

Influência das doenças renais crônicas no desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer: estudo de revisão integrativa

The influence of chronic kidney disease on the development or worsening of Alzheimer's disease: an integrative review study

DOI:10.34119/bjhrv6n6-417

Recebimento dos originais: 13/11/2023

Aceitação para publicação: 15/12/2023

Carolina de Marqui Milani

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15090-305

E-mail: carolinademarqui@gmail.com

Lívia Lima e Silva Pessoa

Graduanda em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15090-305

E-mail: livimasp@gmail.com

Gustavo Cipullo Nesteruk Moreira

Graduando em Medicina

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15090-305

E-mail: gcuoullonm@gmail.com

Alexandre Dantas Gimenes

Doutor em Biologia Estrutural e Funcional

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15090-305

E-mail: alexandreledantas@gmail.com

Carla Patrícia Carlos

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15090-305

E-mail: carlamolina@terra.com.br

Fabiana de Campos Gomes

Doutora em Ciências da Saúde

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15090-305

E-mail: facamposgomes@gmail.com

Jusciele Brogin Moreli

Doutora em Ginecologia, Obstetrícia e Mastologia

Instituição: Faculdade Ceres (FACERES)

Endereço: Av. Anísio Haddad, 651, Jardim Francisco Fernandes, São José do Rio Preto - SP,
CEP: 15090-305

E-mail: juscielemoreli@gmail.com

RESUMO

O número de pacientes com doença renal crônica tem crescido exponencialmente, levando a um aumento na necessidade de diálise devido à insuficiência renal. A principal causa de morbidade associada a essa condição é o comprometimento cognitivo progressivo, conhecido como demência. Na população em geral, a demência mais comum é o Alzheimer. A diminuição da taxa de filtração glomerular tem sido associada à neurodegeneração e à doença de Alzheimer, devido aos efeitos neurotóxicos de toxinas urêmicas. Biomarcadores presentes na doença renal crônica se correlacionam com a atrofia hipocampal e com o aumento sérico de proteína beta amiloide. A concentração dessa proteína aumenta de maneira inversamente proporcional à função renal. Assim, o estresse oxidativo, prevalente em pacientes com doença renal crônica, demonstra ter um papel crucial na patogênese dos distúrbios neurodegenerativos. Avaliar a influência das doenças renais crônicas no desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer. Estudo de revisão sistemática. Três bases de dados de acesso online foram selecionadas para a pesquisa: Cochrane, Pubmed/Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas os seguintes termos foram utilizados: “*Renal Insufficiency, Chronic*” “*Alzheimer Disease*”, “*Senile Dementia*” bem como seus sinônimos e combinações. Existe influência de doenças renais no desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer? foi a pergunta de pesquisa norteadora do estudo. Os resultados incluíram estudos publicados no período de 2012 a abril 2022. O processo de seleção dos estudos foi realizado por dois revisores independentes e as discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores, ou por um terceiro revisor, quando necessário. Um total de 177 estudos foram identificados na busca eletrônica. Estudos duplicados (n=47) e inelegíveis (n= 106) foram excluídos. No total, 24 estudos foram incluídos e analisados nesta revisão. A influência das doenças renais no desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer foi observada em mais da metade dos estudos incluídos (n=18; 75,0%). Deste total (n=18), 14 (77,8%) evidenciaram que as doenças renais estão envolvidas no desenvolvimento e 4 (22,2%) no agravamento. Por outro lado, 6 (25,0%) dos 24 estudos incluídos, concluíram que esta influência não foi significativa. Os biomarcadores identificados nos estudos foram a proteína beta amiloide (n=12), a proteína TAU (n=2), taxa de filtração glomerular como marcador (n=4) e 8 estudos não mencionaram biomarcadores. De um modo geral, as doenças renais crônicas podem favorecer o desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer. A diminuição da função dos rins em decorrência de uma doença renal crônica leva a diminuição das taxas de filtração glomerular e acúmulo sérico da proteína beta amiloide. O acúmulo dessa proteína no cérebro favorece ao comprometimento da estrutura e função cerebral com consequente degeneração e surgimento

da doença de Alzheimer. Idade e grau de comprometimento renal dos pacientes foram preditores possivelmente associados ao desfecho da doença de Alzheimer.

Palavras-chave: insuficiência renal crônica, demência, doença de Alzheimer, distúrbios neurológicos degenerativos, biomarcadores.

ABSTRACT

The number of patients with chronic kidney disease has grown exponentially, leading to an increase in the need for dialysis due to renal failure. The main cause of morbidity associated with this condition is progressive cognitive impairment, known as dementia. In the general population, the most common dementia is Alzheimer's. Decreased glomerular filtration rate has been associated with neurodegeneration and Alzheimer's disease, due to the neurotoxic effects of uremic toxins. Biomarkers present in chronic kidney disease correlate with hippocampal atrophy and an increase in serum amyloid beta protein. The concentration of this protein increases in inverse proportion to kidney function. Thus, oxidative stress, prevalent in patients with chronic kidney disease, is shown to play a crucial role in the pathogenesis of neurodegenerative disorders. To assess the influence of chronic kidney disease on the development or worsening of Alzheimer's disease. Systematic review study. Three online databases were selected for the search: Cochrane, Pubmed/Medline and the Virtual Health Library (VHL). With a controlled vocabulary in the search strategy in each of the bibliographic databases the following terms were used: "Renal Insufficiency, Chronic" "Alzheimer Disease", "Senile Dementia" as well as their synonyms and combinations. Is there an influence of kidney disease on the development or worsening of Alzheimer's disease? was the guiding research question of the study. The results included studies published between 2012 and April 2022. The study selection process was carried out by two independent reviewers and disagreements were resolved by consensus between the two reviewers, or by a third reviewer when necessary. A total of 177 studies were identified in the electronic search. Duplicate studies (n=47) and ineligible studies (n= 106) were excluded. In total, 24 studies were included and analyzed in this review. The influence of kidney disease on the development or worsening of Alzheimer's disease was observed in more than half of the included studies (n=18; 75.0%). Of this total (n=18), 14 (77.8%) showed that kidney disease is involved in the development and 4 (22.2%) in the worsening. On the other hand, 6 (25.0%) of the 24 studies included concluded that this influence was not significant. The biomarkers identified in the studies were beta amyloid protein (n=12), TAU protein (n=2), glomerular filtration rate as a marker (n=4) and 8 studies did not mention biomarkers. In general, chronic kidney disease can favor the development or worsening of Alzheimer's disease. Decreased kidney function as a result of chronic kidney disease leads to decreased glomerular filtration rates and serum accumulation of beta amyloid protein. The accumulation of this protein in the brain favors the impairment of brain structure and function with consequent degeneration and the onset of Alzheimer's disease. Patients' age and degree of renal impairment were predictors possibly associated with the outcome of Alzheimer's disease.

Keywords: renal insufficiency, chronic, dementia, Alzheimer's disease, neurological degenerative disorders, biomarkers.

1 INTRODUÇÃO

Concomitante ao envelhecimento da população, o número de pacientes portadores de doença renal crônica vem aumentando exponencialmente ao longo dos anos [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018]. Doença renal crônica pode ser caracterizada como uma doença de perda progressiva da função renal por longos períodos, que podem variar de alguns poucos meses até muitos anos [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; HUNG et al., 2019; HAO et al., 2020].

Estudos demonstram prevalência na população dos índices elevados de creatinina, redução na taxa de filtração glomerular e albuminúria, marcadores de dano renal, especialmente entre os idosos [GABIN et al., 2019]. Observa-se também aumento no número de pacientes submetidos a diálise em decorrência de falência renal. Ademais, pacientes que realizam continuamente hemodiálise hoje possuem uma sobrevida significativamente maior [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; GUERVILLE et al., 2020].

A principal causa de morbidade decorrente de doença renal crônica é o comprometimento cognitivo persistente e progressivo, também chamado de demência [G., 2018]. A prevalência de comprometimento cognitivo pode ser maior em pacientes que apresentam doença renal crônica e estão em diálise [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; MIWA et al., 2014].

Na população em geral o subtipo mais observado de demência é a doença de Alzheimer, caracterizada clinicamente pela presença de aglomerados proteicos intraneuronais compostos por filamentos helicoidais pareados de proteína TAU hiperfosforilada e agregados extracelulares de proteína beta amilóide, formando as chamadas placas senis que se depositam no cérebro do doente [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; G. et al., 2018; KATO et al., 2012; MCADAMS-DEMARCO et al., 2017].

O declínio da cognição em pacientes renais crônicos costumava ser associado principalmente à redução da taxa de filtração glomerular, através dos mecanismos vasculares [GUERVILLE et al., 2020; MIWA et al., 2014]. Sabe-se que esses pacientes possuem risco elevado de morbimortalidade cardiovascular, especialmente por infarto do miocárdio [GUERVILLE et al., 2020].

Estudos recentes demonstraram que a diminuição da taxa de filtração glomerular está associada à neurodegeneração e à doença de Alzheimer, devido aos efeitos neurotóxicos de toxinas urêmicas [GABIN et al., 2020; GUERVILLE et al., 2020; KATO et al., 2012]. Marcados presentes na doença renal crônica também possuem uma correlação com a atrofia hipocampal e com o aumento sérico de proteína beta amilóide. A concentração dessa proteína

aumenta de maneira inversamente proporcional à função renal [GABIN et al., 2020; GUERVILLE et al., 2020].

O estresse oxidativo, prevalente em pacientes com doença renal crônica, demonstra ter um papel crucial na patogênese dos distúrbios neurodegenerativos. Estudos sugerem que as propriedades neurotóxicas da proteína beta amilóide, são mediadas pelo estresse oxidativo [G. et al., 2018].

Atualmente dados limitantes estão disponíveis a respeito da perspectiva do crescimento de pacientes portadores de doença renal crônica cada vez mais velhos, e da relação com comprometimento cognitivo desses pacientes, implicando na piora da sua qualidade de vida.

Nesse sentido, a proposta do presente estudo foi, através de uma revisão da literatura, entender a relação das doenças renais crônicas no desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer, e assim, identificar os mecanismos de patogenicidade da doença e prever quais podem ser as consequências desse novo cenário patológico.

2 MÉTODOS

2.1 DESENHO DO ESTUDO

Estudo de revisão integrativa da literatura.

2.2 ESTRATÉGIA DE BUSCA

Foram selecionadas para a pesquisa três bases de dados de acesso online: Cochrane, Pubmed/Medline e Biblioteca Virtual em Saúde (BVS). Com um vocabulário controlado na estratégia de busca em cada uma das bases de dados bibliográficas, Cochrane (*DeCs terms*), Pubmed/Medline (*MeSH terms*) e BSV (*DeCs terms*), os seguintes termos foram utilizados: “Renal Insufficiency, Chronic” “Alzheimer Disease”, “Senile Dementia” bem como seus sinônimos e combinações.

2.3 SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Para a realização desta pesquisa, foi feita a seguinte pergunta de pesquisa: Existe influência de doenças renais no desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer? A população do estudo incluiu adultos e idosos. A intervenção estudada foi a doença renal e doença de Alzheimer, foi usado como grupo de comparação pessoas sem doenças renais. Prevenção do Alzheimer e melhora na qualidade de vida foram os desfechos necessários. Resultados de estudos quantitativos e qualitativos foram incluídos (Tabela 1).

Tabela 1. Critérios de elegibilidade PICOT.

Pergunta PICOT:	Existe influência de doenças renais no desenvolvimento ou agravamento da doença de Alzheimer?
População	Adultos e idosos.
Intervenção	Doença renal e Alzheimer.
Comparação	Não portadores de doenças renais
Desfecho	O estudo busca compreender a relação entre doenças renais e a doença de Alzheimer de maneira que seja possível traçar estratégias de prevenção do Alzheimer e melhora da qualidade de vida.
Tipo de estudo	Experimentais, observacionais e revisão.

Fonte: Elaborada pelos autores

Todos os estudos identificados por meio da busca inicial nas bases de dados eletrônicas foram arquivados em um banco de dados preparado no *software* Excel (Versão 16.4). Os critérios de elegibilidade estabelecidos para a pesquisa incluíram: (1) artigos de texto científico completo indexados nas bases de dados pré-definidas; (2) estudos publicados nos últimos 10 anos (2012 a abril 2022); (3) estudos no idioma inglês e português; (4) estudos sem restrição do país de origem; (5) literatura cinzenta, séries de casos, estudos de caso, resumos de anais e congressos, protocolos de estudos, *guidelines* e documentos da OMS, artigos de comentários, cartas aos editores; sumários políticos e estudos pré-clínicos foram excluídos. Posteriormente, o texto completo dos estudos considerados potencialmente relevantes e independentemente foi selecionado por três autores do estudo para inclusão ou exclusão final com base nos critérios de elegibilidade pré-definidos.

Etapa 1: Identificação dos artigos por meio da busca nas bases de dados eletrônicas

Dois revisores independentes realizaram as buscas eletrônicas. Em seguida, os títulos e resumos dos estudos identificados foram independentemente avaliados quanto à adequabilidade ao objetivo da pesquisa. Foram excluídos os estudos que não foram realizados com seres humanos e que não responderam á pergunta de pesquisa. As discordâncias foram resolvidas por consenso entre os dois revisores, ou por um terceiro revisor, quando necessário. Os estudos duplicados foram removidos.

Etapa 2: Avaliação de elegibilidade dos artigos em texto completo

Os estudos selecionados de acordo com os critérios de elegibilidade foram lidos na íntegra. Durante todo o processo de seleção, as incertezas foram discutidas entre os autores até que um consenso fosse alcançado. Um fluxo de informações foi originado nas diferentes fases desta revisão. Em relação às informações de elegibilidade, foram excluídos os estudos que não abordavam especificamente alguma relação entre doenças renais e o desenvolvimento ou a progressão da doença de Alzheimer.

Etapa 3: estudos incluídos na síntese qualitativa

O número de artigos identificados, triados, avaliados quanto à elegibilidade e incluídos nesta revisão foram registrados, assim como os motivos da exclusão. As características da população e número da amostra, biomarcadores, de cada estudo foram registradas e resumidas. Um fluxograma foi elaborado para ilustrar as diferentes fases deste estudo de revisão sistemática e descrever as informações originadas pelo número de artigos identificados, incluídos, excluídos e os motivos das exclusões (Figura 1).

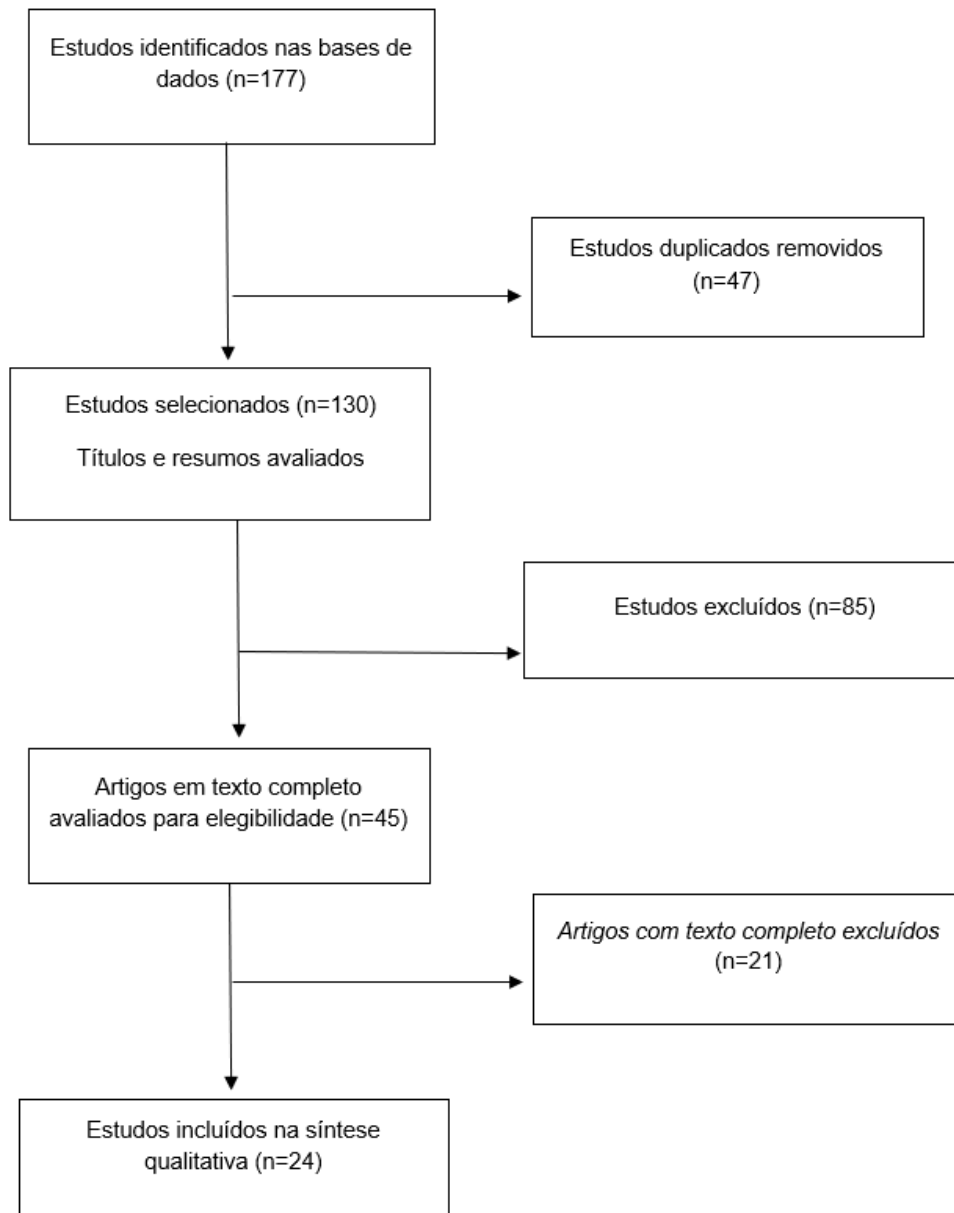
3 RESULTADOS

De acordo com a busca eletrônica foram encontradas um total de 177 referências: 57 (BVS), 94 (Pubmed/Medline) e 26 (Cochrane). Após excluir 47 referências duplicadas, foram selecionadas 130 referências para avaliação de elegibilidade. Após leitura dos títulos e resumos (n=130), um total de 85 estudos foram excluídos por não atenderem aos critérios de elegibilidade pré-estabelecidos (Figura 1).

O texto completo de 45 artigos foi avaliado para elegibilidade, e 21 artigos foram excluídos pelas seguintes razões: não abordaram especificamente a influência da doença renal com o Alzheimer (n=9); artigo que não foram realizados com seres humanos (n=3); artigo de revisão não sistemática (n=5); opinião de especialista (n=1); outros idiomas (n=1) e artigos duplicados (n=2). Ao final de todo o processo foram selecionados para inclusão nesta revisão 24 artigos (Figura 1).

Quanto às metodologias dos estudos analisados os estudos observacionais foram predominantes entre os estudos incluídos, sendo 3 retrospectivos [HUNG et al., 2019; LIZIO et al., 2018; SZERLIP et al., 2015], 1 prospectivo [KITAGUCHI et al., 2015], 11 coorte [GABIN et al., 2020; MIWA et al., 2014; MCADAMS-DEMARCO et al., 2017; KUO et al., 2019; GRONEWOLD et al., 2017; KONG et al., 2020; GRONEWOLD et al., 2016; LIU et al., 2015; GUPTA et al., 2017; GRASING et al., 2022; KITAGUCHI et al., 2019] e 3 caso-controle [HAO et al., 2020; KATO et al., 2012; PATERSON et al., 2017], 1 relato de caso [SHEA et al., 2014] e 2 análises secundárias [GUERVILLE et al., 2020; GUPTA et al., 2020]. Foram incluídos ainda 3 estudos experimentais [MCADAMS-DEMARCO et al.; G., 2018; JIN et al., 2017].

Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos estudos primários incluídos na revisão integrativa adaptado do *Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses* (PRISMA).



Fonte: Autoria própria

Dentre os estudos selecionados (n=24), um total de 18 estudos identificaram que existe uma influência entre as doenças renais e a doença de Alzheimer [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; HUNG et al., 2019; GABIN et al., 2020; GUERVILLE et al., 2020; MIWA et al., 2014; KATO et al., 2012; MCADAMS-DEMARCO et al., 2017; LIZIO et al., 2018; SZERLIP et al., 2015; KUO et al., 2019; GRONEWOLD et al., 2017; GRONEWOLD et al., 2016; LIU et al., 2015; GRASING et al., 2022; KITAGUCHI et al., 2019; SHEA et al., 2014; GUPTA et al., 2020; JIN et al., 2017]. Por outro lado, 6 estudos concluíram que não existe influência

significativa entre as duas doenças [HAO, 2020; G., 2018; KITAGUCHI et al., 2015; KONG et al., 2020; GUPTA et al., 2017; PATERSON et al., 2017].

Dos estudos que identificaram a influência entre as doenças renais e a doença de Alzheimer (n=18), observou-se que 14 estudos [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; HUNG et al., 2019; GABIN et al., 2020; GUERVILLE et al., 2020; MIWA et al., 2014; KATO et al., 2012; MCADAMS-DEMARCO et al., 2017; LIZIO et al., 2018; SZERLIP et al., 2015; KUO et al., 2019; GRONWOLD et al., 2016; KITAGUCHI et al., 2019; SHEA et al., 2014; JIN et al., 2017] evidenciaram que as doenças renais estão indiretamente envolvidas no desenvolvimento do Alzheimer e 4 [GRONWOLD et al., 2017; LIU et al., 2015; GRASING et al., 2022; GUPTA et al., 2020] no agravamento do mesmo.

Os biomarcadores usados nos estudos foram identificados em 12 estudos a proteína beta amiloide [GABIN et al., 2020; G., 2018; MIWA et al., 2014; KATO et al., 2012; SZERLIP et al., 2015; KUO et al., 2019; LIU et al., 2015; GRASING et al., 2022; KITAGUCHI et al., 2019; SHEA et al., 2014; GUPTA et al., 2020; JIN et al., 2017]; 2 estudos a proteína TAU [MCADAMS-DEMARCO, 2018; HAO, 2020; LIU et al., 2015]; 4 estudos usaram a taxa de filtração glomerular como marcador [MCADAMS-DEMARCO et al., 2017; KONG et al., 2020; GRONWOLD et al., 2016; GUPTA et al., 2017]; outros 8 estudos não mencionaram um ou mais biomarcadores [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; HUNG et al., 2019; HAO et al., 2020; GUERVILLE et al., 2020; LIZIO et al., 2018; KITAGUCHI et al., 2015; GRONWOLD et al., 2017; PATERSON et al., 2017].

4 DISCUSSÃO

Nesse estudo foi possível evidenciar através da análise dos estudos a existência de uma relação entre doenças renais e o desenvolvimento ou agravo da doença de Alzheimer. Os estudos demonstram que a diminuição da função dos renal levam a diminuição das taxas de filtração glomerular e acúmulo sérico da proteína beta amiloide. O acúmulo dessa proteína no cérebro leva ao comprometimento da estrutura e função cerebral com consequente degeneração e surgimento da doença de Alzheimer, subtipo mais observado de demência na população em geral [MCADAMS-DEMARCO et al., 2018; HUNG et al., 2019; HAO et al., 2020; GRONWOLD et al., 2016; LIU et al., 2015].

Além da proteína beta amiloide a proteína TAU também foi apresentada em dois estudos como um componente fortemente associado à doença de Alzheimer e também pode ser utilizada como um biomarcador para o diagnóstico [KITAGUCHI et al., 2019; SHEA et al., 2014].

Pacientes com comprometimento renal mais avançado como nos casos das falências renais apresentam concentrações muito altas dessa proteína [KITAGUCHI et al., 2019].

Diante da evidente ligação entre o acúmulo de beta amiloide e TAU no cérebro como consequência do mal funcionamento renal, estudos trazem terapias que podem ser usadas para diminuição dos níveis dessas proteínas no sangue. O uso da hemodiálise em pacientes com falência renal ou doenças renais crônicas mostrou-se eficaz na diminuição dos níveis séricos da beta amiloide e TAU, além de uma leve melhora nas funções cognitivas [KATO et al., 2012; KITAGUCHI et al., 2015].

Um estudo analisou os efeitos da diálise peritoneal por um mês e demonstrou a ocorrência de uma diminuição dos níveis de beta amiloide, da neuroinflamação, neurodegeneração e déficits cognitivos [JIN et al., 2017]. Outro estudo buscou avaliar somente a taxa de filtração glomerular e o comprometimento cognitivo [KONG et al., 2020]. Nesses estudos houve análise da memória, velocidade do processamento de informações, habilidades visuoespaciais, linguagem e funções executivas através de testes para identificar o nível de função neurocognitivo além de classificação dos níveis de filtração glomerular [SZERLIP et al., 2015]. Em seguida foram feitas correlações entre os valores encontrados que constataram prejuízo das funções cognitivas em indivíduos com maior comprometimento da função renal de filtração glomerular evidenciando correlação positiva entre dois fatores [G., 2018; KONG et al., 2020].

Os estudos que não identificaram associação entre doenças renais e a doença de Alzheimer, houveram observações feitas pelos autores que justificaram a não associação. Em um destes estudos, no qual as taxas baixas de filtração glomerular e a diminuição da capacidade cognitiva são avaliadas, o resultados foi atribuído a população estudada e ao grau de comprometimento renal, ressaltando que os estudos que encontram relação positiva entre os dois fatores tendem a ser realizados com pessoas mais jovens e com maior nível de comprometimento renal [GABIN, 2020; GUERVILLE, 2020; GUPTA et al., 2017; PATERSON et al., 2017; GUPTA et al., 2020]. Da mesma forma, outro estudo que avaliou a relação entre a taxa de filtração glomerular e atrofia cerebral traz a ressalva de que a idade dos participantes tem grande influência nos resultados além do grau de comprometimento renal [GRASING et al., 2022].

5 CONCLUSÃO

As evidências encontradas nos estudos incluídos nesta revisão integrativa da literatura apontaram uma forte relação entre o comprometimento da função renal, em especial a taxa de filtração glomerular, em decorrência de doenças renais crônicas e o desenvolvimento, ou agravamento, da doença de Alzheimer. Pode-se observar que a idade e grau de comprometimento renal dos pacientes demonstraram ter grande influência no desfecho da doença. Para pacientes submetidos a hemodiálise foi observado uma interrupção na progressão da doença de Alzheimer, devido a remoção rápida de proteína beta amilase diluída no sangue.

REFERÊNCIAS

G., Vinothkumar; S., Krishnakumar; SURESHKUMAR; G., Shivashekar; S., Sreedhar; PREETHIKRISHNAN; S., Dinesh; A., Sundaram; D., Balakrishnan; RIYA. Therapeutic impact of rHuEPO on abnormal platelet APP, BACE 1, presenilin 1, ADAM 10 and A β expressions in chronic kidney disease patients with cognitive dysfunction like Alzheimer's disease: a pilot study. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, [S.L.], v. 104, p. 211-222, ago. 2018. Elsevier BV. <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2018.05.028>.

GABIN, Jessica Mira; ROMUNDSTAD, Solfrid; SALTVEDT, Ingvild; HOLMEN, Jostein. Moderately increased albuminuria, chronic kidney disease and incident dementia: the hunt study. *Bmc Nephrology*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 261-271, 12 jul. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-019-1425-8>.

GRASING, Michael; SHARMA, Palash; LEPPING, Rebecca J.; HONEA, Robyn; BURNS, Jeffrey M.; BROOKS, William M.; GUPTA, Aditi. Association between the Estimated Glomerular Filtration Rate and Brain Atrophy in Older Adults. *American Journal Of Nephrology*, [S.L.], v. 53, n. 2-3, p. 176-181, 2022. S. Karger AG. <http://dx.doi.org/10.1159/000521892>.

GRONEWOLD, Janine; KLAFKI, Hans-Wolfgang; BALDELLI, Enrico; KALTWASSER, Britta; SEIDEL, Ulla K.; TODICA, Olga; VOLSEK, Michaela; HAUßMANN, Ute; WILTFANG, Jens; KRIBBEN, Andreas. Factors Responsible for Plasma β -Amyloid Accumulation in Chronic Kidney Disease. *Molecular Neurobiology*, [S.L.], v. 53, n. 5, p. 3136-3145, 28 maio 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-015-9218-y>.

GRONEWOLD, Janine; TODICA, Olga; KLAFKI, Hans-Wolfgang; SEIDEL, Ulla K.; KALTWASSER, Britta; WILTFANG, Jens; KRIBBEN, Andreas; BRUCK, Heike; HERMANN, Dirk M.. Association of Plasma β -Amyloid with Cognitive Performance and Decline in Chronic Kidney Disease. *Molecular Neurobiology*, [S.L.], v. 54, n. 9, p. 7194-7203, 29 out. 2016. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-016-0243-2>.

GUERVILLE, Florent; BARRETO, Philippe de Souto; COLEY, Nicola; ANDRIEU, Sandrine; MANGIN, Jean-François; CHUPIN, Marie; PAYOUX, Pierre; OUSSET, Pierre-Jean; ROLLAND, Yves; VELLAS, Bruno. Kidney Function and Cognitive Decline in Older Adults: examining the role of neurodegeneration. *Journal Of The American Geriatrics Society*, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 651-659, 20 nov. 2020. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.16954>.

GUPTA, Aditi; KENNEDY, Kevin; PERALES-PUCHALT, Jaime; DREW, David; BEDDHU, Srinivasan; SARNAK, Mark; BURNS, Jeffrey. Mild-moderate CKD is not associated with cognitive impairment in older adults in the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative cohort. *Plos One*, [S.L.], v. 15, n. 10, p. 1-12, 9 out. 2020. Public Library of Science (PLoS). <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0239871>.

GUPTA, Aditi; MAHNKEN, Jonathan D.; JOHNSON, David K.; THOMAS, Tashra S.; SUBRAMANIAM, Dipti; POLSHAK, Tyler; GANI, Imran; CHEN, G. John; BURNS,

Jeffrey M.; SARNAK, Mark J.. Prevalence and correlates of cognitive impairment in kidney transplant recipients. *Bmc Nephrology*, [S.L.], v. 18, n. 1, p. 158-165, 12 maio 2017. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12882-017-0570-1>.

HAO, Yiming; REYES, Luis Tanon; MORRIS, Robert; XU, Yifeng; WANG, Yiqin; CHENG, Feng. Changes of protein levels in human urine reflect the dysregulation of signaling pathways of

chronic kidney disease and its complications. *Scientific Reports*, [S.L.], v. 10, n. 1, p. 20743-20743, 27 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1038/s41598-020-77916-z>.

HUNG, Peir-Haur; YEH, Chih-Ching; SUNG, Fung-Chang; HSIAO, Chih-Yen; MUO, Chih-Hsin; HUNG, Kuan-Yu; TSAI, Kuen-Jer. Erythropoietin prevents dementia in hemodialysis patients: a nationwide population-based study. *Aging*, [S.L.], v. 11, n. 17, p. 6941-6950, 5 set. 2019. Impact Journals, LLC. <http://dx.doi.org/10.18632/aging.102227>.

KATO, Masao; KAWAGUCHI, Kazunori; NAKAI, Sigeru; MURAKAMI, Kazutaka; HORI, Hideo; OHASHI, Atsushi; HIKI, Yoshiyuki; ITO, Shinji; SHIMANO, Yasunobu; SUZUKI, Nobuo. Potential therapeutic system for Alzheimer's disease: removal of blood aβs by hemodialyzers and its effect on the cognitive functions of renal-failure patients. *Journal Of Neural Transmission*, [S.L.], v. 119, n. 12, p. 1533-1544, 15 jun. 2012. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-012-0844-5>.

KITAGUCHI, Nobuya; HASEGAWA, Midori; ITO, Shinji; KAWAGUCHI, Kazunori; HIKI, Yoshiyuki; NAKAI, Sigeru; SUZUKI, Nobuo; SHIMANO, Yasunobu; ISHIDA, Osamu; KUSHIMOTO, Hiroko. A prospective study on blood Aβ levels and the cognitive function of patients with hemodialysis: a potential therapeutic strategy for alzheimer's disease. *Journal Of Neural Transmission*, [S.L.], v. 122, n. 11, p. 1593-1607, 31 jul. 2015. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-015-1431-3>.

KITAGUCHI, Nobuya; TATEBE, Harutsugu; SAKAI, Kazuyoshi; KAWAGUCHI, Kazunori; MATSUNAGA, Shinji; KITAJIMA, Tomoko; TOMIZAWA, Hiroshi; KATO, Masao; SUGIYAMA, Satoshi; SUZUKI, Nobuo. Influx of Tau and Amyloid-β Proteins into the Blood During Hemodialysis as a Therapeutic Extracorporeal Blood Amyloid-β Removal System for Alzheimer's Disease. *Journal Of Alzheimer'S Disease*, [S.L.], v. 69, n. 3, p. 687-707, 4 jun. 2019. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-190087>.

KONG, Ji Yoon; KIM, Jin Sug; KANG, Min Hye; HWANG, Hyeon Seok; WON, Chang Won; JEONG, Kyung Hwan. Renal dysfunction is associated with decline of cognitive function in community-dwelling older adults: korean frailty and aging cohort study. *Bmc Geriatrics*, [S.L.], v. 20, n. 1, p. 462-471, 10 nov. 2020. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s12877-020-01862-8>.

KUO, Yi-Ting; LI, Chung-Yi; SUNG, Junne-Ming; CHANG, Chiung-Chih; WANG, Jung-Der; SUN, Chien-Yao; WU, Jia-Ling; CHANG, Yu-Tzu. Risk of dementia in patients with end-stage renal disease under maintenance dialysis—a nationwide population-based study with consideration of competing risk of mortality. *Alzheimer'S Research & Therapy*, [S.L.], v. 11, n. 1, p. 31-31, 9 abr. 2019. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1186/s13195-019-0486-z>.

LIU, Yu-Hui; XIANG, Yang; WANG, Ye-Ran; JIAO, Shu-Sheng; WANG, Qing-Hua; BU, Xian-Le; ZHU, Chi; YAO, Xiu-Qing; GIUNTA, Brian; TAN, Jun. Association Between Serum Amyloid-Beta and Renal Functions: implications for roles of kidney in amyloid-beta clearance. *Molecular Neurobiology*, [S.L.], v. 52, n. 1, p. 115-119, 14 ago. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-014-8854-y>.

LIZIO, Roberta; BABILONI, Claudio; PERCIO, Claudio del; LOSURDO, Antonia; VERNÒ, Lucia; TOMMASO, Marina de; MONTEMURNO, Anna; DALFINO, Giuseppe; CIRILLO, Pietro; SORICELLI, Andrea. Different Abnormalities of Cortical Neural Synchronization Mechanisms in Patients with Mild Cognitive Impairment due to Alzheimer's and Chronic Kidney Diseases: an eeg

study. Journal Of Alzheimer'S Disease, [S.L.], v. 65, n. 3, p. 897-915, 11 set. 2018. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-180245>.

MCADAMS-DEMARCO, Mara A.; BAE, Sunjae; CHU, Nadia; GROSS, Alden L.; BROWN, Charles H.; OH, Esther; ROSENBERG, Paul; NEUFELD, Karin J.; VARADHAN, Ravi; ALBERT, Marilyn. Dementia and Alzheimer's Disease among Older Kidney Transplant Recipients. Journal Of The American Society Of Nephrology, [S.L.], v. 28, n. 5, p. 1575-1583, 15 dez. 2016. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1681/asn.2016080816>.

MCADAMS-DEMARCO, Mara A.; DAUBRESSE, Matthew; BAE, Sunjae; GROSS, Alden L.; CARLSON, Michelle C.; SEGEV, Dorry L.. Dementia, Alzheimer's Disease, and Mortality after Hemodialysis Initiation. Clinical Journal Of The American Society Of Nephrology, [S.L.], v. 13, n. 9, p. 1339-1347, 9 ago. 2018. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.2215/cjn.10150917>.

MIWA, K.; TANAKA, M.; OKAZAKI, S.; FURUKADO, S.; YAGITA, Y.; SAKAGUCHI, M.; MOCHIZUKI, H.; KITAGAWA, K.. Chronic kidney disease is associated with dementia independent of cerebral small-vessel disease. Neurology, [S.L.], v. 82, n. 12, p. 1051-1057, 19 fev. 2014. Ovid Technologies (Wolters Kluwer Health). <http://dx.doi.org/10.1212/wnl.0000000000000251>.

MOHER, D. *et al.* Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. v. 6, n.7, p. e1000097, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

PATERSON, Euan N.; WILLIAMS, Michael A.; PASSMORE, Peter; SILVESTRI, Giuliana; MACGILLIVRAY, Tom J.; MAXWELL, Alexander P.; MCKAY, Gareth J.. Estimated Glomerular Filtration Rate is not Associated with Alzheimer's Disease

in a Northern Ireland Cohort. Journal Of Alzheimer'S Disease, [S.L.], v. 60, n. 4, p. 1379-1385, 7 nov. 2017. IOS Press. <http://dx.doi.org/10.3233/jad-170480>.

SHEA, Yat Fung; CHU, Leung-Wing; MOK, Ming-Yee Maggie; LAM, Man-Fai. Amyloid beta 1-42 and tau in the cerebrospinal fluid of renal failure patients for the diagnosis of Alzheimer's disease. Journal Of Nephrology, [S.L.], v. 27, n. 2, p. 217-220, 29 jan. 2014. Springer Science and Business Media LLC. <http://dx.doi.org/10.1007/s40620-014-0043-6>.

SZERLIP, Harold M.; EDWARDS, Melissa L.; WILLIAMS, Benjamin J.; JOHNSON, Leigh A.; VINTIMILLA, Raul M.; O'BRYANT, Sid E.. Association Between Cognitive Impairment and Chronic Kidney Disease in Mexican Americans. Journal Of The American Geriatrics Society, [S.L.], v. 63, n. 10, p. 2023-2028, out. 2015. Wiley. <http://dx.doi.org/10.1111/jgs.13665>.