

O impacto específico de toxinas urêmicas em domínios cognitivos: uma revisão

The specific impact of uremic toxins upon cognitive domains: a review

Autores

Álvaro de Oliveira Franco¹ 
Rodrigo Tzovenos Starosta^{1,2}
Matheus Roriz-Cruz^{3,4}

¹ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Genética e Biologia Molecular, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Departamento de Medicina Interna, Porto Alegre, RS, Brasil.

⁴ Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Um dos mecanismos propostos para explicar o comprometimento cognitivo relacionado à doença renal crônica (DRC) é o acúmulo de toxinas urêmicas devido à deterioração da função de depuração renal. A cognição pode ser categorizada em cinco domínios principais de acordo com suas funções de processamento de informações: memória, atenção, linguagem, visual-espacial e executiva. Realizamos uma revisão usando os termos "ácido úrico", "indoxil sulfato", "*p*-cresil sulfato", "homocisteína", "interleucinas" e "paratormônio". Estes são os compostos que se mostraram fortemente associados ao comprometimento cognitivo na DRC na literatura. Os 26 artigos selecionados apontam para uma associação entre níveis mais elevados de ácido úrico, homocisteína e interleucina-6 com menor desempenho cognitivo nos domínios executivo, atenção e de memória. Também revisamos os efeitos da hemodiálise na cognição. A hemodiálise parece contribuir para uma melhoria da disfunção encefalopática relacionada à DRC, embora essa melhora ocorra mais em alguns domínios cognitivos do que em outros.

Palavras-chave: Uremia; Disfunção Cognitiva; Conhecimento; Insuficiência Renal Crônica; Diálise Renal; Toxinas Biológicas; Memória; Função Executiva; Atenção.

ABSTRACT

One of the mechanisms proposed for chronic kidney disease (CKD)-related cognitive impairment is the accumulation of uremic toxins due to the deterioration of the renal clearance function. Cognition can be categorized into five major domains according to its information processing functions: memory, attention, language, visual-spatial, and executive. We performed a review using the terms 'uric acid', 'indoxyl sulfate', '*p*-cresyl sulfate', 'homocysteine', 'interleukins' and 'parathyroid hormone'. These are the compounds that were found to be strongly associated with cognitive impairment in CKD in the literature. The 26 selected articles point towards an association between higher levels of uric acid, homocysteine, and interleukin 6 with lower cognitive performance in executive, attentional, and memory domains. We also reviewed the hemodialysis effects on cognition. Hemodialysis seems to contribute to an amelioration of CKD-related encephalopathic dysfunction, although this improvement occurs more in some cognitive domains than in others.

Keywords: Uremia; Cognitive Dysfunction; Knowledge; Renal Insufficiency, Chronic; Renal Dialysis; Toxins, Biological; Memory; Executive Function; Attention.

INTRODUÇÃO

Muitos compostos potencialmente tóxicos se acumulam em pacientes com doença renal crônica (DRC); os biologicamente ativos são chamados de toxinas urêmicas (TUs).^{1,2} As TUs compreendem cerca de 150 compostos que podem causar muitos efeitos deletérios, como inflamação

sistêmica, insuficiência cardíaca, anemia, disfunção imune, anorexia,² dano neurológico e comprometimento cognitivo.

Pacientes com DRC têm um risco maior de desenvolver déficit cognitivo (DC) relacionado à DRC (DC-DRC), mesmo nos estágios iniciais,³⁻⁷ o que afeta a vida diária e capacidade de trabalho dos pacientes, além

Data de submissão: 17/01/2018.

Data de aprovação: 14/05/2018.

Correspondência para:

Álvaro de Oliveira Franco.
E-mail: alvaro.franco@ufrgs.br

DOI: 10.1590/2175-8239-JBN-2018-0033



de causar períodos aumentados de hospitalização.⁸ Mais importante ainda, o DC-DRC é um preditor independente de mortalidade em pacientes submetidos à diálise, e está associado a um risco de mortalidade quase três vezes maior em sete anos.⁹ Mais de 70% dos pacientes em hemodiálise (HD) com idade maior ou igual a 55 anos têm DC-DRC moderado a grave.¹⁰

O mecanismo hipotético do DC-DRC pode ser dividido em componentes neurodegenerativos^{8,11-13} e cérebro-vasculares.¹⁴⁻¹⁶ O primeiro é responsável pela neurotoxicidade direta das TUs, resultando na alteração do ambiente redox do cérebro, juntamente com a promoção da excitotoxicidade do sistema nervoso central através da ativação de vias glutamatérgicas e da inibição de vias GABAérgicas.¹⁷ O segundo determina que as TUs,¹⁴ juntamente com o comprometimento hemodinâmico sistêmico relacionado à DRC,¹⁵ também causem um efeito direto no endotélio cerebral, resultando em estresse oxidativo, inflamação crônica, hipercoagulabilidade^{8,18,19} e quebra da barreira hematoencefálica e do transporte celular de água.^{20,21} Isso corrobora o fato de os pacientes com DRC apresentarem maior incidência de micro hemorragias cerebrais,^{22,23} infartos cerebrais silenciosos e lesões da substância branca (leucariose),¹⁰ mesmo quando ajustados para fatores de risco comuns (por exemplo, hipertensão e diabetes mellitus).^{24,25} No entanto, o impacto de TUs específicas sobre a cognição e os mecanismos exatos pelos quais isso ocorre ainda não são completamente compreendidos, apesar da crescente necessidade de uma caracterização sistemática que possa melhorar a identificação e o manejo do DC-DRC.²⁶

Portanto, revisamos os dados da literatura sobre os mecanismos pelos quais a homocisteína e as toxinas urêmicas com maior impacto no aparecimento do DC-DRC²⁶ - ácido úrico, indoxil sulfato, *p*-cresil sulfato, interleucina 1- β e 6 e paratormônio - podem produzir efeitos deletérios sobre a cognição (dados mostrados na Tabela 1). Realizamos uma análise sobre a possível relação entre as principais toxinas urêmicas, de um lado, e os domínios cognitivos básicos do outro (dados mostrados na Tabela 2), que revelam um padrão consistente de deterioração cognitiva associado à DC-DRC. Também revisamos a influência da HD em cada domínio cognitivo diferente entre pacientes com DRC, identificando quais domínios mais se beneficiam com esse tratamento.

TOXINAS URÊMICAS E DOMÍNIOS COGNITIVOS

A categorização da cognição em domínios cognitivos específicos é uma abordagem reducionista usada

no estudo e na prática neurocognitiva. Esse método permite que pesquisadores e clínicos decomponham o conjunto de alta ordem chamado “cognição” em unidades de processamento de informações menos complexas, a fim de identificar padrões de comprometimento que possam estar associados a uma determinada doença, processo ou toxina. Assim, a descrição dos principais domínios cognitivos - memória, funções executivas, atenção, linguagem e função visuo-espacial - afetados por uma determinada toxina pode ser usada para estabelecer um padrão específico de comprometimento cognitivo e identificar suas áreas-alvo. Isso pode ser alcançado pela associação entre seus níveis séricos e testes neuropsicológicos específicos padronizados.

ÁCIDO ÚRICO

Altos níveis de ácido úrico no sangue estão associados a menor atenção, velocidade de processamento visual e flexibilidade cognitiva em adolescentes sobreviventes de leucemia linfoblástica aguda na infância, mas não em sobreviventes adultos.²⁷ O aumento dos níveis basais de ácido úrico também foi associado à pior memória de trabalho em um estudo de coorte com mulheres idosas cognitivamente saudáveis,²⁸ bem como com atrofia da substância branca, menor velocidade de processamento da informação, diminuição da funcionalidade executiva²⁹ e isquemia cerebral.³⁰ Também está associado a um declínio cognitivo mais rápido na memória visual e habilidade de construção visual nos níveis no início do estudo, embora o aumento do ácido úrico sérico ao longo do tempo esteja associado a um benefício potencial para o domínio de atenção e velocidade de processamento entre homens mais velhos.³¹ Os autores deste estudo determinaram que esta situação paradoxal pode ser atribuída à função antioxidante (principalmente no plasma) e oxidativa (principalmente intracelular) do ácido úrico nos neurônios.³² Com o objetivo de resolver essa possibilidade, Schretlen et al. realizaram um estudo que mostrou uma associação entre o ácido úrico e memórias verbais e de trabalho deficientes, mesmo após o controle de fatores confundidores.³³

INDOXIL SULFATO E *P*-CRESIL SULFATO

Níveis séricos elevados de indoxil sulfato estão associados a uma pior função executiva nos estágios iniciais da DRC, apesar da falta de uma associação

TABELA 1 DADOS MECANÍSTICOS ATUAIS SOBRE ALGUMAS DAS MAIS SIGNIFICATIVAS TOXINAS URÊMICAS, COMO RELATADO POR WATANABE E COLABORADORES²⁶ COM A ADIÇÃO DE Hci

Ácido Úrico	<p>Efeitos antioxidantes e pró-oxidantes, atrofia da substância branca e isquemia cerebral. O ácido úrico é uma importante alarmina que induz a expressão e secreção de citocinas pró-inflamatórias, bem como a inflamação por si só; o mecanismo subjacente para essas funções é a ativação do fator nuclear-κB pelo receptor do tipo toll 4. Essa resposta foi ativada mais em neurônios do que nas células gliais quando os hipocampus de ratos foram estudados. Também já foi observada a promoção da gliose.</p> <p>O ácido úrico também está associado à aterosclerose, doença endotelial e cardiovascular, doença renal microvascular, hipertensão glomerular, glomerulosclerose e fibrose intersticial renal.</p> <p>29 30 32 64 65 66</p>
Indoxil sulfato e <i>p</i> -cresil sulfato	<p>A neurotoxicidade direta do indoxil sulfato é sugerida, mas não comprovada. O indoxil sulfato pode causar disfunção dos sistemas de efluxo ativo cerebral. Alguns dos transportadores encontrados no endotélio capilar do cérebro são as mesmas moléculas de transporte secretoras encontradas na membrana basolateral das células tubulares proximais; por exemplo, o transportador de ânions orgânicos 3 (OAT3). Descobriu-se que o indoxil sulfato se acumula no cérebro de pacientes urêmicos.</p> <p>O indoxil sulfato também causa fibrose renal nefrotóxica através do acúmulo nas células tubulares renais, produção de radicais livres, inflamação, disfunção das células endoteliais, senescência das células endoteliais e tubulares proximais, aterosclerose e ruptura da regulação da ritmicidade dos genes clock (rPer2).</p> <p>26 67 68</p>
Homocisteína (Hci)	<p>A Hci aumenta o estresse oxidativo, danos no DNA, indução de apoptose, produção de ácido homocisteico, excitotoxicidade (mediada pela ativação do receptor de glutamato NMDA), hiperintensidade da substância branca, doença cerebrovascular e atrofia cerebral. A hiper-homocisteinemia está ligada à rarefação microvascular cerebral e à disfunção da metilação do DNA, proteínas e fosfolípidios devido à inibição da metiltransferase, o que pode levar a alterações da regulação epigenética. Superóxido e peróxido de hidrogênio são formados pela oxidação da homocisteína, cujos níveis aumentados podem causar uma redução na atividade da glutatona peroxidase e potenciais antioxidantes. A hiper-homocisteinemia também parece causar alterações no sistema neurotransmissor de monoaminas através de mecanismos que envolvem a inibição de reações de metiltransferase e alterações no estado redox celular. Envolvendo esses mesmos mecanismos, a hiper-homocisteinemia também promove a redução dos níveis do fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) no líquido cefalorraquidiano. O BDNF é uma proteína relacionada à manutenção celular, plasticidade, crescimento e morte celular.</p> <p>A hiper-homocisteinemia também causa: disfunção endotelial, atividade protrombogênica e doença cardiovascular.</p> <p>13 18 19 26 69 70</p>
Interleucina 1-β e interleucina 6	<p>Essas interleucinas causam inflamação cerebral, envolvendo principalmente células da microglia e astrócitos; dano ao DNA; estresse oxidativo; regulação positiva do glutamato resultando em excitotoxicidade; e alterações relacionadas ao envelhecimento cerebral e sistêmico.</p> <p>26 51</p>
Paratormônio (PTH)	<p>O PTH promove distúrbio mineral ósseo, calcificação metastática, aumento dos níveis de cálcio circulante no cérebro e no citosol neuronal, causando alterações na função cerebral, indução de apoptose devido à sobrecarga de cálcio, reduzida perfusão sanguínea regional, além de anormalidades somáticas, comportamentais e motoras.</p> <p>26 59</p>

significativa entre o *p*-cresil sulfato e o comprometimento cognitivo.³⁴

HOMOCISTEÍNA

Níveis elevados de homocisteína (Hci) no sangue estão relacionados a maior comprometimento cognitivo e motor, especialmente em função frontal-executiva,

atenção,³⁵ memória verbal, velocidade motora fina,³⁶ velocidade de processamento, memória episódica,³⁷ habilidade visual, espacial e de construção e velocidade de processamento.³⁸ Altos níveis de Hci impactam negativamente no desempenho de tarefas que avaliam o funcionamento executivo^{39,40} e o funcionamento executivo-linguístico.⁴¹ O impacto da Hci na

TABELA 2 DOMÍNIOS COGNITIVOS AFETADOS POR CADA UMA DAS TUs PESQUISADAS. AS REFERÊNCIAS NA TABELA CORRESPONDEM AOS 26 ARTIGOS SELECIONADOS

Domínio cognitivo	Ácido úrico	Indoxil sulfato	Homocisteína	Interleucina 1-β	Interleucina 6	PTH
Executivo	X	X	X		X	X
	27	34	35		50	58
	28		37		52	
	29		38		53	
	33		39		54*	
			40			
			41			
			42			
			43			
			Duvidoso:			
		44				
Atenção	X		X		X	
	27		35		52	
	28		44		54	
			45			
Memória	X		X	X	X	
	31		37	46	54**	
	33		42	47	55	
			43	48	Duvidoso:	
			44		52***	
			45			
			Duvidoso:			
		35				
		36				
Linguagem			X			
			41			
			43			
			Duvidoso:			
			35			
		42				
Visual-espacial	X		X			NA
	27		38			
	31		42			
			44			

CONTINUAÇÃO TABELA 2.

Motor	Duvidoso:	X	NA	NA
	28	42		
		Duvidoso:		
		36		
		43		

X - Significativas associações negativas - $p < 0.05$.

Duvidoso - A associação perdeu significância após o ajuste para outros fatores.

NA - Não avaliado.

PTH - Paratormônio.

* Associação com a velocidade de processamento em análises transversais, mas não nas prospectivas.

** Associação somente nas prospectivas, mas não nas transversais.

*** Associação com memória de reconhecimento auditivo (antes de corrigir para características demográficas) mas não com a memória geral.

memória é controverso: enquanto alguns estudos não mostraram nenhum, outros relataram pior memória, velocidade motora, destreza e função visuoespacial com maiores níveis de Hci.⁴² Funções executivas e expressão verbal,⁴³ atenção, e visuo-percepção e construção⁴⁴ também são prejudicadas pela Hci. Em outro estudo, foi constatado que a Hci está significativamente e inversamente correlacionada com a atenção e com memória tardia, mas não imediata.⁴⁵ Ao avaliar a memória, os resultados mistos encontrados podem sugerir um comprometimento mais específico do sub-componente deste domínio cognitivo central. Existe uma correlação positiva significativa entre os níveis de Hci e interleucina (IL) -6.⁴⁵

INTERLEUCINA 1- β

Existem evidências relacionando a IL-1 β aos processos de envelhecimento no hipocampo, comprometimento cognitivo em múltiplos domínios e à doença de Alzheimer.⁴⁶ A IL-1 β também prejudica a aprendizagem espacial e a memória em estudos com modelos animais:^{47,48} níveis mais elevados de IL-1 β dificultam os processos de consolidação do condicionamento do medo contextual e têm um efeito particular no hipocampo dorsal de ratos,⁴⁷ o que pode ser explicado pela interferência da citocina na potenciação de longo prazo hipocampal.⁴⁹

INTERLEUCINA 6

Altos níveis de IL-6 estão associados à pior função executiva,⁵⁰ processos de envelhecimento e degeneração de interneurônios GABAérgicos, que são essenciais para o processamento, codificação e recuperação da informação normal no hipocampo e no córtex.⁵¹ Os níveis de IL-6 também se correlacionam

inversamente com o desempenho em testes que avaliam memória de reconhecimento auditivo, atenção/memória de trabalho e função executiva, mas surpreendentemente não com a memória geral.⁵² Essa citocina também está associada à pior função executiva em afro-americanos, mas não em americanos de origem europeia,⁵³ com pior função executiva, atencional e de memória, independente de doença cardiovascular e fatores de risco,⁵⁴ e com baixo desempenho em testes de memória.⁵⁵

PARATORMÔNIO

O hormônio da paratireoide (PTH) atravessa a barreira hematoencefálica⁵⁶ e apresenta ampla distribuição de receptores no sistema nervoso central,⁵⁷ o que provavelmente explica por que alterações no metabolismo do cálcio e, conseqüentemente, no nível sérico de cálcio ionizado (principal regulador do PTH), também têm impacto sobre a função cerebral. Um estudo encontrou correlações negativas significativas entre os níveis séricos de PTH e capacidade de memória de trabalho e velocidade do processamento da informação.⁵⁸ Uma revisão sistemática de 2015 concluiu que, apesar dos resultados mistos, há a sugestão de uma ligação entre os níveis séricos elevados de PTH e o aumento das possibilidades de déficit cognitivo ou demência, embora as evidências ofereçam um suporte fraco.⁵⁹ No entanto, estudos que diferenciem conclusivamente os efeitos do PTH daqueles dos metabólitos por ele modulados (por exemplo, cálcio) ainda são necessários.

HEMODIÁLISE E DOMÍNIOS COGNITIVOS

Evidências sobre a eficácia da diálise na redução do DC-DRC são extremamente relevantes quando é

considerada como tratamento nos primeiros sinais de DC. Embora a diálise cause grande morbidade e seja um incômodo para o paciente, um DC-DRC não-tratado por um longo período diminuirá a qualidade de vida do paciente e poderá resultar em períodos aumentados de hospitalização e maior risco de mortalidade.²⁶ Esse é um tema muito relevante devido à alta prevalência de DC-DRC,⁸ principalmente entre indivíduos com mais de 55 anos.⁶⁰

A associação da DRC com o comprometimento dos domínios cognitivos-alvo está sendo elucidada. As pessoas tratadas com HD têm escores significativamente mais baixos nos testes cognitivos que a população geral em todos os domínios avaliados (orientação e atenção, memória, linguagem, construção e função motora, conceituação e raciocínio, função executiva e cognição global), exceto um (percepção), como concluído por uma revisão sistemática e meta-análise de 42 ensaios clínicos randomizados e estudos de coorte e transversal. Testes avaliando orientação e atenção, memória e função executiva foram os mais pobremente pontuados por pacientes em HD em comparação com a população em geral. No entanto, em comparação com pacientes com insuficiência renal crônica que não estão em diálise, evidências limitadas sugerem que os pacientes em HD podem ter melhor desempenho em memória e atenção.⁶⁰

Em um estudo de coorte, pacientes holandeses com DRC tiveram os piores resultados em questões que demandavam memória e atenção, além de apresentarem baixa fluência verbal. Foram incluídos sujeitos nascidos antes de 1979 e que iniciaram a terapia de substituição renal crônica aos 0-14 anos de idade, entre 1972 e 1992. No entanto, este estudo⁶¹ fez uso da Wechsler Adult Intelligence Scale; portanto, os domínios cognitivos não puderam ser avaliados por testes individuais. Os autores concluíram que a longa duração da diálise aumentaria o DC, uma condição que não poderia ser revertida mesmo após o transplante renal, e que a doença renal terminal na infância está associada ao DC-DRC e comprometimento dos níveis de escolaridade na vida adulta.

Starosta e colaboradores,⁶² em um estudo piloto, compararam a cognição de pacientes com DRC antes da HD com medidas aferidas após o início das sessões. Os resultados mostram que a HD é um tratamento eficaz para o DC-DRC, embora a cognição não seja totalmente recuperada ao nível de um paciente sem DRC (isto é, o DC-DRC persistiu, mas foi menos grave). Os domínios cognitivos não foram avaliados individualmente neste estudo. Em

outro estudo, Schneider e colaboradores⁶³ concluíram que uma única sessão de diálise (com testes realizados 1 hora antes e 19 horas após a diálise) melhorou os resultados em memória, atenção e funções executivas. Apesar da melhoria, o desempenho dos pacientes dialíticos nas avaliações pós-diálise foi significativamente menor do que nos pacientes sem DRC, o que evidencia o aspecto persistente do DC-DRC.

Curiosamente, funções executivas, memória e atenção são os domínios cognitivos mais afetados pelos TUs que pesquisamos em nossa revisão. Esse padrão convergente de comprometimento de domínios cognitivos enfatiza o papel e a importância dessas toxinas na gênese do DC-DRC. O fato de o tratamento com HD melhorar a memória e a atenção, em comparação com pacientes com DRC não dialisados, indica que as TUs removidas podem afetar algumas áreas do cérebro de maneira diferente de outras. Sugerimos que seria benéfico para estudos posteriores a coleta de dados bioquímicos sobre o estado urêmico de cada paciente e que a cognição seja avaliada por testes específicos do domínio. Desta forma, diferentes fatores podem ser associados mais precisamente com o tipo de impacto que causam na cognição, o que forneceria uma melhor compreensão do mecanismo de cada molécula tóxica e da causa do comprometimento em cada domínio cognitivo.

Todos esses achados, juntamente com a descrição contínua de alterações em domínios discretos, fornecem uma resolução mais precisa do padrão de comprometimento cognitivo encontrado em pacientes urêmicos. Em última análise, esses esforços têm significado clínico, pois as encefalopatias urêmicas precisam ser diferenciadas de doenças neurodegenerativas, delirium, doenças cerebrovasculares e transtornos psiquiátricos não relacionados, principalmente em uma população de pacientes com DRC, que apresentam frequentemente múltiplas comorbidades.

FORÇAS E LIMITAÇÕES

A principal característica positiva de nossa revisão é a extensa e abrangente pesquisa sobre o tema de interesse, que nos permitiu reunir uma quantidade significativa de dados sobre a interação entre toxinas urêmicas e domínios cognitivos específicos. Até onde sabemos, nenhum estudo analisou essa relação com tanta profundidade. Nós também coletamos um forte corpo de evidências ligando pelo menos três TUs a três domínios cognitivos específicos.

Existem diversas limitações desta revisão: (1) os vieses dos artigos não foram sistematicamente revisados ou

classificados após estes serem selecionados para a revisão. Estudos que apresentavam pacientes com comorbidades (o que dificulta a atribuição de uma correlação isolada entre a TU e a DRC) ou com medidas do domínio cognitivo feitas por telefone foram excluídos do processo de seleção; (2) apenas artigos em inglês foram incluídos; (3) apenas o banco de dados PubMed foi pesquisado; e (4) a síntese dos dados não se baseou diretamente nos testes utilizados, mas sim nas suas interpretações.

CONCLUSÕES

Níveis mais elevados de ácido úrico, Hci e IL-6 estão significativamente associados com menor desempenho cognitivo nos domínios executivo, atencional e de memória. Esses mesmos três domínios cognitivos são os mais debilitados em pacientes em tratamento por HD; por outro lado, entre os domínios cognitivos, apresentam a maior melhora no desempenho após o tratamento com HD, de acordo com nossa revisão da literatura. Isso sugere um efeito protetor derivado da remoção de toxinas urêmicas e destaca o importante papel desses três compostos no surgimento do DC-DRC. De fato, ao estudar a encefalopatia urêmica, é importante ter em mente que diferentes toxinas urêmicas podem ter diferentes efeitos sobre diferentes partes do cérebro, o que reflete as alterações em distintos domínios cognitivos. Isso é importante porque amplia a possibilidade de tratamento sintomático futuro com base nas características específicas que um paciente pode apresentar; também ajuda a esclarecer o contexto bioquímico subjacente a cada função. Esperamos que a compreensão adequada da fisiopatologia da encefalopatia urêmica avance o diagnóstico de comprometimento cognitivo (que se tornará mais claramente reconhecível através do uso de testes) e permita tratamento e cuidados apropriados.

Como ocorreu no século XX com o câncer - uma entidade única que se descobriu ser composta por uma miríade de diferentes mecanismos e tipos - a disfunção cognitiva está fadada a, no presente século, sofrer o mesmo processo de profunda compreensão e esclarecimento, uma vez que cada uma de suas facetas é de fato composta de um substrato neural subjacente único e distinto. Além disso, é possível que cada disfunção precise de uma abordagem diferencial baseada em mecanismos para ser abordada. Com esta revisão, pretendemos apresentar um panorama da intrincada relação entre a síndrome urêmica da insuficiência renal e a perda da função cognitiva completa - como ambos são questões a serem resolvidas por si e

proporcionar uma janela para os ainda mais misteriosos e intrigantes caminhos do cérebro.

REFERÊNCIAS

1. Vanholder R, Glorieux G, De Smet R, Lameire N; European Uremic Toxin Work Group. New insights in uremic toxins. *Kidney Int Suppl* 2003;(84):S6-10.
2. Vanholder R, Van Laecke S, Glorieux G. What is new in uremic toxicity? *Pediatr Nephrol* 2008;23:1211-21.
3. Madan P, Kalra OP, Agarwal S, Tandon OP. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:440-4.
4. Buchman AS, Tanne D, Boyle PA, Shah RC, Leurgans SE, Bennett DA. Kidney function is associated with the rate of cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2009;73:920-7.
5. Etgen T, Sander D, Chonchol M, Briesenick C, Poppert H, Förstl H, et al. Chronic kidney disease is associated with incident cognitive impairment in the elderly: the INVADE study. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:3144-50.
6. McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:471-9.
7. Elias MF, Elias PK, Seliger SL, Narsipur SS, Dore GA, Robbins MA. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2446-52.
8. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massey ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:353-63.
9. Griva K, Stygall J, Hankins M, Davenport A, Harrison M, Newman SP. Cognitive impairment and 7-year mortality in dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2010;56:693-703.
10. Murray AM. Cognitive impairment in the aging dialysis and chronic kidney disease populations: an occult burden. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008;15:123-32.
11. Lu R, Kiernan MC, Murray A, Rosner MH, Ronco C. Kidney-brain crosstalk in the acute and chronic setting. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:707-19.
12. Bernstein HG, Bogerts B, Keilhoff G. The many faces of nitric oxide in schizophrenia. A review. *Schizophr Res* 2005;78:69-86.
13. Lipton SA, Kim WK, Choi YB, Kumar S, D'Emilia DM, Rayudu PV, et al. Neurotoxicity associated with dual actions of homocysteine at the N-methyl-D-aspartate receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94:5923-8.
14. Stinghen AE, Pecoits-Filho R. Vascular damage in kidney disease: beyond hypertension. *Int J Hypertens* 2011;2011:232683.
15. Silvestrini M, Pasqualetti P, Baruffaldi R, Bartolini M, Handouk Y, Matteis M, et al. Cerebrovascular reactivity and cognitive decline in patients with Alzheimer disease. *Stroke* 2006;37:1010-5.
16. O'Brien JT, Erkinjuntti T, Reisberg B, Roman G, Sawada T, Pantoni L, et al. Vascular cognitive impairment. *Lancet Neurol* 2003;2:89-98.
17. De Deyn PP, D'Hooge R, Van Bogaert PP, Marescau B. Endogenous guanidino compounds as uremic neurotoxins. *Kidney Int Suppl* 2001;78:S77-83.
18. Fassbender K, Mielke O, Bertsch T, Nafe B, Fröschen S, Hennerici M. Homocysteine in cerebral macroangiography and microangiopathy. *Lancet* 1999;353:1586-7.
19. Wright CB, Paik MC, Brown TR, Stabler SP, Allen RH, Sacco RL, et al. Total homocysteine is associated with white matter hyperintensity volume: the Northern Manhattan Study. *Stroke* 2005;36:1207-11.
20. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg* 2004;107:1-16.
21. Benga O, Huber VJ. Brain water channel proteins in health and disease. *Mol Aspects Med* 2012;33:562-78.
22. Shima H, Ishimura E, Naganuma T, Yamazaki T, Kobayashi I, Shidara K, et al. Cerebral microbleeds in predialysis patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1554-9.

23. Yokoyama S, Hirano H, Uomizu K, Kajiya Y, Tajitsu K, Kusumoto K. High incidence of microbleeds in hemodialysis patients detected by T2*-weighted gradient-echo magnetic resonance imaging. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2005;45:556-60.
24. Weiner DE, Bartolomei K, Scott T, Price LL, Griffith JL, Rosenberg I, et al. Albuminuria, cognitive functioning, and white matter hyperintensities in homebound elders. *Am J Kidney Dis* 2009;53:438-47.
25. Wada M, Nagasawa H, Iseki C, Takahashi Y, Sato H, Arakawa S, et al. Cerebral small vessel disease and chronic kidney disease (CKD): results of a cross-sectional study in community-based Japanese elderly. *J Neurol Sci* 2008;272:36-42.
26. Watanabe K, Watanabe T, Nakayama M. Cerebro-renal interactions: impact of uremic toxins on cognitive function. *Neurotoxicology* 2014;44:184-93.
27. Cheung YT, Edelmann MN, Mulrooney DA, Green DM, Chemaitilly W, John N, et al. Uric Acid and Neurocognitive Function in Survivors of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia Treated with Chemotherapy Only. *Canc Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:1259-67.
28. Vannorsdall TD, Kueider AM, Carlson MC, Schretlen DJ. Higher baseline serum uric acid is associated with poorer cognition but not rates of cognitive decline in women. *Exp Gerontol* 2014;60:136-9.
29. Verhaaren BF, Vernooij MW, Dehghan A, Vrooman HA, de Boer R, Hofman A, et al. The relation of uric acid to brain atrophy and cognition: the Rotterdam Scan Study. *Neuroepidemiology* 2013;41:29-34.
30. Schretlen DJ, Inscore AB, Vannorsdall TD, Kraut M, Pearlson GD, Gordon B, et al. Serum uric acid and brain ischemia in normal elderly adults. *Neurology* 2007;69:1418-23.
31. Beydoun MA, Canas JA, Dore GA, Beydoun HA, Rostant OS, Fanelli-Kuczmarski MT, et al. Serum Uric Acid and Its Association with Longitudinal Cognitive Change Among Urban Adults. *J Alzheimers Dis* 2016;52:1415-30.
32. Sautin YY, Johnson RJ. Uric acid: the oxidant-antioxidant paradox. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2008;27:608-19.
33. Schretlen DJ, Inscore AB, Jinnah HA, Rao V, Gordon B, Pearlson GD. Serum uric acid and cognitive function in community-dwelling older adults. *Neuropsychology* 2007;21:136-40.
34. Yeh YC, Huang MF, Liang SS, Hwang SJ, Tsai JC, Liu TL, et al. Indoxyl sulfate, not p-cresyl sulfate, is associated with cognitive impairment in early-stage chronic kidney disease. *Neurotoxicology* 2016;53:148-52.
35. Sachdev PS, Valenzuela MJ, Brodaty H, Wang XL, Looi J, Lorentz L, et al. Homocysteine as a risk factor for cognitive impairment in stroke patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2003;15:155-62.
36. Sachdev P, Parslow R, Salonikas C, Lux O, Wen W, Kumar R, et al. Homocysteine and the brain in midadult life: evidence for an increased risk of leukoaraiosis in men. *Arch Neurol* 2004;61:1369-76.
37. Narayan SK, Saxby BK, Firbank MJ, O'Brien JT, Harrington F, McKeith IG, et al. Plasma homocysteine and cognitive decline in older hypertensive subjects. *Int Psychogeriatr* 2011;23:1607-15.
38. Feng L, Ng TP, Chuah L, Niti M, Kua EH. Homocysteine, folate, and vitamin B-12 and cognitive performance in older Chinese adults: findings from the Singapore Longitudinal Ageing Study. *Am J Clin Nutr* 2006;84:1506-12.
39. Polito L, Poloni TE, Vaccaro R, Abbondanza S, Mangieri M, Davin A, et al. High homocysteine and epistasis between MTHFR and APOE: association with cognitive performance in the elderly. *Exp Gerontol* 2016;76:9-16.
40. Yeh YC, Huang MF, Hwang SJ, Tsai JC, Liu TL, Hsiao SM, et al. Association of homocysteine level and vascular burden and cognitive function in middle-aged and older adults with chronic kidney disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2016;31:723-30.
41. West RK, Beeri MS, Schmeidler J, Mitchell DB, Carlisle KR, Angelo G, et al. Homocysteine and cognitive function in very elderly nondemented subjects. *Am J Geriatr Psychiatry* 2011;19:673-7.
42. Schafer JH, Glass TA, Bolla KI, Mintz M, Jedlicka AE, Schwartz BS. Homocysteine and cognitive function in a population-based study of older adults. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:381-8.
43. Hooshmand B, Solomon A, Kåreholt I, Rusanen M, Hänninen T, Leiviskä J, et al. Associations between serum homocysteine, holotranscobalamin, folate and cognition in the elderly: a longitudinal study. *J Intern Med* 2012;271:204-12.
44. van Raamt AF, Kalmijn S, Mali WP, van Zandvoort MJ, van der Graaf Y; SMART Study Group. Homocysteine level and cognitive function in patients with arterial disease: the second manifestations of ARTERial Disease Study. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:575-9.
45. Agrawal A, Ilango K, Singh PK, Karmakar D, Singh GP, Kumari R, et al. Age-dependent levels of plasma homocysteine and cognitive performance. *Behav Brain Res* 2015;283:139-44.
46. Forlenza OV, Diniz BS, Talib LL, Mendonça VA, Ojopi EB, Gattaz WF, et al. Increased serum IL-1beta level in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009;28:507-12.
47. Palin K, Bluthé RM, Verrier D, Tridon V, Dantzer R, Lestage J. Interleukin-1beta mediates the memory impairment associated with a delayed type hypersensitivity response to bacillus Calmette-Guérin in the rat hippocampus. *Brain Behav Immun* 2004;18:223-30.
48. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol* 2010;68:360-8.
49. Vereker E, Campbell V, Roche E, McEntee E, Lynch MA. Lipopolysaccharide inhibits long-term potentiation in the rat dentate gyrus by activating caspase-1. *J Biol Chem* 2000;275:26252-8.
50. Meyers CA, Albitar M, Estey E. Cognitive impairment, fatigue, and cytokine levels in patients with acute myelogenous leukemia or myelodysplastic syndrome. *Cancer* 2005;104:788-93.
51. Dugan LL, Ali SS, Shekhtman G, Roberts AJ, Lucero J, Quick KL, et al. IL-6 mediated degeneration of forebrain GABAergic interneurons and cognitive impairment in aged mice through activation of neuronal NADPH oxidase. *PLoS One* 2009;4:e5518.
52. Marsland AL, Petersen KL, Sathanoori R, Muldoon MF, Neumann SA, Ryan C, et al. Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers. *Psychosom Med* 2006;68:895-903.
53. Windham BG, Simpson BN, Lirette S, Bridges J, Bielak L, Peyser PA, et al. Associations between inflammation and cognitive function in African Americans and European Americans. *J Am Geriatr Soc* 2014;62:2303-10.
54. Mooijaart SP, Sattar N, Trompet S, Lucke J, Stott DJ, Ford I, et al.; PROSPER Study Group. Circulating interleukin-6 concentration and cognitive decline in old age: the PROSPER study. *J Intern Med* 2013;274:77-85.
55. Grassi-Oliveira R, Bauer ME, Pezzi JC, Teixeira AL, Brietzke E. Interleukin-6 and verbal memory in recurrent major depressive disorder. *Neuro Endocrinol Lett* 2011;32:540-4.
56. Joborn C, Hetta J, Niklasson F, Rastad J, Wide L, Agren H, et al. Cerebrospinal fluid calcium, parathyroid hormone, and monoamine and purine metabolites and the blood-brain barrier function in primary hyperparathyroidism. *Psychoneuroendocrinology* 1991;16:311-22.
57. Weaver DR, Deeds JD, Lee K, Segre GV. Localization of parathyroid hormone-related peptide (PTHrP) and PTH/PTHrP receptor mRNAs in rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1995;28:296-310.

58. Jorde R, Waterloo K, Saleh F, Haug E, Svartberg J. Neuropsychological function in relation to serum parathyroid hormone and serum 25-hydroxyvitamin D levels. The Tromsø study. *J Neurol* 2006;253:464-70.
59. Lourida I, Thompson-Coon J, Dickens CM, Soni M, Kuźma E, Kos K, et al. Parathyroid hormone, cognitive function and dementia: a systematic review. *PLoS One* 2015;10:e0127574.
60. O'Lone E, Connors M, Masson P, Wu S, Kelly PJ, Gillespie D, et al. Cognition in People With End-Stage Kidney Disease Treated With Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2016;67:925-35.
61. Groothoff JW, Grootenhuys M, Dommerholt A, Gruppen MP, Offringa M, Heymans HS. Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since childhood. *Arch Dis Child* 2002;87:380-5.
62. Starosta RT, Vidor MV, Rizzi L, Marques F, Roriz-Cruz M. Haemodialysis improves uraemic patients' cognition: a pilot study. *Alzheimer Dement Cogn Neurol* 2016;1:1-3.
63. Schneider SM, Malecki AK, Müller K, Schönfeld R, Girndt M, Mohr P, et al. Effect of a single dialysis session on cognitive function in CKD5D patients: a prospective clinical study. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:1551-9.
64. Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2008;359:1811-21.
65. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol* 2007;81:1-5.
66. Shao X, Lu W, Gao F, Li D, Hu J, Li Y, et al. Uric Acid Induces Cognitive Dysfunction through Hippocampal Inflammation in Rodents and Humans. *J Neurosci* 2016;36:10990-1005.
67. Iwata K, Watanabe H, Morisaki T, Matsuzaki T, Ohmura T, Hamada A, et al. Involvement of indoxyl sulfate in renal and central nervous system toxicities during cisplatin-induced acute renal failure. *Pharm Res* 2007;24:662-71.
68. Sirich TL, Meyer TW, Gondouin B, Brunet P, Niwa T. Protein-bound molecules: a large family with a bad character. *Semin Nephrol* 2014;34:106-17.
69. Sachdev PS. Homocysteine and brain atrophy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005;29:1152-61.
70. Gao L, Zeng XN, Guo HM, Wu XM, Chen HJ, Di RK, et al. Cognitive and neurochemical alterations in hyperhomocysteinemic rat. *Neurol Sci* 2012;33:39-43.