente uma desregulação da neurotransmissão colinérgica, os anticolinesterásicos também não são recomendados. Em 2010, um ensaio clínico com uma droga anticolinesterásica no delirium foi interrompido em virtude da ausência de benefício e possível dano, com uma tendência para maior mortalidade no grupo sob tratamento¹¹.

Encefalopatia urêmica

O termo uremia foi utilizado pela primeira vez em 1840 por Piorry e l'Héritier, para demonstrar a visão de que o quadro clínico da falência renal estaria relacionado a uma toxicidade pela ureia. Atualmente, a uremia é descrita como a síndrome clínica associada à insuficiência renal e acúmulo de compostos nitrogenados; entretanto, ainda não foi implicada nenhuma substância específica¹². Fatores como distúrbios hormonais, estresse oxidativo, acúmulo de metabólitos (tais como os compostos de guanidina, metabólitos da via da quinurenina), desequilíbrio entre neurotransmissores excitatórios e inibitórios, e distúrbio do metabolismo intermediário foram identificados como possíveis contribuintes¹³. A encefalopatia urêmica é mais grave e progride mais rapidamente em pacientes com uma deterioração aguda da função renal¹⁴.

Além dos sintomas presentes no *delirium*, no caso da encefalopatia urêmica os sintomas podem progredir em um *continuum*, desde uma leve alteração do nível de consciência até o coma profundo. Frequentemente estão associados cefaleia, alterações visuais, tremores, mioclonias multifocais, e crises epiléticas. Os sinais também são flutuantes ao longo de horas ou dias¹³. Os pacientes podem notar piora cognitiva progressiva ao longo dos dias até o dia da diálise¹⁵. Todavia, os níveis de azotemia (compostos nitrogenados) apresentam uma correlação pobre com a disfunção neurológica¹⁴.

A maioria dos sintomas se resolve com a terapia de substituição renal - diálise ou transplante¹⁶.

Alterações cognitivas

Os déficits cognitivos em pacientes com doença renal crônica são comuns, mas ainda pouco reconhecidos. A sua identificação pode ter um impacto positivo na evolução do paciente, principalmente se estes forem secundários à depressão ou ao *delirium*, condições potencialmente tratáveis e que devem entrar como diagnóstico diferencial da disfunção cognitiva¹⁷. A doença de Alzheimer e, especialmente, a demência vascular são comuns em pacientes com DRC, esta última devido à alta comorbidade com hipertensão, diabetes e aterosclerose¹⁹. A presença de demência está associada a maior incapacidade, mortalidade, mais hospitalizações e interrupção da diálise^{5,17}.

Pacientes em diálise por mais de um ano podem apresentar um quadro progressivo de deterioração neurológica, denominado “demência da diálise”, caracterizado por disartria, disfagia e demência global com preservação do nível de consciência, podendo progredir para a morte em cerca de 6-12 meses se não abordada. Sua fisiopatologia mais aceita é a provável toxicidade por sais de alumínio encontrados nos líquidos dialíticos. Após a instituição de medidas de prevenção (suspensão do uso de sais de alumínio nos líquidos de diálise e quelantes de fosfato contendo alumínio), houve significativa redução do número de casos⁴.

Transtorno depressivo maior, transtorno depressivo recorrente e suicídio

O transtorno depressivo é o quadro psiquiátrico mais frequentemente descrito em pacientes com doença renal crônica terminal (DRCT)⁶. Sua prevalência pode chegar a até 100% dos pacientes com doenças renais, variando de acordo com os critérios utilizados e população estudada¹⁸. No Brasil, em dois estudos com pacientes submetidos

à hemodiálise, a prevalência de transtorno depressivo maior foi de 44,8% utilizando-se o Inventário de Depressão de Beck (BDI), e de 7,8% com a versão de 10 itens do *Center for Epidemiologic Studies Depression Scale* (CES-D)^{19,20}.

Em recente metanálise, os pacientes em diálise apresentavam a maior frequência de depressão e maior risco de hospitalização devido a um transtorno psiquiátrico em comparação com aqueles em tratamento conservador e pós-transplante^{5, 21}.

Entre os pacientes em diálise, aqueles submetidos à diálise peritoneal apresentam menor prevalência de sintomas depressivos e ansiosos, de alterações de sono e em comparação com os pacientes em hemodiálise^{22, 23}.

Destaca-se que a presença de sintomas depressivos tem o potencial de alterar adversamente a evolução de pacientes com DCRT²⁴. Isso pode ocorrer por redução da adesão ao tratamento, piora do estado nutricional, alteração da função do sistema imune, e elevação das taxas de mortalidade^{18, 25}.

Apesar das altas prevalência e morbidade associadas à depressão, a maioria dos casos permanece subdiagnosticada e subtratada^{6,15}. Há uma elevada frequência de queixas somáticas associadas ao quadro de DRC que podem mimetizar sintomas depressivos, como fadiga, anorexia, alteração de peso e de sono. Sugere-se que a presença de sintomas não vegetativos (humor deprimido, ideias de suicídio, pessimismo, desesperança, culpa e abulia) seria mais adequada para caracterizar a presença de quadros depressivos⁴. O uso de instrumentos para rastreio diagnóstico como o BDI e CES-D parece ser benéfico em pacientes com DRC, devido à alta prevalência e morbidade deste quadro²⁶.

Pacientes com DRC têm risco significativamente maior de cometer suicídio do que a população geral, sendo este mais elevado entre pacientes maiores de 75 anos, pacientes que apresentem comorbidade com dependência de álcool ou drogas e hospitalização recente por transtornopsiquiátrico²⁷.

Poucos estudos avaliaram o tratamento de transtornos depressivos em pacientes com DRC. A psicoterapia cognitivo-comportamental tem eficácia descrita em relação à adesão ao tratamento e sintomas depressivos em pacientes com DRC, sendo sugerida com alternativa ou complementação ao tratamento farmacológico^{15, 26}. Em relação à farmacoterapia é importante considerar a presença de interações medicamentosas (especialmente nos pacientes transplantados em uso de imunossupressores) e efeitos colaterais³. Os inibidores seletivos de recaptção da serotonina são as drogas atuais de escolha, por seu perfil mais favorável de efeitos colaterais. Por cautela, preconiza-se iniciar o tratamento com uma dose de 30% da habitual, monitorizando-se de forma próxima quanto à resposta e potenciais sinais de toxicidade^{4, 18}.

Transtornos de Ansiedade

A ansiedade é um dos sintomas mais frequentemente diagnosticados em pacientes com doenças crônicas¹⁵. Todavia, em DRC os trabalhos ainda são escassos em relação à presença de transtornos de ansiedade.

Em uma amostra com 50 pacientes com DRCT em hemodiálise, em 45% destes foi diagnosticado algum transtorno de ansiedade, com manutenção dos sintomas em cerca de 30% deles, quando não tratados, em reavaliação após 16 meses²⁸. Os pacientes em hemodiálise têm maior frequência de sintomas ansiosos em relação àqueles em diálise peritoneal²³.

No Brasil, um estudo com pacientes com glomerulonefrite familiar e doença renal policística autossômica dominante mostraram escores de ansiedade mais intensos quando comparados a pacientes com outras doenças crônicas²⁹. Em outra amostra brasileira com 244 pacientes em hemodiálise, encontrou-se uma frequência de 5,3% de fobia social³⁰.

Quase não há menção ao tratamento de sintomas ansiosos em pacientes com DRC. Portanto, as propostas de tratamento são extrapoladas a partir de pessoas com transtornos ansiosos sem outro problema de saúde. Psicoterapia cognitivo-comportamental e os inibidores seletivos de recaptção de serotonina estão entre as primeiras escolhas³¹. Os benzodiazepínicos devem ser evitados e usados apenas em situações agudas e pelo menor tempo possível, visto seu potencial para causar dependência e por se associar com complicações clínicas como *delirium*³¹. Quando necessário o uso dessas drogas, deve-se dar preferência para aqueles com metabólitos inativos, como o lorazepam e oxazepam. Ressaltamos que esses benzodiazepínicos citados podem apresentar sua meia-vida quadruplicada na DRCT e não são removidos por diálise. Dessa forma, é necessária extrema cautela na utilização dessas medicações em pacientes com DRCT³².

Fadiga

A fadiga é um dos sintomas mais frequentemente encontrados em pacientes com doenças crônicas, e pode ser encontrado em cerca de 50% dos pacientes adultos e 25% das crianças e adolescentes com DRC^{33,34}. Entre os possíveis fatores relacionados ao desenvolvimento de fadiga encontram-se endotoxinas circulantes, citocinas inflamatórias e maior estresse oxidativo³³. A presença de fadiga encontra-se positivamente associada ao diagnóstico de depressão e alterações do sono e piora da

qualidade de vida^{33,34}. Além disso, a presença de fadiga mostrou-se um preditor de eventos cardiovasculares, independente de outros fatores de risco conhecidos³⁵. A abordagem da fadiga na DRC incluiu tratamento agressivo da anemia, atividade física e rastreio e tratamento da depressão³⁶.

Conclusão

Apesar de maior atenção aos transtornos psiquiátricos em pacientes com doença renal, estes ainda persistem subdiagnosticados e subtratados. Além disso, são escassos na literatura científica estudos sobre o tratamento de transtornos neuropsiquiátricos nessa população, permanecendo dúvidas quanto à eficácia do tratamento e seu perfil de segurança. O precoce diagnóstico desses quadros é essencial para a melhora na qualidade de vida destes pacientes e pode influenciar diretamente a evolução da doença renal. Dessa forma, a disponibilidade de uma equipe multiprofissional para o cuidado do paciente com doença renal mostra-se cada vez mais importante.

Referências:

- 1- Menninger KA. Paranoid psychosis with uremia. *Journal of Nervous & Mental Disease* 1924; 60(1): 26-34.
- 2- Yu L, Santos BFC, Burdmann EA, Suassuna JHR, Batista PBP. Diretrizes da Associação Médica Brasileira- Sociedade Brasileira de Nefrologia - Insuficiência Renal Aguda 2007. Disponível em: www.nefrologiaonline.com.br±Diretrizes±DiretrizesIRAnovo.doc. Acesso em 04 de maio de 2013.
- 3- Butler J. Renal disease. In: Lloyd G & Guthrie E, editors. *Handbook of Liaison Psychiatry*. 1st ed. New York: Cambridge University Press, 2007: 506-26.
- 4- Wyszynski AA. The patient with kidney disease. In: Wyszynski AA, Wyszynski B editors. *Manual of Psychiatric Care for the Medically Ill*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2005: 69-84.

- 5- Kimmel PL, Thamer M, Richard CM, Ray NF. Psychiatric illness in patients with end-stage renal disease. *Am J Med.* 1998; 105(3):214-21.
- 6- Finkelstein FO, Finkelstein SH. Depression in chronic dialysis patients: assessment and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15(12):1911-3.
- 7- Wacker P, Nunes PV, Forlenza OV. Delirium: uma perspectiva histórica. *Rev. Psiq. Clín* 2005;32(3):97-103.
- 8- Polycarpou P, Anastassiades E, Antoniadis L. From the heart to the soul. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 945–48.
- 9- Sousa A. Psychiatric issues in renal failure and dialysis. *Indian J Nephrol* 2008; 18(2):47-50.
- 10- Devlin JW, Al-Qadheh NS, Skrobik Y. Pharmacologic prevention and treatment of delirium in critically ill and non-critically ill hospitalised patients: a review of data from prospective, randomised studies. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2012; 26(3):289-309.
- 11- van Eijk MMJ, Roes KCB, Honing MLH *et al.* Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomized trial. *Lancet* 2010; 376 (9755):1829-37.
- 12- Wills MR. Uremic toxins, and their effect on intermediary metabolism. *Clin Chem* 1985; 31(1):5-13.
- 13- Scaini G, Ferreira GK, Streck EL. Mecanismos básicos da encefalopatia urêmica. *Rev Bras Ter Intensiva* 2010;22(2):206-11.
- 14- Burn DJ, Bates D. Neurology and the kidney. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 65:810–21.
- 15- Cohen LM, Levy NB, Tessier EG, Germain, MJ. Renal Disease. In: Levenson JL, editor. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine.* 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2005: 483-90.
- 16- Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004; 107(1):1-16.

- 17- Kurella M, Yaffe K. Dementia and cognitive impairment in ESRD: diagnostic and therapeutic strategies. *Kidney Int.* 2011; 79(1):14-22.
- 18- Cohen SD, Norris L, Acquaviva K, Peterson RA, Kimmel PL. Screening, diagnosis, and treatment of depression in patients with end-stage renal disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2:1332-4.
- 19- Finger G, Pasqualotto FF, Marcon G, Medeiros GS, Abruzzi-Junior J, May WS. Sintomas depressivos e suas características em pacientes submetidos à hemodiálise. *Revista da AMRIGS* 2011; 55 (4): 333-38.
- 20- Santos PR. Depression and quality of life of hemodialysis patients living in a poor region of Brazil. *Rev Bras Psiquiatr* 2011; 33(4):332-7.
- 21- Palmer S, Vecchio M, Craig JC, Tonelli M, Johnson DW, Nicolucci A, et al. Prevalence of depression in chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Kidney Int.* 2013; 84(1):179-91.
- 22- Panagopoulou A, Hardalias A, Berati S, Fourtounas C. Psychosocial issues and quality of life in patients on renal replacement therapy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2009; 20(2):212-8.
- 23- Masoumi M, Naini AE, Aghaghazvini R, Amra B, Gholamrezaei A. Sleep quality in patients on maintenance hemodialysis and peritoneal dialysis. *Int J Prev Med* 2013; 4(2):165-72.
- 24- Marciano RC. Transtornos mentais e qualidade de vida em crianças e adolescentes com doença renal crônica e em seus cuidadores [dissertação de mestrado]. Belo Horizonte: Universidade Federal de Minas Gerais; 2009.
- 25- Kimmel PL, Peterson RA, Weihs KL *et al.* Multiple measurements of depression predict mortality in a longitudinal study of chronic hemodialysis outpatients. *Kidney Int* 2000; 57(5):2093-8.
- 26- Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Prevalence of major depressive episode in CKD. *Am J Kidney Dis.* 2009; 54(3):424-32.
- 27- Kurella M, Kimmel PL, Young BS, Chertow GM. Suicide in the United States end-stage renal disease program. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(3):774-81.
- 28- Cukor D, Coplan J, Brown C, Peterson RA, Kimmel PL. Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3(6):1752-8.

- 29- Barros BP, Nishiura JL, Heilberg IP, Kirsztajn GM. Ansiedade, depressão e qualidade de vida em pacientes com glomerulonefrite familiar ou doença renal policística autossômica dominante. *J Bras Nefrol* 2011; 33(2):120-8.
- 30- Junior JAM, Souza CAM, Oliveira IR, Miranda RO. Prevalence of psychiatric disorders in patients in hemodialysis in the state of Bahia. *J Bras Psiquiatr* 2006; 55(3):178-83.
- 31- Bandelow B, Sher L, Bunevicius R *et al.* Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2012; 16(2):77-84.
- 32- Robinson MJ, Owen JA. Psychopharmacology. In: Levenson JL, editor. *The American Psychiatric Publishing textbook of psychosomatic medicine*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing, Inc., 2005: 903-6.
- 33- Joshwa B, Khakha DC, Mahajan S. Fatigue and depression and sleep problems among hemodialysis patients in a tertiary care center. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012; 23(4):729-35.
- 34- Roumelioti ME, Wentz A, Schneider MF, Gerson AC, Hooper S, Benfield M, et al. Sleep and fatigue symptoms in children and adolescents with CKD: a cross-sectional analysis from the chronic kidney disease in children (CKiD) study. *Am J Kidney Dis.* 2010; 55(2):269-80.
- 35- Koyama H, Fukuda S, Shoji T, Inaba M, Tsujimoto Y, Tabata T, et al. Fatigue is a predictor for cardiovascular outcomes in patients undergoing hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010; 5(4):659-66.
- 36- O'Connor NR, Corcoran AM. End-stage renal disease: symptom management and advance care planning. *Am Fam Physician.* 2012;85(7):705-10.

Apêndice 2 : Moreira JM, Soares CMBM, Teixeira AL, Silva ACS, Kummer AM. Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease. *Ped Nephrol.* 2015.

Pediatr Nephrol
DOI 10.1007/s00467-015-3159-6



ORIGINAL ARTICLE

Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease

Janaína Matta Moreira¹ · Cristina Maria Bastos Moura Soares² · Antônio Lúcio Teixeira¹ · Ana Cristina Simões e Silva^{1,2} · Arthur Melo Kummer¹

Received: 20 April 2015 / Revised: 17 June 2015 / Accepted: 23 June 2015
© IPNA 2015

Abstract

Background Chronic kidney disease (CKD) is a risk factor for psychosocial impairment and psychiatric symptoms. Children and adolescents on dialysis frequently have compromised daily life activities and a worse quality of life (QoL) compared with healthy peers. However, few studies have investigated these aspects of CKD in pediatric pre-dialysis CKD patients. Therefore, we have analyzed resilience, QoL and anxiety and depressive symptoms in children and adolescents with pre-dialysis CKD and compared these to the values of healthy controls.

Methods Demographic and clinical data were collected from 28 children and adolescents with pre-dialysis CKD and 28 healthy sex- and age-matched controls. Psychological assessment of the participants was performed using the Wagnild and Young Resilience Scale, Pediatric Quality of Life (QoL) Inventory 4.0, Child Depression Inventory and Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders scales.

Results Of the 56 children enrolled in our study, the CKD patients were referred to mental health professionals more frequently than the controls. Patients exhibited higher scores for separation anxiety and a higher frequency of clinically significant depressive symptoms. They also had lower overall QoL scores, as well as poorer scores for the psychological, educational and psychosocial subdomains of QoL instruments.

There was a negative correlation between anxiety and depressive symptoms and all domains of QoL. Resilience was similar in both groups, but lower in patients with significant depressive symptoms. No significant association was found between clinical or laboratory findings and psychological variables in CKD patients.

Conclusion Although patients and controls exhibited similar scores of resilience, CKD negatively impacted the QoL of pediatric patients, contributing to a higher frequency of depression and separation anxiety.

Keywords Quality of life · Resilience · Psychiatry · Chronic kidney disease · Pediatric

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by progressive renal injury with inevitable functional deterioration. This functional loss is usually slow, progressive and irreversible [1]. The frequency of end-stage renal disease (ESRD) in the Brazilian pediatric population is still uncertain, but the authors of a study conducted in São Paulo reported 23.4 cases of ESRD per million children and adolescents [2]. However, pre-dialysis stages of CKD still remain underdiagnosed and underestimated in pediatric patients since most data sources rely on information gathered from dialysis and/or transplant centers [2, 3].

CKD can profoundly influence the daily routines of pediatric patients and their families, requiring significant social adaptation by both patient and family [4]. Ideally, the management of CKD in children and adolescents requires a multidisciplinary team [1]. Although marked therapeutic advances have been made in recent years, CKD can be especially devastating to the pediatric patient because of its high mortality

✉ Ana Cristina Simões e Silva
as.silva@hotmail.com

¹ Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Faculdade de Medicina, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Avenida Antônio Carlos, 190, Zonasul, s/n 281, Bairro Santa Efigênia, Belo Horizonte, Minas Gerais 30130-100, Brazil

² Pediatric Nephrology Unit, UFMG University Hospital, Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Anxiety, depression, resilience and quality of life in children and adolescents with pre-dialysis chronic kidney disease

Janaina Matos Moreira^{1*}; Cristina Maria Bouissou Morais Soares²; Antonio Lucio Teixeira¹; Ana Cristina Simões e Silva^{1,2*}; Arthur Melo Kummer¹

¹ Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica, Federal University of Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, Brazil.

² Pediatric Nephrology Unit, UFMG University Hospital, Belo Horizonte, Brazil.

*Corresponding author: Ana Cristina Simões e Silva
e-mail: acssilva@hotmail.com

Address for correspondence:

Faculdade de Medicina

Laboratório Interdisciplinar de Investigação Médica (LIIM)

Avenida Alfredo Balena, 190, 2o andar, sala 281

Bairro Santa Efigênia – Belo Horizonte, Minas Gerais, Brazil

Zip code: 30130-100

Phone: +55-31-34098073

Abstract

Background and aim: Chronic kidney disease (CKD) is a risk factor for psychosocial impairment and psychiatric symptoms. Children and adolescents under dialysis frequently exhibit compromised daily life activities and worse quality of life (QoL) compared with their healthy peers. However, few studies have investigated these issues in pediatric pre-dialysis CKD patients. This study analyzed resilience, QoL, anxiety and depressive symptoms in children and adolescents with pre-dialysis CKD in comparison to healthy controls.

Methods: Demographic and clinical data were collected from 28 children and adolescents with pre-dialysis CKD and 28 healthy controls. Participants were also evaluated with Wagnild and Young Resilience Scale, Pediatric Quality of Life (QoL) Inventory 4.0 (PedsQL™), Child Depression Inventory (CDI) and Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders (SCARED) scales.

Results: CKD patients had been referred to mental health professionals more frequently than healthy controls. Patients exhibited higher scores in separation anxiety and higher frequency of clinically significant depressive symptoms. Patients had lower overall QoL scores, as well as worse psychological, educational and psychosocial QoL. Anxiety and depressive symptoms negatively correlated with all domains of QoL. Resilience was similar in both groups, but lower in patients with significant depressive symptoms. No significant association was found between clinical or laboratory findings and psychological variables in CKD patients.

Conclusion: Although patients and controls exhibited similar scores of resilience, CKD negatively impacted the QoL of pediatric patients, contributing to higher frequency of depression and separation anxiety.

Keywords: quality of life, resilience, psychiatry, chronic kidney disease, pediatric

Introduction

Chronic kidney disease (CKD) is characterized by progressive renal injury with inevitable functional deterioration. This functional loss is usually slow, progressive and irreversible (1). The frequency of end stage renal disease (ESRD) in Brazilian pediatric population is still uncertain, but a study conducted in São Paulo identified 23.4 cases per million children and adolescents at ESRD (2). However, pre-dialysis stages of CKD still remains underdiagnosed and underestimated in pediatric patients, since most data relies on information from dialysis or transplant centers (2,3).

CKD can profoundly influence daily routines of pediatric patients and their families, requiring significant social adaptation (4). Ideally, the treatment of CKD in children and adolescents usually requires a multidisciplinary team (1). Although marked therapeutic advances have been accomplished in recent years, CKD can be devastating in pediatric population, especially because of its high mortality rate (up to 30 times greater than the population of same age) (5), and frequent hospitalizations, with significant impairment of health related quality of life (HRQOL) (4,6). Even though research in pediatric CKD is still limited, it confirms that HRQOL is generally compromised, with CKD patients scoring lower than their healthy peers (4,6-8). However, Varni and co-workers reported that children with ESRD exhibited better emotional scores of HRQOL than children with other chronic diseases, including diabetes, asthma, cerebral palsy, cardiac and rheumatologic diseases (9).

The behavioral response to chronic diseases in childhood and adolescence has been studied over the past years, with somewhat conflicting results (10-14). Meta-analyses have confirmed an increased risk for overall adjustment disorders (10,11). Impaired development of self-concept or self-esteem and an elevated prevalence of

externalizing (e.g. hyperactivity or aggression) or internalizing symptoms such as anxiety, social withdrawal and depression, have been detected in these children and adolescents (10,11). Accordingly, screening for psychiatric symptoms and signs of psychological distress should be a concern of pediatric health practitioners and others working with children with chronic illnesses (10). Pediatric CKD studies have found an elevated frequency of psychiatric disorders with adjustment disorders, depressive symptoms, anxiety and cognitive impairment the most commonly observed (4, 12-14). However, the association between clinical or laboratory features, disease duration and severity, and psychological variables remains undetermined (4, 10-14).

The concept of resilience has emerged from studies on successful adaptation despite challenging or threatening circumstances (15). Children who were submitted to stressful environments or traumatic events and who had, theoretically, a higher risk for developing psychopathological conditions but managed to overcome related difficulties were the first subjects of these studies. Therefore, resilience refers to an adaptive behavior associated with either internal states of well-being or adequate functioning in the environment, and can be also defined as “a dynamic, multidimensional process, which results in positive adaptation in adverse contexts” (16). Resilience in the context of CKD is much less investigated. Ma et al (17) found that pre-dialysis adult patients had the lowest scores of resilience in comparison to initial CKD and high risk individuals (families of CKD patients), and that resilience positively correlated with health-promoting behaviors. Lee et al (18) reported that hemodialysis patients with more depressive symptoms in the Hamilton Depression Rating scale (HAM-D) had worse scores on resilience. A multicenter study used the Child Health and Illness Profile-Adolescent Edition (CHIP-AE) in which one of the domains was resilience. The resilience domain was composed by Family Involvement, Physical Activity, Social

Problem-Solving, and Home Health and Safety, and higher scores indicated better function on each of the domains. CKD patients scored higher than control group of healthy adolescents in the subdomain of Home Health and Safety, and did not differ in total score from controls. Dialysis patients also scored lower than pre-dialysis and post-transplant ones (9). To our knowledge, there are no studies that evaluated resilience in children and adolescents with pre-dialysis CKD using specific resilience scales. The last report of the National Institutes of Health (NIH) task force on research priorities in CKD in children pointed out the need for research in secondary prevention of depression in children and their parents, the contribution of education and lifestyle, alongside methods to facilitate rehabilitation, to maximize education experience and to assess self-esteem and self-worth (19).

The aim of the current study was to investigate resilience, quality of life, anxiety and depressive symptoms in children and adolescents with pre-dialysis CKD in comparison to healthy controls. Our hypothesis was that pre-dialysis CKD children and adolescents are at risk factor for lower HRQOL and for psychiatric disorders, with higher morbidity possibly related to disease duration or severity, as well as to other clinical or laboratory variables. The capacity of resilience, on the other hand, would be a protective factor. The identification of co-morbidities in children with CKD could help decrease the burden of CKD.

Subjects and Methods

Study Design

The present cross-sectional study included 28 pediatric pre-dialysis CKD patients (stages 1 to 4) followed-up at the Pediatric Nephrology Unit, UFMG University Hospital, from June to December 2013, and 28 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 (20).

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

CKD patients

This study included all CKD children and adolescents at stages 1 to 4 that were followed-up at UFMG University Hospital from June to December 2013 and who agreed to participate in this study. Patients with 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. Literate individuals of both sexes, regardless of socioeconomic status, were included. The age ranged from 9 to 18 years. Exclusion criteria were hearing impairment, writing or reading disabilities

and previous diagnosis of intellectual disability or autism spectrum disorders (eight patients were excluded and three refused to participate).

Controls

Control group consisted of healthy sex and age-matched subjects from public schools who gave consent to take part in the study. 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. Subjects with hearing impairment, writing or reading disabilities and previous diagnosis of intellectual disability or autism spectrum disorders were excluded.

Study Protocol

After informed consent, CKD patients, controls and their parents answered several instruments to evaluate anxiety, depressive symptoms, HRQOL and resilience, as detailed below. Clinical and laboratory data were already part of the routine protocol for managing CKD patients at our unit, as described in detail elsewhere (1, 21). 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's formula (22). Associated conditions were managed as per our unit protocol. Supplements of electrolytes, vitamin D and erythropoietin were given according to standard recommendations (23,24). Blood pressure was classified according to the Fourth Task Force guidelines (25) 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, BMI, 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 (20).

Demographic and Psychological assessment

Demographic data were collected by interview with patient and control's parents or caregivers. Delayed educational attainment was defined as an inadequate correspondence between subject's age and school level.

All psychometric instruments were read to the participants to reduce differences due to educational levels and performance.

Resilience: Wagnild and Young Resilience Scale (26) was used to evaluate resilience. This instrument had already been validated by Pesce et al. (27) for Brazilian adolescents. It contains 25 affirmative items with a Likert scale response from 1 (strongly disagree) to 7 (strongly agree). The scores range from 25 to 175 points, with higher values indicating higher resilience.

Quality of life: Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL™) evaluated quality of life. This instrument was designed by Varni et al. (28) and intended to measure HRQOL

as outlined by the World Health Organization. It consists of 23 items, which are inversely scored, and afterward translated to a scale of 0-100, meaning that the higher the score the better quality of life. It was validated in Brazil by Klatchoian et al (29). The results assess physical and psychosocial dimensions in five subscales: physical (8 items), emotional (5 items), social (5 items) and school (5 items), and also global (23 items) and psychosocial (15 items) scores.

Psychiatric symptoms:

- Child Depression Inventory (CDI): This instrument is an adaptation of the Beck Depression Inventory which is based on the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) criteria. CDI was developed by Kovacs (30) to screen young people (from 7-18 years) for depressive symptoms. It is constituted of items with three possible responses, scored from 0 to 2. The cutoff point of 18 has been used for the Brazilian population (31).

-Self-report for Childhood Anxiety Related Disorders (SCARED): This instrument was designed by Birmaher et al. (32) to screen for symptoms of anxiety. It consists of 41 items, and five subscales or factors, which are in correspondence to DSM-IV anxiety disorders. Each item has three options of answers, scoring 0 (never or almost never), 1 (sometimes) or 2 (often). Total scores can range from 0 to 82. It can also be scored on subscales: panic / somatic, generalized anxiety, separation anxiety, social phobia, school phobia. The total cutoff point for the Brazilian population was set at 22 (33).

Statistical Analysis

The software Statistical Package for Social Sciences (SPSS) version 16.0 (Chicago, IL, USA, SPSS Inc.) was used for statistical analysis. Values were expressed

as medians and range (minimum and maximum values) or means and standard deviation, when appropriate. Dichotomous variables were expressed as numbers and percentages, and compared by the chi-square test. The normality of the distribution was evaluated by the Shapiro-Wilk test and histogram for each group. Unpaired student's t test was used for mean comparisons when normality variables were assessed, while the Mann-Whitney and Kruskal-Wallis tests were used to compare medians between two and three or more groups, respectively. The analysis of dichotomous variables was performed using the Chi-square test. Spearman test was used to evaluate correlations. The level of significance was set at $p < 0.05$.

Results

CKD patients' characteristics:

In CKD patients the average disease duration was 11.7 ± 3.3 years, which was very similar to the duration of treatment or follow-up (11.0 ± 3.3 years). The majority of CKD patients (67.9%) were prescribed anti-hypertensive drugs. Only one patient was using a psychotropic drug (Fluoxetine 10mg) prescribed due to overweight. Two patients (7%) were hospitalized in the previous year. Regarding the causes of CKD, our sample showed a predominance of congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) (50%), followed by glomerular diseases (17.9%), cystic diseases (10.7%) and other causes (21.4%). According to the stage of CKD, six patients were in stage 1 (21.4%), seven in stage 2 (25%), eight in stage 3 (28.6%), seven at stage 4 (25%). Clinical and laboratorial features are shown in Table 1.

When patients were divided according to the stage of CKD, there was no difference among subgroups concerning age, disease or treatment duration, number of

medications in use, or scores in SCARED, CDI, PedsQL™ or resilience scale. We did not find any difference when stages 1 and 2 were grouped and compared to stages 3 and 4 combined. There was no significant correlation between psychological variables with either laboratorial values or estimated GFR (data not shown).

- Demographic factors:

Children and adolescents with CKD did not differ from controls regarding age, sex, or school attendance (Table 2). However, there was a significant difference in the frequency of grade retention ($p<0.001$), delayed educational attainment ($p<0.001$) and interruption of studies ($p=0.004$), since 32% of CKD patients had interrupted their studies at some point (for an average of 4.8 months), and 44.4% of them attributed this interruption to CKD or its treatment. A total of 16 (57%) children and adolescents with CKD were delayed in school. There was also a difference regarding the history of previous psychiatric or psychological treatment, which occurred in 10 patients with CKD (35.7%) compared to only one of the controls (3.6%) ($p=0.002$).

- Resilience and quality of life:

The resilience scores did not differ between patients and controls (Table 3). In univariate analysis, resilience was not associated with grade retention, delayed educational attainment or interruption of studies. Resilience did not correlate either with the years of schooling or the length of school absenteeism. In univariate analysis, lower scores of resilience were associated with clinically significant depressive symptoms (Table 4). There was no significant correlation between resilience and other psychological scores in CKD patients, whereas, in the control group, resilience was negatively correlated with CDI score ($r=-0.496$, $p=0.007$).

The results of HRQOL were significantly lower in the group of CKD patients, considering global, psychological, educational and psychosocial dimensions. Surprisingly, quality of life scores did not significantly differ in physical dimension (Table 3). In CKD patients, male sex was associated with impaired social HRQOL ($p=0.027$, Table 4). Previous psychiatric treatment was associated with worse HRQOL scores. There was no difference in relation to adequate education or interruption of studies due to illness.

- Anxiety and depression:

Anxiety and depressive symptoms in CKD patients and controls are shown in Table 5. There was no difference between the scores of global anxiety and depressive symptoms among children and adolescents with CKD and controls. Regarding SCARED subscales, CKD patients showed higher scores only in separation anxiety ($p=0.018$). When subjects were categorized based on the scales' cutoff scores, children and adolescent with CKD exhibited higher frequency of clinically significant depressive symptoms ($p=0.04$) compared to controls. On the other hand, clinically significant anxiety was similar in both groups. In control group, girls showed more symptoms in panic subscale ($p = 0.029$).

Depressive and anxiety symptoms negatively correlated with all domains of HRQOL (r values varying from -0.385 to -0.652 , with p values ranging from 0.001 to 0.043 and r values varying from -0.399 to -0.748 , with p values ranging from 0.001 to 0.035). Disease duration negatively correlated with psychosocial, psychological and school domains of PedsQLTM (r values varying from -0.444 to 0.586 , with p values ranging from 0.001 to 0.026) and positively to the scores of CDI ($r=0.425$, $p=0.027$) and SCARED ($r=0.404$, $p=0.037$).

Discussion

The aim of this study was to investigate resilience, HRQOL, anxiety and depressive symptoms in pediatric CKD patients in comparison to healthy peers. Since studies focusing on pre-dialysis CKD in children and adolescents are scarce, the evaluation of this population is important for delineating more effective interventions to alleviate disease burden. In the current study, children and adolescents with CKD had lower scores of HRQOL in comparison to controls, regardless of their clinical severity. Depressive and anxiety symptoms negatively influenced HRQOL perception. Moreover, lower resilience scores were associated with clinically significant depressive symptoms.

Considering the main causes of CKD, our sample was comparable to previous studies with the same age interval (4, 9). The overlap of disease and treatment duration may also reflect the higher frequency of congenital and hereditary abnormalities in our sample.

We found a significant difference in the frequency of grade retention, delayed educational attainment and interruption of studies between CKD patients and matched controls. This high frequency of patients with delayed educational attainment might be indicative of possible cognitive impairment related to CKD (34). It is worth mentioning that cognitive performance can be aggravated by school absenteeism. Delayed educational attainment was also described in a study by Roscoe et al (35) that reviewed medical records of 118 adolescents with CKD. They reported a delay in educational acquisition in all age groups, and that 22% of CKD adolescents did not finish high school. Another study, including adults with CKD since childhood, reported that 71% of patients informed interrupting studies due to illness (36). Despite marked differences in school attendance between controls and CKD patients, the frequency of 57% of our

patients with delayed educational attainment is still within the average statistics for our country. The rate of age/grade inadequacy (percentage of children attending school who are not in their expected grades) in southeastern Brazil was between 37.4 to 68% in 2000 Brazilian census (37).

A previous history of psychiatric and/or psychological treatment may reflect a greater vulnerability to the development of psychiatric or behavioral disorders. In the study of Morton and colleagues, a total of 47% of CKD patients reported psychological problems during childhood, and 27% of them had been referred for treatment (36). In our sample, the frequency of previous referrals to psychology and /or psychiatrist was 35.7% among CKD patients, compared with only 3.5% of controls. This finding was also associated with poorer overall HRQOL, and lower scores in specific school, social and psychosocial domains.

Adjustment to chronic illness and the risk of behavioral morbidity is a complex and continuous process, in which a variety of factors, other than disease-related parameters, may influence psychosocial adjustment (38). Depression is one of the most studied psychiatric disorder and the most frequent in patients with ESRD (39). In our sample, there was no difference in the average scores on CDI between patients and controls. However, while the percentage of children and adolescents with CKD that exhibited clinically significant depressive symptoms was 14.3%, none of the controls scored above this cutoff point in CDI. Kogon et al (14), also using CDI, found a similar overall frequency (18%) of clinically significant depressive symptoms in patients with CKD, and patients on dialysis were less likely than patients with pre-ESRD to be depressed. Using BDI, Penkower and co-workers (40) identified a higher percentage (36.4%) of significant depressive symptoms among adolescents 3 months after renal transplant.

The frequency of anxiety symptoms found in both CKD patients and controls was higher than in the general population. However, the SCARED validation study in Brazil (33) found a prevalence of 37% of at least one anxiety disorder, with mean scores of 23.51, which were similar to the scores of our controls of 22.8. This elevated frequency might be explained by the screening nature of this tool, with high sensitivity. As occurred in our study, Kilis-Pstrusińska and colleagues (12) found no significant correlation between anxiety symptoms and clinical or laboratory parameters of CKD.

Fukunish and colleagues (13) described a percentage of 65.4% of separation anxiety in a sample of 53 children and adolescents with CKD. The percentage of our sample, using the cutoff validated for the Brazilian population (33), was 22.7%. While the average age of Fukunish et al.'s study was 9.4 and 9.7 years for patients on peritoneal dialysis and post-transplant, respectively, our average age was 13.7 years. Separation anxiety affects around 5% of children (41), but its frequency decreases as they get older. Separation anxiety is associated with increased risk of developing other psychiatric disorders such as panic disorder (42). Anxiety in children and adolescents with medical illnesses may develop in response to several factors. Pao and Bosk (43) proposed that anxiety could predispose biological mechanisms related to the disease itself as a response to being ill or in the hospital, or as a result of genetic and other psychosocial factors. Also, parental anxiety can lead to interactions that are maladaptive in the long-term, determining separation difficulties, school phobia, bodily overconcern and school underachievement, a situation also referred as the 'vulnerable child syndrome' (43,44). The frequency of 22% of separation anxiety found in our sample, composed mostly of teenagers, could be indicative of problems of children and adolescents with CKD in developing and acquiring autonomy (45).

As an attempt to investigate factors associated with psychiatric symptoms and impaired HRQOL, the evaluation of resilience was included in our study. Resilience has been conceptualized as a moderating factor between the burden associated with chronic diseases and the possibility of positive response to it (16). In our study, resilience scores were similar in patients and controls, but lower scores were associated with depressive symptoms. This finding may indicate that children and adolescents with CKD may develop adaptive mechanisms to deal with the disease. Indeed, resilience does not equate to suppression or avoidance of stress, but to the management of stressors in a positive manner, increasing self-confidence and social competence (46). Resilience was neither associated with school attendance nor with demographic and social parameters in our sample.

It is well established that, in CKD pediatric patients, multidisciplinary care improves their clinical outcomes (such as anemia management, bone mineral metabolism, nutrition), and renal disease progression (47). The support of this team, which is composed by pediatric nephrologists, nurses, psychologists, nutritionists and social workers in our Pediatric Nephrology Unit, may also have influenced the positive resilience scores among our patients as previously described by Grunberg in a case study (6). Resilience scores were lower among patients with clinically significant depressive symptoms, as observed in previous studies (18, 48). In addition, resilience scores were inversely correlated with depressive scores in the control group. Resilience, therefore, could be a protective factor against the development of psychiatric comorbidity, especially depressive disorders. On the other hand, screening and identifying depression earlier could also favorably promote resilience (18). An educational-behavioral intervention program (COPE), which included increasing parents information and participation in child care and activities (such as puppet play and

stories about a young child who successfully copes with a stressful hospitalization), resulted in significantly fewer adjustment disorders in hospitalized children (49).

As with other chronic diseases and for adult patients with CKD, studies have identified impairment in HRQOL in children and adolescents with CKD (4,6-9). In our study, children and adolescents with pre-dialysis CKD had worse scores than controls in global, psychological, educational and psychosocial domains. These findings were similar to previous studies (4,6-9).

More advanced stages of CKD were not associated with psychological variables, but our study identified correlation between patient's age and disease duration with worse HRQOL scores. In addition, depressive symptoms negatively correlated with all domains of HRQOL as observed in other studies (4, 50).

One of the major limitations of our study was the sample size. It was restricted by the age limits and by the option for pre-dialysis CKD patients. Another important limitation was the use of screening instruments of psychiatric symptoms, 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 not taken into account. Future studies evaluating psychiatric morbidity and HRQOL of caregivers could provide more information about these stressors. Longitudinal follow-up of these children and adolescents might clarify the role of resilience 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 psychiatric morbidity, resilience and HRQOL were regarded research priorities in the last report of the NIH Task Force (19).

In conclusion, quality of life was impaired in children and adolescents with pre-dialysis CKD in comparison to controls, without association with clinical or laboratorial

parameters. Patients and controls exhibited similar scores of resilience, but CKD negatively influenced HRQOL, contributing to higher frequency of depression and separation anxiety in pediatric patients. More studies are needed in pediatric population, especially addressing factors associated with the promotion of resilience and the development of psychiatric symptoms or HRQOL impairment in 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). Dr. AL Teixeira and Dr AC Simões e Silva have a research productivity grant from CNPq.

References:

1. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA, Simões e Silva AC, Oliveira EA (2008) Clinical outcome of children with chronic kidney disease in a pre-dialysis interdisciplinary program. *Pediatr Nephrol* 23:2039-2046
2. Nogueira PCK, Feltran LS, Camargo MF, Leão ER, Benninghoven JRCS, Gonçalves NZ, Pereira LA, Sesso RC (2011) Estimated prevalence of childhood end-stage renal disease in the state of São Paulo. *Rev Assoc Med Bras* 57(4): 443-449
3. Harambat J, vanStralen KJ, Kim JJ, Tizard EJ (2012) Epidemiology of chronic kidney disease in children. *Pediatr Nephrol* 27:363–373
4. Marciano RC, Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Silva JM, Canhestro MR, Gazzinelli A, Melo CC, Dias CS, Simões e Silva AC, Correa H, Oliveira EA (2011) Behavioral disorders and low quality of life in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 26(2):281-90
5. McDonald SP, Craig JC; New Zealand Paediatric Nephrology Association (2004) Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Eng J Med* 350:2654-2662
6. Grünberg J, Verocay C, Rébora A, Amaral C (2005) The promotion of patient resilience in a pediatric dialysis unit: a case report. *Humane Medicine [Internet]*: 5(2). Available from: http://www.humanehealthcare.com/Article.asp?art_id=816
7. Gerson AC, Riley A, Fivush BA, Pham N, Fiorenza J, Robertson J Chandra M, Trachtman H, Weiss R, Furth SL, Council on Pediatric Nephrology and Urology of New York/New Jersey, Kidney and Urology Foundation of America (2005) Assessing health status and health care utilization in adolescents with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 16 (5):1427-1432
8. McKenna AM, Keating LE, Vigneux A, Stevens S, Williams A, Geary DF (2006) Quality of life in children with chronic kidney disease-patient and caregiver assessments. *Nephrol Dial Transplant* 21(7):1899-1905
9. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM (2007) Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 5:43 doi: 10.1186/1477-7525-5-43
10. Pinquart M, Shen Y (2011) Depressive symptoms in children and adolescents with chronic physical illness: an updated meta-analysis. *J Pediatr Psychol* 36(4): 375-384
11. Lavigne JV, Faier-Routman J (1992) Psychological adjustment to pediatric physical disorders: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol* 17:133–157
12. Kiliś-Pstrusińska 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(6):579-587
13. Fukunishi I, Kudo H (1995) Psychiatric problems of pediatric end-stage renal failure *Gen Hosp Psychiatry* 17(1):32-36
14. Kogon AJ, Vander Stoep A, Weiss NS, Smith J, Flynn JT, McCauley E (2013) Depression and its associated factors in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 28(9):1855-1861
15. Masten AS, Best KM, Garmezy N (1990) Resilience and development: Contributions from the study of children who overcome adversity. *Dev Psychopathol* 2(4): 425-444
16. Luthar SS, Cicchetti D, Becker B (2000) The construct of resilience: A critical evaluation and guidelines for future work. *Child Dev.* 71(3): 543-562
17. Ma LC, Chang HJ, Liu YM, Hsieh HL, Lo L, Lin MY, Lu KC (2013) The relationship between health-promoting behaviors and resilience in patients with chronic kidney disease. *ScientificWorldJournal* 124973. doi: 10.1155/2013/124973.
18. Lee KY, Wang SM, Kim YR, Lee HK, Lee KU, Lee CT, Kweon YS (2012) The effect of resilience on depression and life satisfaction in patients with hemodialysis. *J Korean Neuropsychiatr Assoc.* 51(6):439-444
19. 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
20. 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
21. Soares CM, Diniz JS, Lima EM, Oliveira GR, Canhestro MR, Colosimo EA (2009) Predictive factors of progression to chronic kidney disease stage 5 in a predialysis interdisciplinary program. *Nephrol Dial Transplant* 24:848-855.
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
24. 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

25. 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
26. Wagnild GM e Young HM (1993) Development and psychometric evaluation of the Resilience Scale. *J Nurs Meas* 1(2): 165-178
27. Pesce RP, Assis SG, Avanci JQ, Santos NC, Malaquias JV, Carvalhaes R (2005) Cross-cultural adaptation, reliability and validity of the resilience scale. *Cad. Saúde Pública* 21 (2):436-448
28. Varni JW, Seid M, Kurtin PS (2001) The PedsQL™ 4.0: Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in healthy and patient populations. *Med Care* 39(8): 800-812
29. Klatchoian DA, Len CA, Terreri RA, Silva M, Itamoto C, Ciconelli RM (2008) Quality of life of children and adolescents from São Paulo: reliability and validity of the Brazilian version of the Pediatric Quality of Life Inventory™ version 4.0 Generic Core Scales. *J Pediatr* 84(4): 308-315
30. Kovacs M. (1980) Rating scales to assess depression in school-aged children. *Acta Paedopsychiatria* 46: 305-315
31. Golfeto JH, Veiga MH, Souza L, Barbeira C (2002) Psychometrical properties of the Inventory of Child Depression (CDI) in a sample of children in Ribeirão Preto. *Rev Psiquiatr Clín* 29(2):66-70.
32. Birmaher B, Khetarpal S, Brent D, Cully M, Balach L, Kaufman J, Neer SM (1997) The Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): scale construction and psychometric characteristics. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 36(4):545-553
33. DeSousa DA, Salum GA, Isolan LR, Manfro GG (2013) Sensitivity and specificity of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): a community-based study. *Child Psychiatry Hum Dev* 44(3):391-399
34. Matta SM, Moreira JM, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Silva ACS (2014) Cognitive alterations in chronic kidney disease: an update. *J Bras Nefrol* 36 (2): 241-245
35. Roscoe JM, Smith LF, Williams EA, Stein M, Morton AR, Balfe JW, Arbus GS (1991) Medical and social outcome in adolescents with end-stage renal failure. *Kidney Int* 40(5):948-953
36. Morton MJS, Reynolds JM, Garralda ME, Postlethwaite RJ, Goh D (1994) Psychiatric adjustment in end-stage renal disease: A follow up study of former pediatric patients. *J Psychosom Res* 38(4):293-303
37. IBGE: Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística [Internet]. Censo Demográfico 2000. Available from

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/censo2000/populacao/censo2000_populacao.pdf. Accessed in december de 2013.

38. Cukor D, Coplan J, Brown C, Peterson RA, Kimmel PL (2008) Course of depression and anxiety diagnosis in patients treated with hemodialysis: a 16-month follow-up. *Clin J Am Soc Nephrol* 3(6):1752-1758
39. Moreira JM, Matta SM, Kummer AM, Barbosa IG, Teixeira AL, Silva ACS (2014) Neuropsychiatric disorders and renal diseases: an update. *J Bras Nefrol* 36(3):396-400
40. Penkower L, Dew MA, Ellis D, Sereika SM, Kitutu JM, Shapiro R (2003) Psychological distress and adherence to the medical regimen among adolescent renal transplant recipients. *Am J Transplant* 3(11):1418-1425
41. Masi G, Mucci M, Millepiedi S (2001) Separation anxiety disorder in children and adolescents: epidemiology, diagnosis and management. *CNS Drugs* 15(2):93-104
42. Brückl TM, Wittchen HU, Höfler M, Pfister H, Schneider S, Lieb R (2007) Childhood separation anxiety and the risk of subsequent psychopathology: Results from a community study. *Psychother Psychosom* 76(1):47-56
43. Pao M, Bosk A (2011) Anxiety in medically ill children/adolescents. *Depress Anxiety* 28(1): 40–49
44. Forsyth BW, Horwitz SM, Leventhal JM, Burger J, Leaf PJ (1996) The child vulnerability scale: an instrument to measure parental perceptions of child vulnerability. *J Pediatr Psychol* 21(1):89-101
45. Castro EK, Piccinini CA (2002) Implications of physical chronic disease in childhood to family relationships: some theoretical questions. *Psicol Refl Crít* 15(3): 625-635
46. Rutter M (1985) Resilience in the face of adversity. Protective factors and resistance to psychiatric disorder. *Br J Psychiatry*. 147:598-611
47. Ajarmeh S, Er L, Brin G, Djurdjev O, Dionne JM. The effect of a multidisciplinary care clinic on the outcomes in pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol*. (2012) 27(10):1921-7. doi: 10.1007/s00467-012-2209-6.
48. Hjemdal O, Aune T, Reinfjell T, Stiles TC, Friborg O (2007) Resilience as a predictor of depressive symptoms: a correlational study with young adolescents. *Clin Child Psychol Psychiatry* 12(1): 91–104
49. Melnyk BM, Alpert-Gillis L, Feinstein NF, Crean HF, Johnson J, Fairbanks E, Small L, Rubenstein J, Slota M, Corbo-Richert B (2004) Creating opportunities for parent empowerment: program effects on the mental health/coping outcomes of critically ill young children and their mothers. *Pediatrics* 113(6):597-607
50. Santos JB, Mendonça M, Pinheiro MC, Tamai S, Uchida R, Miorin LA, Sanches M (2010) Negative correlations between anxiety-depressive symptoms and quality of life among patients on hemodialysis. *Sao Paulo Med J* 128(2):102-103

Table 1: Clinical characteristics, etiology of chronic kidney disease (CKD), CKD stages and laboratory values of children and adolescents with pre-dialysis CKD.

	Mean \pm SD or number (%)	Minimum and maximum values	Laboratory values	Mean \pm SD or number (%)	Minimum and maximum values
Height (cm) mean (sd)	156.3 \pm 13.2	130-175	Creatinine (mg/dL)	2.3 \pm 1.5	0.8-6.4
Height below percentile 5: n (%)	7 (25)		Urea (mg/dL)	141.5 \pm 2.9	136-146
Body mass index	19.2 \pm 4.9	14.7- 29.6	Total calcium (mg/dL)	9. 6 \pm 0.7	7.7-10.8
BMI below percentile 5: number (%)	7 (25)		Phosphorus (mmoL/L)	5.1 \pm 0.9	3.1-8.2
BMI above percentile 95: number (%)	2 (7.1)		Parathormone (pg/mL)	174 \pm 168	16-652
Blood Pressure above percentile 95, number (%)	4 (14.2)		pH	7.32 \pm 0.04	7.23-7.40
Use of antihypertensive drugs, number (%)	19 (67.9)		Bicarbonate (mmol/L)	23.3 \pm 2.8	17.8-27.7
Number of medications in use	3.8 \pm 1.6	1-6	Presence of acidosis, number (%)	21 (75%)	
Disease duration (years)	11.7 \pm 3.3	5-17	Hemoglobin (g/dL)	11.9 \pm 1.9	7.6-15.3
Treatment duration (years)	11.0 \pm 3.6	4-15	Presence of anemia number (%)	7 (25%)	
CKD Etiology: number (%)			Uric acid (mg/dL)	6.8 \pm 1.4	4.4-9.6
Congenital anomalies of the kidney and urinary tract	14 (50)		Total cholesterol (mg/dL)	157 \pm 29.4	107-211
Glomerulopathies	5 (17.9)				

Renal cystic diseases	3 (10.7)	LDL (mg/dL)	84.3 ± 29	40-139
Other causes	6 (21.4)	HDL (mg/dL)	53.4 ± 22	31-105
CKD Stage: number (%)		Triglycerides (mg/dL)	91.0 ± 35.2	42-179
Stage 1	6 (21.4)			
Stage 2	7 (25)			
Stage 3	8 (28.6)			
Stage 4	7 (25)			
Glomerular filtration rate (mL/min/1.73m ²)	56 ± 28			10-85

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) and minimum-maximum values. Categorical variables are shown as number of cases and percentage. GFR is estimated by Schwartz's formula (22).

Table 2: Social, demographic and educational characteristics of CKD patients and controls

	CKD Patients	Controls	p
Age (years), mean \pm SD)	13.7 \pm 1.8	14.2 \pm 1.1	0.92
Median (range)	14.0 (9-17)	14.0 (13-17)	
Sex			
Female, number (%)	10 (35.7)	13 (46.4)	0.42
Male, number (%)	18 (64.3)	15 (53.5)	
Place of residence			
Urban, number (5)	25 (89.3)	25 (89.3)	1.0
Rural, number (%)	3 (10.7)	3 (10.7)	
Years of schooling, mean \pm SD	6.4 \pm 2.0	7.4 \pm 1.0	0.05
Median (range)	7.0 (3-10)	7.0 (6-11)	
Delayed educational attainment, number (%)	16 (57.1)	2 (7)	<0.001
Grade retention, number (%)	16 (57.1)	2 (7)	<0.001
Study interruption, number (%)	9 (32.1)	1 (3.5)	0.004

Continuous variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD) and median (minimum and maximum values). Categorical variables are shown as number of cases and percentage.

Table 3: Scores of resilience and quality of life (Peds-QL™) in children and adolescents with chronic kidney disease (CKD) and controls

	CKD patients	Controls	p
Resilience, mean ± SD	119.3 ± 25.0	127.6 ± 19.1	0.171
Median (range)	120.8 (54-148)	129.0 (79-155)	
Peds-QL – Global, mean ± SD	73.1 ± 13.4	81.7 ± 9.7	0.008
Median (range)	70.2 (39.1-93.5)	83.0 (65.2-100)	
Peds-QL – Physical	75.7 ± 17.4	85.8 ± 13.1	0.055
Median (range)	78.1 (31.3-100)	90.6 (50-100)	
Peds-QL – Psychological	61.6 ± 19.3	72.5 ± 16.5	0.027
Median (range)	55.0 (20-90)	72.5 (40-100)	
Peds-QL – Social	83.3 ± 16.3	90.0 ± 10.8	0.250
Median (range)	90.0 (45-100)	95.0 (60-100)	
Peds-QL – School	66.6 ± 16.3	75.9 ± 14.0	0.026
Median (range)	70.0 (30-100)	77.5 (50-100)	
Peds-QL – Psychosocial	68.3 ± 13.5	79.4 ± 10.3	0.001
Median (range)	69.3 (43.3-90)	80.8 (56.6-100)	

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) and median (minimum and maximum values).

Table 4: Univariate analyses including gender, previous psychiatric treatment and depression in children and adolescents with chronic kidney disease (CKD).

	Variable	Extract	CKD Patients			p
			N	Median \pm SD	Standard Error	
PedsQL	Sex	Female	10	92 \pm 13.8	4.4	0.027
Social		Male	18	80 \pm 16.1	3.8	
PedsQL	Previous treatment	No	18	77.2 \pm 11.0	2.6	0.026
Global		Yes	10	65.7 \pm 14.6	4.6	
PedsQL	Previous treatment	No	18	72.5 \pm 11.4	2.7	0.008
School		Yes	10	56.0 \pm 19.0	6.0	
PedsQL	Previous treatment	No	18	88.9 \pm 14.9	3.5	0.018
Social		Yes	10	76.0 \pm 15.6	4.9	
PedsQL	Previous treatment	No	18	73.5 \pm 12.5	3.0	0.005
Psychosocial		Yes	10	58.7 \pm 9.7	3.2	
Resilience	Depression	No	24	124.8 \pm 20.5	4.2	0.015
		Yes	4	86.5 \pm 26.9	13.4	

Variables are expressed as mean \pm standard deviation (SD) and standard error.

Table 5: Psychiatric symptoms in chronic kidney disease (CKD) patients and controls

	CKD patients	Controls	p
SCARED Global	28.0 ± 14.3	22.8 ± 7.7	0.094
Median (range)	25 (4-58)	22 (9-35)	
SCARED Panic	5.7 ± 5.1	4.0 ± 3.8	0.351
Median (range)	4.0 (0-18)	3.0 (0-20)	
SCARED General anxiety	8.2 ± 4.0	7.6 ± 2.8	0.616
Median (range)	9.0 (1-16)	8.0 (2-13)	
SCARED Separation anxiety	6.5 ± 3.3	4.5 ± 1.9	0.018
Median (range)	7.0 (1-15)	5.0 (0-7)	
SCARED Social anxiety	5.9 ± 3.4	5.6 ± 2.8	0.195
Median (range)	5.0 (0-13)	6.0 (1-12)	
SCARED School anxiety	1.6 ± 1.3	1.5 ± 1.6	0.394
Median (range)	1.5 (0-5)	1.0 (0-8)	
CDI	9.8 ± 6.8	6.9 ± 3.2	0.092
Median (range)	8.0 (0-31)	7.0 (2-13)	
Significant anxiety symptoms (above cut-off score for SCARED) ¹	16 (57.1%)	14 (50%)	0.592
Significant depressive symptoms (above cut-off score for CDI) ²	4 (14.3%)	0	0.04

Continuous variables are expressed as mean ± standard deviation (SD) and median (minimum and maximum values). Categorical variables are shown as number of cases and percentage. ¹Cut-off point determined for the Brazilian population (33). ²Cut-off point determined for the Brazilian population (31)