




## Função Cognitiva de Pacientes com Insuficiência Renal Crônica em Hemodiálise: Uma Revisão Sistemática

Juliedy Waldow Kupske<sup>1,\*</sup> , Moane Marchesan Krug<sup>2</sup> , & Rodrigo de Rosso Krug<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

<sup>2</sup>Universidade Regional do Noroeste do Rio Grande do Sul, Ijuí, RS, Brasil

<sup>3</sup>Universidade de Cruz Alta, Cruz Alta, RS, Brasil

**RESUMO** – O objetivo foi revisar sistematicamente a relação da Insuficiência Renal Crônica e da Hemodiálise com a função cognitiva. Esta pesquisa de revisão sistemática seguiu os parâmetros propostos pelo PRISMA. A busca dos artigos foi realizada na base de dados *PubMed*. Foram encontrados 113 artigos, sendo que destes 31 foram selecionados para análise. Analisando a amostra dos estudos verificou-se que 19,3% dos estudos tiveram grupo controle, que o instrumento mais utilizado foi Mini Exame do Estado Mental (41,9%) e que pacientes com idade mais avançada e os pacientes com mais tempo de tratamento hemodialítico tinham piores escores cognitivos. Conclui-se que a HD pode reduzir a função cognitiva de pessoas com IRC.

**PALAVRAS-CHAVE:** Diálise Renal, Falência Renal Crônica, Cognição, Revisão Sistemática

## Cognitive Function of Patients with Chronic Renal Insufficiency in Hemodialysis: A Systematic Review

**ABSTRACT** – The objective was to systematically review the relation between Chronic Kidney Failure and Hemodialysis with cognitive function. This systematic review followed the parameters proposed by PRISMA. The search for articles was carried out in the *PubMed* database. A total of 113 articles were found, of which 31 were selected for analysis. Analyzing the sample of the studies, it was found that 19,3% of them had a control group, that the most used instrument was Mini Mental State Examination (41,9%) and that patients with older age and patients with longer hemodialysis treatment had worse cognitive scores. It is concluded that HD can reduce the cognitive function of people with CKF.

**KEYWORDS:** Renal Dialysis, Kidney Failure Chronic, Cognition, Systematic Review

A Insuficiência Renal Crônica (IRC) está se tornando cada vez mais comum na população, acometendo 3,6 milhões de pessoas em todo o mundo (Marinho et al., 2017). A mesma é considerada um problema de saúde pública, devido à morbimortalidade, ao custo elevado com o tratamento, ao impacto social que ocasiona no paciente (Karatas et al., 2018), às complicações multissistêmicas (Wuttke et al., 2019) e às altas taxas de hospitalização (Alcalde & Kirsztajn, 2018).

A IRC se destaca devido sua alta taxa de incidência e prevalência que chegam a 194 e 610 pacientes por milhão de habitantes (PMP), respectivamente (Thomé et al., 2019). Estes números tendem a aumentar consideravelmente devido

ao envelhecimento populacional e seu perfil de morbidade, que agrava o quadro epidemiológico da patologia (Miranda et al., 2016), e pelo fato de seus principais fatores de risco como a diabetes mellitus, a hipertensão arterial sistêmica, as glomerulonefrites, a síndrome metabólica e as doenças urológicas também estarem com altas taxas de aumento (Li & Ma, 2017).

Nas últimas duas décadas, os avanços no tratamento da IRC ajudaram a aumentar a sobrevivência das pessoas que tem esta morbidade (Msaad et al., 2019). Dentre os tipos de tratamento, a HD representa a principal alternativa. Atualmente cerca de 2 milhões de pessoas no mundo estão

\* E-mail: [juliedykupske@hotmail.com](mailto:juliedykupske@hotmail.com)

■ Submetido: 27/05/2020; Aceito: 25/01/2022.

em hemodiálise, sendo que este número, no Brasil, chega a 126.583 mil pessoas, de acordo com o inquérito anual realizado pela Sociedade Brasileira de Nefrologia (SBN) (Thomé et al., 2019).

Pacientes com IRC em HD enfrentam mudanças significativas no estilo de vida que afetam seriamente os aspectos biopsicossociais da saúde (Johnston, 2016; Ren et al., 2019). Diversos estudos apontam que pacientes em HD apresentam uma piora nas suas condições de saúde, perda de massa muscular, fragilidade (Kamijo et al., 2018), depressão (Khan et al., 2019) má qualidade do sono saúde (Ren et al., 2019), desnutrição (Bousquet-Santos et al., 2019) e a piora da função cognitiva (Erken et al., 2019).

O comprometimento cognitivo é muito comum na IRC (Van Sandwijk et al., 2016) e a HD parece causar um impacto negativo ainda maior na função cognitiva dos pacientes, devido ao estresse circulatório e a hipoperfusão cerebral ocasionada pelo tratamento (Wolfram, 2018).

A função cognitiva pode afetar o tratamento dialítico em diversos aspectos, prejudicar a capacidade de tomada de decisão e o envolvimento terapêutico, reduzir a capacidade de autocuidado, ocasionar baixa adesão à terapia e restrições de estilo de vida associadas (Wilson et al., 2018).

Como consequência deste comprometimento cognitivo observa-se menor percepção de qualidade de vida, maior risco de hospitalização e mortalidade nesses pacientes (Wilson et al., 2018). Dessa forma, a monitoração periódica deve fazer parte do acompanhamento de pacientes em HD, sendo fundamental para identificar e prevenir os efeitos deletérios causados pela doença (Bousquet-Santos et al., 2019).

No ano de 2010, com o intuito de verificar/identificar o panorama da IRC no Brasil, a SBN começou a realizar o Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica, que visa coletar dados individuais dos pacientes em diálise de todo Brasil. Contudo, os resultados se limitam a dados de prevalência, incidência e descrevem as características das instituições de saúde dos pacientes em diálise crônica no Brasil (Thomé et al., 2019) e não avalia a função cognitiva destas pessoas, o que deixa uma lacuna na avaliação desta população específica.

Pesquisas internacionais longitudinais avaliaram a cognição desta população (Foster et al., 2016; Mcadams-Demarco et al., 2015) e evidenciaram uma piora na cognição a medida que diminui a Taxa de Filtração Glomerular (TFG) dos pacientes. Sendo assim, o objetivo deste estudo foi revisar sistematicamente a relação da IRC e da HD com a função cognitiva.

## MÉTODO

Esta pesquisa de revisão sistemática seguiu os parâmetros propostos pelo PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Liberati et al., 2009), que consiste em uma lista de verificação de 27 itens e um diagrama de fluxo em quatro fases considerados essenciais para relatórios transparentes de uma revisão sistemática, tendo em vista que este tipo de estudo são ferramentas úteis para o entendimento de evidências.

A busca dos artigos foi realizada na base de dados *PubMed*, utilizando os seguintes critérios de inclusão: a) estudos que foram realizados com seres humanos; b) estudos publicados de janeiro de 2015 até março de 2020 e c) estudos com pacientes submetidos à terapia dialítica e; d) estudos internacionais. Optou-se pelos estudos

internacionais uma vez que no Brasil, este tema ainda é pouco explorado. Como estratégia de busca utilizou-se os descritores “*Renal Dialysis*” and “*Renal Insufficiency, Chronic*” and “*Cognition*”. As buscas foram feitas durante os dias 15 a 22 de março de 2020.

Foram encontrados 113 artigos, sendo que 40 foram excluídos por não contemplarem a temática do estudo, 25 por serem de revisão, comentários ou relatos de caso e 17 por utilizarem outros tipos de tratamento. Sendo assim, encontraram-se 31 artigos selecionados para leitura na íntegra, conforme figura abaixo (Figura 1). Os artigos selecionados foram avaliados por instrumento utilizado e principais resultados encontrados levando em consideração a relação da IRC e da HD com a função cognitiva.

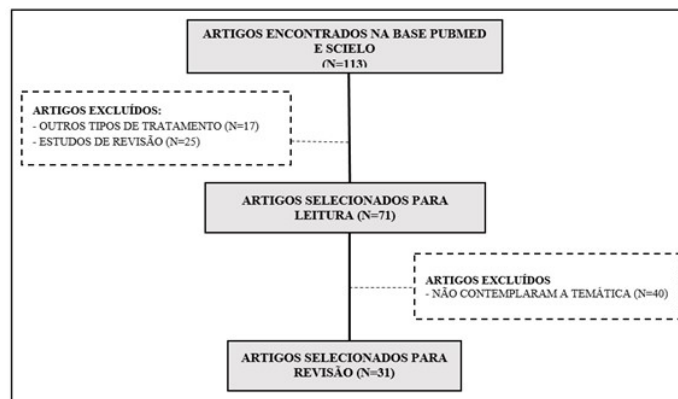


Figura 1. Estratégia de busca utilizada para a seleção dos artigos da revisão sistemática.

## RESULTADOS

Estão descritos no Tabela 1 os resultados da busca realizada na base de dados PubMed, na qual foram selecionados 31 (trinta e um) artigos.

Analisando a amostra dos estudos verificou-se que 19,3% (n=6) dos estudos tiveram grupo controle, sendo três deles (9,6%) com amostras pareadas entre os grupos (Erken et al., 2019; Malik et al., 2017; Shaker et al., 2018). Somente um estudo (Stringuetta et al., 2018) teve amostra randomizada (3,2%). O instrumento mais utilizado foi Mini Exame do Estado Mental (41,9%; n=13) (Abdulan et al., 2019; Adame Perez et al., 2018; Anwar et al., 2015; Chiu et al., 2019; Coppolino et al., 2018; Henry et al., 2018; Kitaguchi et al., 2015; Murray et al., 2016; Prelevic et al., 2018; Romijn et al., 2015; Shaker et al., 2018; Stringuetta et al., 2018; Tasmoc et al., 2016).

Um estudo (Prelevic et al., 2018) analisado nesta pesquisa mostrou que o fator de crescimento 1 de insulina (IGF-1) pode ser considerado um biomarcador do funcionamento cognitivo.

Além disso, os principais resultados que os estudos encontraram foram que pacientes em HD tem acelerado envelhecimento cerebral (Chiu et al., 2019), maiores prevalência de problemas cardiovasculares (Wei et al., 2019), e declínio transitório do fluxo sanguíneo cerebral (Findlay et al.,

2018; Stringuetta et al., 2018), fatores estes que influenciam no declínio cognitivo. Também encontrou-se que a anemia (Shaker et al., 2018) e a fragilidade (Chao et al., 2017; Mcadams-Demarco et al., 2015), problemas frequente em pacientes em HD, influenciam na perda cognitiva.

Já no início do tratamento, a função executiva (Kurella Tamura et al., 2017) e a isquemia cerebral (Malik et al., 2017) de acordo com esta revisão, são maiores e assim influenciam na perda cognitiva desta população em HD.

Outra influência negativa da HD na função cognitiva de acordo com os estudos analisados é que os pacientes com idade mais avançada e os pacientes com mais tempo de tratamento hemodialítico tem piores escores cognitivos (Gesualdo et al., 2017).

Ao comparar a HD com outras formas de tratamento, evidenciou-se que pacientes em HD tem maior comprometimento cognitivo, tanto em relação a pacientes pré-dialíticos (Erken et al., 2019) quanto ao ser comparado ao transplante renal (Anwar et al., 2015) e a diálise peritoneal (Neumann et al., 2018). Isto se deve a maior gravidade da doença em pacientes em HD que influencia neste perda (Coppolino et al., 2018) levando em consideração o ponto de corte de TFG  $<30$  mL / min / 1,73 m onde a piora da função cognitiva se acentua significativamente (Murray et al., 2016).

Tabela 1

Síntese dos resultados dos estudos selecionados para avaliação.

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Instrumento de Avaliação	Resultados
(Wilkinson et al., 2019)	Investigar a estabilidade postural em um grupo de pacientes com DRC que não necessitam de TRS.	n=30	Montreal Cognitive Assessment-Basic (MoCA)	A estabilidade postural está associada a pior funcionamento físico e cognitivo.
(Wei et al., 2019)	Determinar a relação entre o klotho sérico e a doença cerebrovascular em pacientes em hemodiálise.	n=88	Bateria neuropsicológica	O nível sérico de klotho é um potencial preditor de doença cerebrovascular.
(Chiu et al., 2019)	Investigar se a função cognitiva geral e as alterações cerebrais são compatíveis com um fenótipo de envelhecimento acelerado e podem informar possíveis mecanismos fisiopatológicos subjacentes.	GE=56 GC=60	(MEEM)	Pacientes em HD apresentam um fenótipo acelerado de envelhecimento cerebral, mesmo após levar em consideração os efeitos da idade, diabetes e depressão.
(Erken et al., 2019)	Avaliar pacientes em HD relativamente jovens com menos comorbidades e identificar pistas para a detecção precoce de comprometimento cognitivo com a ajuda de pontuações de subescala cognitiva.	GE=103 GC=37	(MoCA)	O comprometimento cognitivo era mais comum em pacientes em HD em comparação com pacientes com DRC pré-dialítico.
(Shaker et al., 2019)	Avaliar o efeito da correção da anemia no fluxo sanguíneo cerebral em relação às funções cognitivas.	GE=120 GC= 60	(MEEM)	Com a melhora da anemia, as funções cognitivas melhoraram.
(Findlay et al., 2018)	Explorar se a HD está associada a alterações no fluxo sanguíneo cerebral e determinar se essas alterações estão relacionadas à disfunção cognitiva intradialítica.	n=97	Bateria neuropsicológica	Pacientes em HD experimentam declínio transitório do fluxo sanguíneo cerebral, correlacionando-se com a disfunção cognitiva.
(Abdulan et al., 2019)	Descrever a prevalência de desnutrição e comprometimento cognitivo.	n=81	(MEEM)	O estudo confirma a importante correlação entre desnutrição e comprometimento cognitivo.

Tabela 1  
Cont.

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Instrumento de Avaliação	Resultados
(Otope et al., 2019)	Avaliar a prevalência de Comprometimento Cognitivo Leve e a relação com a função física em idosos com DRC pré- diálise.	n=120	(MoCA)	A associação entre MCI e velocidade reduzida da marcha suporta a possível interação entre as funções físicas e cognitivas e a necessidade de triagem precoce.
(Adame Perez et al., 2018)	Comparar as diferenças de composição corporal, qualidade de vida, saúde mental e status cognitivo e de vitamina D com a utilização de serviços de saúde por adultos frágeis e não frágeis com diabetes mellitus e com DRC.	n = 41	(MEEM)	Todos os participantes apresentaram escores no MEEM indicativos de normalidade.
(Stringuetta et al., 2018)	Avaliar os efeitos do treinamento aeróbico intradiálítico (TAI) no fluxo sanguíneo cerebral e no comprometimento cognitivo em HD.	GC=15 GE=15 controlado e randomizado	(MEEM)	O TAI melhora o comprometimento cognitivo e o fluxo sanguíneo cerebral.
(Coppolino et al., 2018)	Avaliar o comprometimento funcional, a saúde geral e cognitivo e a possível relação entre esses tipos de disfunção e a gravidade do comprometimento renal.	n=271	(MEEM)	A gravidade da disfunção renal está correlacionada com a do comprometimento cognitivo.
(Polinder-bos et al., 2018)	Avaliar o efeito agudo de HD convencional no fluxo sanguíneo cerebral (CBF).	n=12	Bateria de avaliação neuropsicológica	Não foi encontrada correlação entre a função cognitiva e marcadores estruturais das lesões cerebrais.
(Henry et al., 2018)	Examinar a relação entre a duração do intervalo interdialítico e os relatos de disfunção cognitiva.	n=26	(MEEM)	O comprometimento cognitivo parece piorar logo após o tratamento da HD e melhorar durante o intervalo intradiálítico.
(Prelevic et al., 2018)	Analisar fatores de risco para declínio da função cognitiva nesses pacientes.	n=93	(MEEM)	O IGF 1 pode ser considerado um biomarcador do funcionamento cognitivo.
(Neumann et al., 2018)	Comparar, em um ano, a função cognitiva de pacientes peritoneais a pacientes em HD.	n=271	Trail Making Test-B e d2-Revision-Test	A diálise peritoneal está associada a melhor função cognitiva durante um ano comparando com a HD.
(Gesualdo et al., 2017)	Avaliar a capacidade cognitiva de pacientes com DRC em HD e sua relação com características sociodemográficas e clínicas.	n=99	Addenbrooke's Cognitive Examination	Indivíduos mais velhos e com maior tempo de HD apresentavam maior comprometimento cognitivo.
(Chao et al., 2017)	Examinar as diferenças nas atividades corticais de pacientes com DRC, com base em seus níveis de fragilidade, e explorar as implicações clínicas.	n=36	Dados eletroencefalográficos	A fragilidade pode ter influências neurofisiológicas mais sutis além da disfunção cognitiva.
(Neumann et al., 2017)	Avaliar a confiabilidade da literatura sobre TC padrão na população de pacientes com DRC.	n = 767	Trail Making Test-B e o teste alemão d2-Revision Test	Os resultados sobre o funcionamento cognitivo podem ser tendenciosas. O teste cognitivo não visual e não verbal pode ser um recurso valioso.
(Kurella Tamura et al., 2017)	Avaliar a trajetória da função cognitiva em uma coorte contemporânea de adultos com DRC avançada antes e após o início da diálise.	n=212	Bateria de testes como escores z.	O início da diálise foi associado à perda da função executiva, sem alteração em outros aspectos da cognição.
(Malik et al., 2017)	Descrever os valores de oxigenação do cérebro e das mãos em pacientes com IRC e suas alterações durante a HD.	GE=27 GC=17	Saturação regional de oxigênio	A isquemia tecidual piora após o início da HD. Essa observação pode contribuir para o entendimento da etiologia do déficit cognitivo.
(Foster et al., 2016)	Avaliar o Comprometimento cognitivo na doença renal crônica avançada.	n=385	(MoCA)	A taxa de comprometimento é alta e global, afetando todos os aspectos da cognição e provavelmente é de natureza vascular.
(Kurella Tamura et al., 2016)	Identificar e validar metabólitos urêmicos associados ao comprometimento cognitivo usando duas coortes de pacientes em diálise de manutenção.	n=180	Trail Making Test Part B e o Digit Symbol Substitution.	Quatro metabólitos relacionados ao metabolismo da fenilalanina, benzoato e glutamato podem ser usados como marcadores.

Tabela 1  
Cont.

Autor/ Ano	Objetivo	Amostra	Instrumento de Avaliação	Resultados
(Tasmoc et al., 2016)	Avaliar a relação entre rigidez arterial e comprometimento cognitivo em uma coorte de pacientes em HD.	n=72	(MEEM)	O comprometimento cognitivo foi associado a velocidade da onda de pulso. Mais evidências são necessárias para apoiar a rigidez arterial como preditor em longo prazo do declínio cognitivo.
(Dixon et al., 2016)	Acompanhamento longitudinal do efeito no desempenho cognitivo da mudança da modalidade de tratamento dialítico da hemodiálise convencional para hemodiálise noturna.	n=77	Testes neuropsicológicos	O desempenho cognitivo permaneceu estável, com exceção de uma melhora na velocidade de processamento psicomotor e um declínio na fluência verbal.
(Murray et al., 2016)	Identificar mecanismos que contribuem para o aumento do risco de comprometimento cognitivo em pacientes com DRC.	n=554	(MEEM)	A função cognitiva foi significativamente pior em participantes com TFG <sub>e</sub> <30 mL / min / 1,73 m
(McAdams-Demarco et al., 2015)	Verificar se fragilidade também pode estar associada à função cognitiva deficiente em adultos de todas as idades em HD.	n=324	Trail Making Testing A e B	Em pacientes adultos com HD, a fragilidade está associada a pior função cognitiva.
(Anwar et al., 2015)	Comparar o impacto da hemodiálise e transplante renal nas funções cognitivas em pacientes com IRC.	n=100	(MEEM)	O transplante renal é superior à HD em termos de melhoria do desempenho cognitivo.
(Kitaguchi et al., 2016)	Avaliar os níveis plasmáticos de Aβ e a função cognitiva longitudinalmente.	n=30	(MEEM)	A HD remove Aβ do sangue, pode alterar o influxo de Aβ e ajudar a manter a função cognitiva.
(Chen et al., 2015)	Investigar o efeito da hemodiálise (HD) na disfunção cognitiva em pacientes com IRC.	G1=58 em HD G2=26 com IRC sem HD G3=32 saudáveis.	Bateria de exames neuropsicológicos	A HD pode ter um efeito adverso sobre a função cognitiva em pacientes.
(Schneider et al., 2015)	Avaliar a função cognitiva usando uma bateria de teste generalizada e evitar efeitos excludentes de variações circadianas.	n=28	Bateria de exames neuropsicológicos	Melhorias nas funções de memória, funções executivas e habilidades psicomotoras após uma única sessão.
(Romijn et al., 2015)	Investigar a relação entre função renal e cognição em pacientes de uma clínica de memória.	n=581	(MEEM)	Associação entre DRC leve e função cognitiva comprometida.

## DISCUSSÃO

Nessa revisão sistemática, verificou-se que um baixo percentual dos estudos desta revisão tiveram grupo controle. Não ter o grupo de comparação enfraquece as considerações sobre o estudo tendo em vista que estudos experimentais são mais fortes em suas evidências, quando comparados grupo experimental e grupo controle (Thiese, 2014). Além disso, somente um estudo foi randomizado o que demonstra a dificuldade de se realizar estudos com este tipo de amostragem em clínicas renais.

O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) elaborado por Folstein et al. (1975) foi o instrumento mais utilizado, o que também foi evidenciado na revisão sistemática e metanálise realizada Vanderlinden et al. (2018) que buscou identificar os testes neurocognitivos utilizados em pacientes com DRC. O MEEM é capaz de detectar diferenças significativas, quando comparado a indivíduos saudáveis, sendo assim, um instrumento seguro para a triagem de demência, indicando

possíveis déficits no funcionamento global, atenção e velocidade de processamento nesta população (Vanderlinden et al., 2018).

Destaca-se que o IGF 1 foi encontrado nesta revisão como um biomarcador do funcionamento cognitivo, pois níveis séricos reduzidos de IGF-1 diminuem a depuração da Proteína beta amiloide no cérebro, potencializam a inflamação (Nilsson et al., 2015) e estão associado ao alto risco cardiovascular (Beberashvili et al., 2013). Dessa forma, baixos níveis de IGF-1 sérico é um fator de risco para o comprometimento cognitivo.

De acordo com os estudos analisados os pacientes com idade mais avançada apresentam maior comprometimento cognitivo. O estudo realizado por Viana et al. (2019) avaliou a cognição de idosos (60 anos e mais) e muito idosos (80 anos e mais) em HD e verificou que a prevalência de qualquer déficit foi maior entre os muito idosos (72% e 94%,  $p = 0,007$ ).



Uma alta taxa de comprometimento cognitivo está associado a idade avançada (Foster et al., 2016). Em pacientes jovens e de meia idade com DRC, a prevalência de comprometimento cognitivo varia de 10% a 30%, subindo para 30% a 55% em pacientes com mais de 75 anos (Kurella Tamura et al., 2010).

A função cognitiva diminui consideravelmente com o avançar da doença pois ela tem uma maior deterioração ao comparar os estágios da mesma (estágio 1 ao 5) (Brodski et al., 2019). A DRC em estágio inicial proporciona queda na velocidade de processamento, atenção, velocidade de resposta e capacidade de memória de curto prazo. Em estágio moderado, a doença renal, ocasiona déficits no funcionamento executivo, fluência verbal, memória lógica, orientação e concentração. Já no estágio 5, em HD, manifestam-se déficits significativos em todos os domínios cognitivos, juntamente com controle cognitivo, memória imediata e atrasada, comprometimento visuoespacial e comprometimento cognitivo geral (Brodski et al., 2019).

Nesse sentido, destaca-se que a TFG está associada a função cognitiva, pois a prevalência de disfunção cognitiva aumenta linearmente com o declínio da TFG (Berger et al., 2016). A associação independente entre comprometimento cognitivo e progressão da DRC foi avaliada pelo MEEM durante uma mediana de 6,1 anos de acompanhamento e os resultados demonstraram que a TFG abaixo de 30 mL/min/1,73m<sup>2</sup> associou-se com aumento de 47% no declínio cognitivo, independentemente da doença e dos fatores de risco (Kurella Tamura et al., 2016).

Com relação aos estudos que avaliaram o comprometimento cognitivo nos diferentes tratamentos utilizados na IRC, o principal achado desta revisão é a alta prevalência de comprometimento cognitivo nos pacientes em HD. Ao comparar a HD com outras formas de tratamento, evidenciou-se que pacientes em HD tem maior comprometimento cognitivo (O'Lone et al., 2016), fato que pode ser explicado pela maior gravidade da doença nestes pacientes.

Os dados pontuais de prevalência sugerem que os pacientes em diálise manifestam taxas de problemas

cognitivos de 3 a 5 vezes maiores que a população em geral, sendo a função executiva o domínio cognitivo mais comumente afetado (Wilson et al., 2018). Este tipo de terapia renal substitutiva, embora benéfica em termos de eliminação de toxinas urêmicas, também contribui para o declínio cognitivo, causando rápidas mudanças de fluidos e osmóticos (Van Sandwijk et al., 2016).

A HD acarreta muitos problemas no organismo humano, dentre eles o envelhecimento cerebral (Tsuruya & Yoshida, 2018), problemas cardiovasculares (Oh et al., 2018; Foster et al., 2016), o que ocasiona um declínio transitório do fluxo sanguíneo cerebral (Jiang et al., 2016), anemia (Drew et al., 2019) e fragilidade (Kallenberg et al., 2016), fatores estes que podem influenciar no declínio cognitivo. Estes e outros problemas oriundos da HD aceleram mecanismos fisiopatológicos que promovem o comprometimento neurológico e podem causar alterações degenerativas crônicas nos rins e consequentemente no cérebro (Chen et al., 2015), o que evidencia a relação entre problemas renais e cognitivos.

Alguns estudos fornecem evidências de que não são apenas fatores específicos da IRC responsáveis pelo declínio cognitivo, mas incluem o próprio processo de HD. Uma área de foco é o potencial de dano isquêmico e a hipoperfusão cerebral intradialítica, devido a variações no fluxo sanguíneo que podem ocorrer durante a HD e a indução a um declínio agudo no fluxo sanguíneo cerebral (Wolfgram, 2018). Além destes aspectos, colaboram para o declínio da função cognitiva o uso de anti-histamínicos, opióides, alumínio e a hipotensão intradialítica (Schneider et al., 2015).

Uma lacuna encontrada na avaliação destas pesquisas é em relação a falta de ensaios clínicos randomizados para evidenciar maior relação de causa e efeito tendo em vista que somente seis estudos tiveram grupos controles de comparação e um teve amostra randomizada. Outro ponto importante que pode ser pesquisado futuramente é a proposição de uma classificação específica para pacientes renais em HD em relação a função cognitiva avaliada pelo Mini Exame de Estado Mental, tendo em vista que este instrumento é específico para pessoas idosas.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conclui-se neste estudo que existe relação entre a IRC e a HD com o declínio cognitivo, enfatizando que este tipo de tratamento, com o passar do tempo, reduz cada vez mais a função cognitiva. Neste sentido, programas de intervenção

focados na reabilitação cognitiva de pacientes em HD devem ser estimulados, tanto de forma intradiálítica como em períodos contrários ao tratamento.

## REFERÊNCIAS

- \*Abdulan, I. M., Onofriescu, M., Stefaniu, R., Mastaleru, A., Mocanu, V., Alexa, I. D & Covic, A. (2019). The predictive value of malnutrition for functional and cognitive status in elderly hemodialysis patients. *International Urology and Nephrology*. 51(1): 155-162. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-018-2000-0>.
- \*Adame Perez, P. S. I., Senior, Peter A., Field, C.J., Jindal, K., & Mager, D.R. (2018) Frailty, Health-Related Quality of Life, Cognition, Depression, Vitamin D and Health-Care Utilization

- in an Ambulatory Adult Population With Type 1 or Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease: A Cross-Sectional Analysis. *Canadian Journal of Diabetes*, 43(2):90-97. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2018.06.001>.
- Alcalde, P. R., & Kirsztajn, G. M. (2018). Gastos do Sistema Único de Saúde brasileiro com doença renal crônica. *Jornal Brasileiro de Nefrologia*, 40(2):122-129. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-3918>.
- \*Anwar, W., Ezzat, H., & Mohab, A. (2015). Comparative study of impact of hemodialysis and renal transplantation on cognitive functions in ESRD patients. *Nephrology*, 35(6):567-571. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.07.004>.
- Beberashvili, I., Sinuani I., Azar, U., Kadoshi, H., Shapiro, L., Feldman, G., Sandbank, J., & Averbukh, Z. (2013). Decreased IGF-1 levels potentiate association of inflammation with all-cause and cardiovascular mortality in prevalent hemodialysis patients. *Growth Hormone IGF Research*, 23(6):209-214. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ghir.2013.07.005>.
- Berger, I., Wu, S., Masson, P., Kelly, P.J., Duthie, F.A., Whiteley, W., Parker, D., Gillespie, D., Webster, A. C. (2016). Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Medicine*, 14(206)1-10. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-016-0745-9>
- Bousquet-Santos, K., Costa, L. G., & Andrade, J. M. L. (2019). Nutritional status of individuals with chronic renal failure in hemodialysis in the Unified Health System. *Ciência e Saúde Coletiva*, 24(3):1189-1199. <http://dx.doi.org/10.1590/1413-81232018243.11192017>.
- Brodski, S. A., Rossell, S.L., Castle, D. J., & Tan, E. J. (2019). Systematic Review of Cognitive Impairments Associated With Kidney Failure in Adults Before Natural Age-Related Changes. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 25(1):101-114. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000917>
- \*Chao, C. T., Lai, H. J., Tsai, H. B., Yang, S.Y., & Huang, J.W. (2017). Frail phenotype is associated with distinct quantitative electroencephalographic findings among end-stage renal disease patients: an observational study. *BMC Geriatrics*, 17(1):277. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-017-0673-3>.
- \*Chen, H. J., Qi, R., Kong, X., Wen, J., Liang, X., Zhang, Z., Li, X., Lu, G. M., & Zhang, L.J. (2015). The impact of hemodialysis on cognitive dysfunction in patients with end-stage renal disease: a resting-state functional MRI study. *Metabolic Brain Disease*, 30(5):1247-1256. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-015-9702-0>.
- Chen, J. H., Zhang, L. J., & Lu, G. M. (2015). Multimodality MRI Findings in Patients with End-Stage Renal Disease. *BioMed Research International*, 2015:1-12. <https://doi.org/10.1155/2015/697402>
- \*Chiu, Y-L., Tsai, H-H., Lai, Y-J., Tseng H-Y., Wu, Y-W., Peng, Y-S., Chiu, C-H., & Chuang, Y-F. (2019). Cognitive impairment in patients with end-stage renal disease: Accelerated brain aging? *Journal of the Formosan Medical Association*, 118(5):867-875. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jfma.2019.01.011>.
- \*Coppolino, G., Bolignano, D., Gareri, P., Ruberto, C., Andreucci, M., Ruotolo, G., Rocca, M., & Castagna, A. (2018). Kidney function and cognitive decline in frail elderly: two faces of the same coin? *International Urology and Nephrology*, 50(8): 1505-1510. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-018-1900-3>.
- \*Dixon, B. S., VanBuren, J. M., Rodrigue, J. R., Lockridge R. S., Lindsay, R., Chan, C., Rocco, M. V., Oleson, J. J., Beglinger, L., Duff, K., Paulsen, J. S., Stolkes, J. B., & Stokes, J. B. (2016). Cognitive changes associated with switching to frequent nocturnal hemodialysis or renal transplantation. *BMC Nephrology*, 17(1):12. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-016-0223-9>.
- Drew, D. A., Weiner, D.E., & Sarnak, M. J. (2019). Cognitive Impairment in CKD: Pathophysiology, management, and prevention. *American Journal of Kidney Diseases*, 74(6):782-790. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.017>.
- \*Erken, E., Altunoren, O., Senel, M. E., Tuncel, D., Yilmaz T., Ganidagli, S. E., Demircioglu, D., & Gungor, O. (2019). Impaired cognition in hemodialysis patients: The Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and important clues for testing. *Clinical Nephrology*, 91(5):275-283. <http://dx.doi.org/10.5414/CN109506>.
- \*Findlay, M. D., Dawson, J., Dickie, D. A., Forbes, K. P., McGlynn, D., Quinn, T., & Mark, P. B. (2018). Investigating the Relationship between Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Hemodialysis Patients. *Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation*, 29(6):1333-1341. doi: 10.1681/ASN.2018050462.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., McHugh, P. R. (1975). Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3):189-198. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956\(75\)90026-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3956(75)90026-6).
- \*Foster, R., Walker, S., Brar, R., Hiebert, B., Komenda, P., Rigatto, C., Storsley, L., Prasada, B., Bohm, C., & Tangri, N. (2016). Cognitive Impairment in Advanced Chronic Kidney Disease: The Canadian Frailty Observation and Interventions Trial. *American Journal of Nephrology*, 44(6):473-480. <https://doi.org/10.1159/000450837>.
- \*Gesualdo, G. D., Duarte, J. G., Zazzetta, M. S., Kusumota, L., Say, K. G., Pavarini, S. C. I., & Orlandi, F.S. (2017). Cognitive impairment of patients with chronic renal disease on hemodialysis and its relationship with sociodemographic and clinical characteristics. *Dementia e Neuropsychologia*, 11(3):221-226. <http://dx.doi.org/10.1590/1980-57642016dn11-030003>.
- \*Henry, S. L., Jamner, L.D., Choi, S. E., & Pahl, M.V. (2018). The effect of the interdialytic interval on cognitive function in patients on haemodialysis. *Journal of Renal Care*, 44(1):44-51. <http://dx.doi.org/10.1111/jorc.12231>.
- Jiang, X. L., Wen, J. Q., Zhang, L.J., Zheng, G., Li, X., Zhang Z., Liu, Y., Zheng, L. J., Wu, L., Chen, H. J., Kong, X., Luo, S., Lu, G. M., Ji, X. M., & Zhang, Z. J. (2016). Cerebral blood flow changes in hemodialysis and peritoneal dialysis patients: an arterial-spin labeling MR imaging. *Metabolic Brain Disease*, 31(4):929-36. <http://dx.doi.org/10.1007/s11011-016-9829-7>
- Johnston, S. (2016). Symptom management in patients with stage 5 CKD opting for conservative management. *Healthcare*, 4(4):72. <http://dx.doi.org/10.3390/healthcare4040072>.
- Kallenberg, M. H., Kleinveld, H. A., Dekker, F. W., Van Munster, B. C., Rabelink, T. J., Van Buren, M., & Mooijaart, S. P. (2016). Functional and Cognitive Impairment, Frailty, and Adverse Health Outcomes in Older Patients Reaching ESRD-A Systematic Review. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 11(9):1624-1639. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.13611215>.
- Kamijo, Y., Kanda, E., Ishibashi, Y., & Yoshida, M. (2018). Sarcopenia and Frailty in PD: Impact on mortality, malnutrition, and inflammation. *Peritoneal Dialysis International*, 38(6):447-554. <http://dx.doi.org/10.3747/pdi.2017.00271>.
- Karatas, A., Canakci, E., & Turkmen, E. (2018). Comparison of sleep quality and quality of life indexes with sociodemographic characteristics in patients with chronic kidney disease. *Nigerian Journal of Clinical Practice*, 21(11):1461-1467. [http://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp\\_146\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/njcp.njcp_146_18).
- Khan, A., Khan, A. H., Adnan, A. S., Sulaiman, S. A. S., & Mushtaq, S. (2019). Prevalence and predictors of depression among hemodialysis patients: Prospective follow-up study. *BMC Public Health*, 19(1):531. <http://dx.doi.org/10.1186/s12889-019-6796-z>.
- \*Kitaguchi, N., Hasegawa, M., Ito, S., Kawaguchi, K., Hiki, Y., Nakai, S., Suzuki, N., Shimano, Y., Ishida, O., Kushimoto, H., Kato, M., Koide, S., Kanayama, K., Kato, T., Ito, K,

- Takahashi, H., Mutoh, T., Sugiyama, S., & Yuzawa, Y. (2015). A prospective study on blood A $\beta$  levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: a potential therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Journal of Neural Transmission*, 122(11):1593-1607. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-015-1431-3>.
- Kurella Tamura, M., Larive, B., Unruh, M. L., Stokes, J. B., Nissenson, U., Mehta, R. L., & Chertow, G. M. (2010). Prevalence and correlates of cognitive impairment in hemodialysis patients: the Frequent Hemodialysis Network trials. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 5(1):1429-1438. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01090210>.
- \*Kurella Tamura, M., Yaffe, K., Hsu, C. Y., Yang, J., Sozio, S., Fischer, M., Sozio, S., Fischer, M., Chen, J., Ojo, A., DeLuca, J., Xie, D., Vittinghoff, E., Go, A. S., & Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators (2016). Cognitive Impairment and Progression of CKD. *American Journal of Kidney Disease*, 68:77-83. <https://doi.org/10.1053/ajkd.2016.01.026>
- \*Kurella Tamura, M., Vittinghoff, E., Hsu, C., Tam, C., Seliger, S. L., Sozio, S., Fischer, M., Chen, J., Lustigova, E., Strauss, L., Deo, R., Go, A. S., & Yaffe, K. (2017). Loss of executive function after dialysis initiation in adults with chronic kidney disease. *Kidney International*, 91(4):948-953. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2016.11.015>.
- Li, P. K. T., & Ma, T. K. W. (2017). Global impact of nephropathies. *Nephrology (Carlton)*, 4:9-13. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.13146>.
- Liberati, A., Altman D.G., Tetzlaff, J., Mulrow, C., Gotzsche, P.C., Ioannidis, J.P., Clarke, M., Devereaux, P. J., Kleijnen, J., & Moher, D. (2009). The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLOS Medicine*, 6(7):1-28. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.1000100>.
- \*Malik, J., Kudlicka, J., Lachmanova, J., Valerianova, A., Rocinova, K., Bartkova, M., Tesar, V. (2017). Tissue ischemia worsens during hemodialysis in end-stage renal disease patients. *The Journal of Vascular Access*, 18(1):47-51. <http://dx.doi.org/10.5301/jva.5000630>.
- Marinho, A. W. G. B., Penha, A. P., Silva, M. T., & Galvão, T. F. (2017). Prevalência de doença renal crônica em adultos no Brasil: revisão sistemática da literatura. *Cadernos Saúde Coletiva*, 25(3), 379-388. <https://doi.org/10.1590/1414-462x201700030134>
- \*McAdams-Demarco, M. A., Tan, J., Salter, M. L., Gross, A., Meoni, L. A., Jaar, B. G., Kao, W-H. L., Parekh, R. S., Segev, D. L., & Sozio, S. M. (2015). Frailty and Cognitive Function in Incident Hemodialysis Patients. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 10(12): 2181-2189. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.01960215>.
- Miranda, G. M. D., Mendes, A. C. G., & Silva, A. L. A. (2016). O envelhecimento populacional brasileiro: desafios e consequências sociais atuais e futuras. *Revista Brasileira de Geriatria e Gerontologia*, 19(3):507-519. <https://doi.org/10.1590/1809-98232016019.150140>.
- Msaad, R., Mittman, N., Antignani, A., Burrell, D., Michel, M. A., Collier, J., & Avram, M. M. (2019). Predictors of mortality in hemodialysis patients. *The Pan African Medical Journal*, 28:33-61. <http://dx.doi.org/10.11604/pamj.2019.33.61.18083>.
- \*Murray, A. M., Bell, E. J., Tupper, D. E., Davey, C. S., Pederson, S. L., Amiot, E. M., Miley, K. M., McPherson, L., Heubner, B. M., Gilbertson, D. T., Foley, R. N., Drawz, P. E., Slinin, Y., Rossom, R. C., Lakshminarayan, K., Vemuri, P., Jack, C. R., & Knopman, D. S. (2016). The Brain in Kidney Disease (BRINK) Cohort Study: Design and Baseline Cognitive Function. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(4):593-600. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.11.008>.
- \*Neumann, D., Mau, W., Wienke, A., & Girndt, M. (2018). Peritoneal dialysis is associated with better cognitive function than hemodialysis over a one-year course. *Kidney International*, 93(2):430-438. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2017.07.022>.
- \*Neumann, D., Robinski, M., Mau, W., & Girndt, M. (2017). Cognitive Testing in Patients with CKD: The Problem of Missing Cases. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, 12(3):391-398. <http://dx.doi.org/10.2215/CJN.03670316>.
- Nilsson, E., Carrero, J. J., Heimbürger, O., Hellberg, O., Lindholm, B., & Stenvinkel, P. (2015). A cohort study of insulin-like growth factor 1 and mortality in haemodialysis patients. *Clinical Kidney Journal*, 9(1):148-152. <http://dx.doi.org/10.1093/ckj/sfv118>
- Oh, H., Mo, J., & Seo, W. (2018). Correlates of cognitive impairment in patients with chronic kidney failure on haemodialysis: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Advanced Nursing*, 75: 962- 978. <https://doi.org/10.1111/jan.13907>
- O'Lone, E., Connors, M., Masson, P. Wu, S., Kelly, P. J., Gillespie, D., Parker, D., Whiteley, W., Strippoli, G. F. M., Palmer, S. C., Craig, J. C., & Webster, A. C. (2016). Cognition in people with End-Stage Kidney Disease Treated with Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*, 67(6), 925-935. <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2015.12.028>
- \*Otoabe, Y., Hiraki K., Hotta, C., Nishizawa, H., Izawa, K. P., Taki, Y., Imai, N., Sakurada, T., & Yugo Shibagaki (2019). Mild cognitive impairment in older adults with pre-dialysis patients with chronic kidney disease: Prevalence and association with physical function. *Nephrology*, 24(1):50-55. <https://doi.org/10.1111/nep.13173>.
- \*Polinder-Bos, H. A., García D. V., Kuipers, J., Elting, J. W. J., Aries, M. J. H., Krijnen, W.P., Groen, H., Willemsen, A. T. M., van Laar, P. J., Strijkert, F., Luurtsema, G., Slart, R. H. J. A., Westerhuis, R., Ganservoort, R. T., Gaillard, C. A. J. M., & Franssen, C. F. M. (2018). Hemodialysis Induces an Acute Decline in Cerebral Blood Flow in Elderly Patients. *Journals of the American Society of Nephrology*, 29(4):1317-1325. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2017101088>.
- \*Prelevic, V., Radunovic, D., Antunovic, T., Ratkovic, M., Gligorovic-Bahranovic, N., Gledovic, B., Vujosevic, S., Nedovic-Vukovic, M., & Basic-Jukic, N. (2018). Increased Serum Level of IGF-1 Correlates With Better Cognitive Status in End-Stage Renal Disease Patients Undergoing Hemodialysis. *Therapeutic Apheresis Dialysis*, 22(2):118-123. <http://dx.doi.org/10.1111/1744-9987.12610>.
- Ren, Q., Shi, Q., Ma, T., Wang, J., Li, Q., & Li, X. (2019). Quality of life, symptoms, and sleep quality of elderly with end-stage renal disease receiving conservative management: a systematic review. *Health and Quality of Life Outcomes*, 17(78)1-9. <http://dx.doi.org/10.1186/s12955-019-1146-5>.
- \*Romijn, M. D., Van Marum, R. J., Emmelot-Vonk, M. H., Verhaar, H. J., & Koek, H. L. (2015). Mild chronic kidney disease is associated with cognitive function in patients presenting at a memory clinic. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 30(7):758-65. <http://dx.doi.org/10.1002/gps.4226>.
- \*Schneider, S. M. Kielstein, J. T., Braverman, J., Novak, M. (2015). Cognitive Function in Patients With Chronic Kidney Disease: Challenges in Neuropsychological Assessments. *Seminars in nephrology*, 35(4):304-310. <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2015.06.002>
- Schneider, S. M., Malecki, A. K., Müller, K., Schönfeld, R., Girndt, M., Mohr, P., Hiss, M., Kielstein, H., Jäger, K., & Kielstein, J. T. (2015). Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 30(9):1551-1559. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfv213>.



- \*Shaker, A. M., Mohamed, O.M., Mohamed, M.F., & Ei-Khashaba, S.O. (2018). Impact of correction of anemia in end-stage renal disease patients on cerebral circulation and cognitive functions. *Saudi Journal of Kidney Disease and Transplantation*, 29(6):1333-1341. <https://doi.org/10.4103/1319-2442.248306>.
- \*Stringuetta Belik, F., Oliveira e Silva, V. R., Braga, G. P., Bazan, R., Perez Vogt, B., Costa, T. C. J., Barretti, P., de Souza Gonçalves, R., Fortes, V. B. P., Hueb, J. C., Martin, L. C., & Silva Franco, R. J. (2018). Influence of Intradialytic Aerobic Training in Cerebral Blood Flow and Cognitive Function in Patients with Chronic Kidney Disease: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Nephron*, 140(1):9-17. <http://dx.doi.org/10.1159/000490005>.
- \*Tasmoc, A., Donciu, M. D., Veisa, G., Nistor, I., & Covic, A. (2016). Increased arterial stiffness predicts cognitive impairment in hemodialysis patients. *Hemodialysis International*, 20(3):463-72. <http://dx.doi.org/10.1111/hdi.12406>.
- Thiese, M. S. (2014). Observational and interventional study design types; an overview. *Biochemia Medica*, 24(2):199-210. <http://dx.doi.org/10.11613/BM.2014.022>
- Thomé, F. S., Sesso, R. C., Lopes, A. A., Lugon, J. R., & Martins, C. T. (2019). Inquérito Brasileiro de Diálise Crônica 2017. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41(2), 208-214. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0178>.
- Tsuruya, K., & Yoshida, H. (2018). Brain Atrophy and Cognitive Impairment in Chronic Kidney Disease. *Contributions to Nephrology*, 196:27-36. <http://dx.doi.org/10.1159/000485694>.
- Van Sandwijk, M. S. M. D., Ten Berge, I. J., Majoie, C. B., Caan, M. W., De Sonnevile, L. M., Van Gool, W. A., & Bemelman, F.J. (2016). Cognitive Changes in Chronic Kidney Disease and After Transplantation. *Transplantation*, 100(4):734-742. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000000968>
- Vanderlinden, J. A., Ross-White, A., Holden, R., Shamseddin, M. K., Day, A., Boyd, J. G. (2018). Quantifying cognitive dysfunction across the spectrum of end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Nephrology*, 24(1):5-16. <http://dx.doi.org/10.1111/nep.13448>.
- Viana, F. S., Boechat, Y. E. M., Lugon, J. R., & Matos, J. P. S. (2019). Diferenças na cognição e na qualidade de vida entre os pacientes idosos e os muito idosos em hemodiálise. *Brazilian Journal of Nephrology*, 41(3):375-383. <https://doi.org/10.1590/2175-8239-jbn-2018-0167>
- \*Wei, H., Li, H., Song, X., Du, X., Cai, Y., Li, C., Dong, L., & Dong, J. (2019). Serum klotho: a potential predictor of cerebrovascular disease in hemodialysis patients. *BMC Nephrology*, 20(1):63. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1232-2>.
- \*Wilkinson, T.J., Nixon, D. G. D., & Smith, A. C. (2019). Postural stability during standing and its association with physical and cognitive functions in non-dialysis chronic kidney disease patients. *International Urology and Nephrology*, 51(8):1407-1414. <http://dx.doi.org/10.1007/s11255-019-02192-4>.
- Wilson, S., Dhar A, Tregaskis, P., Lambert, G., Barton, D., & Walker, R. (2018). Known unknowns: Examining the burden of neurocognitive impairment in the end-stage renal failure population. *Nephrology*, 23:501-506. <https://doi.org/10.1111/nep.13223>.
- Wolfgram, D. F. (2018). Filtering the evidence: Is there a cognitive cost of hemodialysis? *Journal of American Society of Nephrology*, 29(4):1087-1089. <http://dx.doi.org/10.1681/ASN.2018010077>
- Wuttke, M., Li, Y., Li, M., Sieber, K. B., Feitosa, M. F., Gorski M., Tin, A., Wang, L., Chu, A. Y., Hoppmann, A., Kirsten, H., Giri, A., Chai, J-F., Sveinbjornsson, G., Tayo, B. O., Natile, T., Fuchsberger, C., Marten, J., Cocca, M., ... Pattaro, C. (2019). A catalog of genetic loci associated with kidney function from analyses of million individuals. *Nature Genetics*, 51(6):957-972.

\* Referências marcadas com asterisco indicam estudos incluídos na revisão de literatura.