

Avaliação transversal do comprometimento cognitivo leve em doença renal crônica pré-dialítica e associação com inflamação e alterações na ressonância magnética: o que os olhos não veem

Cross-sectional assessment of mild cognitive impairment in pre-dialysis chronic kidney disease and association with inflammation and magnetic

resonance changes: what the eyes do not see

RESUMO

Introdução: O comprometimento cognitivo leve (CCL) é prevalente e subdiagnosticado na doença renal crônica (DRC), condição com a qual compartilha fatores fisiopatológicos como a inflamação crônica. **Objetivo:** Avaliar a associação do CCL na DRC estágios 1 a 5, com marcadores inflamatórios e alterações de exames de imagem por ressonância magnética (RM). **Pacientes e métodos:** Estudo transversal em pacientes adultos, com DRC pré-dialítica. CCL foi avaliado pelo *Montreal Cognitive Assessment* (MoCA) e a taxa de filtração glomerular estimada (TFGe), pela equação do CKD-EPI. Dados sociodemográficos e clínicos foram coletados nos prontuários médicos. Dosadas citocinas IL-4, IL-6, IL-17, o TNF- α e PCR-us. A RM do encéfalo foi realizada em aparelho de 1,5 Tesla, sem contraste. Realizada análise descritiva seguida por comparação de pontuações do MoCA anormais versus normais entre todas as variáveis estudadas. A regressão linear foi realizada usando MoCA como uma variável dependente, ajustada para fatores de confusão. **Resultados:** De 111 pacientes convidados, oitenta completaram a avaliação neuropsicológica, 56 realizaram RM, tendo sido incluídos no estudo. A média de idade foi de $56,3 \pm 8,3$ anos e 51,8% (n = 29) apresentavam MoCA alterado. Quando comparado ao grupo MoCA normal, o grupo MoCA alterado apresentou níveis mais elevados de IL-6 e IL-17. Não houve correlação entre MoCA alterado com TFGe nem com anormalidades na RM. Nos modelos ajustados, a IL-6 foi preditor independente do MoCA alterado. **Conclusão:** O CCL avaliado pelo MoCA foi prevalente em pacientes com DRC pré-dialítica, associou-se com inflamação e não apresentou correlação com alterações da RM.

Descritores: Disfunção Cognitiva; Insuficiência Renal Crônica; Inflamação; Imageamento por Ressonância Magnética.

ABSTRACT

Introduction: Mild cognitive impairment (MCI) is a prevalent and underdiagnosed condition in chronic kidney disease (CKD), that shares common pathophysiological factors such as chronic inflammation. **Objective:** To evaluate the association of MCI in CKD stages 1-5 using inflammatory markers and changes by magnetic resonance imaging (MRI). **Patients and Methods:** Cross-sectional study in adult patients with pre-dialysis CKD. MCI was assessed by the Montreal Cognitive Assessment (MoCA) and the estimated glomerular filtration rate (eGFR) by the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation. Sociodemographic and clinical data were captured from medical records. The cytokines IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α and hs-CRP were determined. Brain MRI was performed in a 1.5 Tesla device, without paramagnetic contrast. A descriptive analysis followed by a comparison of abnormal versus normal MoCA scores among all studied variables. A linear regression analysis was performed using MoCA as a dependent variable, adjusted for confounding factors. **Results:** Of 111 invited patients, eighty completed the neuropsychological assessment and 56 underwent MRI, and were included in the study. Mean age was 56.3 ± 8.3 years and 51.8% (n = 29) had altered MoCA. When compared to the group with normal MoCA, the group with altered MoCA had higher levels of IL-6 and IL-17. There was no correlation between altered MoCA with eGFR or with MRI abnormalities. **Conclusion:** MCI assessed by MoCA was prevalent in patients with pre-dialysis CKD, it was associated with inflammation and showed no correlation with MRI changes.

Keywords: Cognitive Dysfunction; Renal Insufficiency, Chronic; Inflammation; Magnetic Resonance Imaging.

Autores


Leopoldo Antônio Pires^{1,2} 

Ana Laura Maciel de Almeida^{1,2} 


Marilise de Andrade Paraízo^{1,2} 


José Otávio do Amaral Corrêa^{1,2} 

Débora dos Santos Dias^{1,2}

Neimar da Silva Fernandes^{1,2} 

Danielle Guedes Andrade Ezequiel^{1,2}

Rogério Baumgratz de Paula^{1,2} 

Natália Maria da Silva Fernandes^{1,2} 

¹Universidade Federal de Juiz de Fora, Empresa Brasileira de Serviços Hospitalares, Juiz de Fora, MG, Brasil.

²Universidade Federal de Juiz de Fora, Núcleo Interdisciplinar de Estudos, Pesquisas em Nefrologia (NIEPEN), Juiz de Fora, MG, Brasil.

Data de submissão: 16/08/2021.

Data de aprovação: 09/11/2021.

Publicado em: 14/02/2022.

Correspondência para:

Natália Maria da Silva Fernandes.

E-mail: nataliafernandes02@gmail.com

DOI: <https://doi.org/10.1590/2175-8239-JBN-2021-0194>



INTRODUÇÃO

Uma das conquistas da humanidade foi a melhora no diagnóstico e tratamento de doenças materno-infantis e infectocontagiosas, reduzindo, de forma acentuada, a taxa de morbimortalidade. Esse fenômeno acarretou o predomínio de doenças crônicas não transmissíveis (DCNT), destacando-se a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e o diabetes mellitus (DM), cenário propício para o aumento da prevalência das doenças cardiovasculares (DCV), da doença renal crônica (DRC) e das síndromes demenciais¹.

A prevalência da DRC tem aumentado de modo significativo, sendo estimada em cerca de 11% da população mundial². Fenômeno semelhante ocorre com o comprometimento cognitivo (CC) e com as demências, particularmente em países de baixa e média renda, nos quais o CC associa-se ao envelhecimento populacional, ao baixo nível socioeconômico e educacional e à maior frequência de fatores de risco potencialmente modificáveis, como HAS, sedentarismo, uso abusivo de álcool, etc^{3,4}.

Na América Latina, as demências constituem um problema crescente, resultado dos altos índices de analfabetismo e da transição demográfica observada nesse continente⁵. Entre as demências, a doença de Alzheimer perfaz cerca de dois terços dos casos, seguida da demência vascular, demência mista, demência por corpúsculos de Lewy e degeneração frontotemporal^{6,7}. Via de regra, para avaliação do CC, utilizam-se protocolos específicos. Nesses, os instrumentos de rastreio cognitivo mais citados são o Miniexame do Estado Mental (MEEM)⁸ e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA)⁹, associados à avaliação de atividades funcionais, habitualmente feita por meio do questionário de atividades funcionais de Pfeffer et al. (1982)¹⁰, além de exames laboratoriais para pesquisa de sífilis (VDRL), dosagem da vitamina B12, de hormônios tireoidianos e a sorologia para o vírus da imunodeficiência humana (HIV). A esses se associa à realização de exames de neuroimagem, representados pela tomografia computadorizada (TC) de crânio e/ou ressonância magnética (RM) do encéfalo, visando à exclusão de causas reversíveis de CC¹¹.

Nos últimos anos, a associação de DRC nas categorias 4 e 5 a quadros demenciais tem sido relatada por diferentes autores¹²⁻¹⁴. Precedendo o diagnóstico da demência, ocorre o CC inicialmente leve e progressivo, frequentemente não diagnosticado. O comprometimento cognitivo leve (CCL), descrito por Petersen et al. (1999)¹⁵, é definido como alteração cognitiva sem repercussões funcionais, sendo uma condição intermediária entre a normalidade e a demência.

A partir de então, ocorreram vários relatos de CC em diferentes estágios da DRC, atingindo até dois terços dessa população. Etiologicamente, o CCL é atribuído a fatores como toxinas urêmicas, inflamação e estresse oxidativo entre outros^{16,17}. Esses fatores determinam disfunção endotelial e, posteriormente, lesões vasculares identificáveis por meio da RM do encéfalo e caracterizadas por hiperintensidades na substância branca, infartos cerebrais subclínicos ou atrofia cortical^{18,19}. Portanto, em casos iniciais de CC na DRC, essas alterações, de natureza funcional, não são passíveis de identificação pela RM, dificultando o diagnóstico precoce.

É sabido que o CC impacta no tratamento da DRC, por interferir na compreensão das orientações dos profissionais de saúde, reduzir a adesão às orientações dietéticas e ao tratamento farmacológico nessa população. Dessa forma, é imprescindível o diagnóstico do CCL o mais precocemente possível^{17,19,20}. A hipótese é que, na DRC, as alterações cognitivas são inicialmente de natureza funcional e, por conseguinte, não identificáveis pela RM. Frente ao exposto, este estudo centra-se em avaliar o CCL detectado por meio do MoCA, marcadores inflamatórios e alterações na RM do encéfalo, em pacientes com DRC sob tratamento conservador.

PACIENTES E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade Federal de Juiz de Fora, sob protocolo n.º. 183.387.

Trata-se de um estudo transversal, de uma base de dados criada para análise cognitiva de pacientes com DRC pré-dialítica, denominada NEFROCOG. Para essa base, foram convidados pacientes agendados para consultas clínicas no ambulatório do Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora-MG (CHM-JF), no período de março 2013 a dezembro de 2014. Os pacientes foram contactados por telefone e agendados para a avaliação neuropsicológica individual, em dia diferente daquele da consulta clínica.

Foi utilizada amostra por conveniência, composta por 111 pacientes atendidos pelo CHM-JF de atenção secundária em HAS, DM e DRC. Desses, 14 foram utilizados em um projeto-piloto, realizado para calibração da aplicação dos testes. Como critérios de inclusão definiram-se: pacientes com DRC nas categorias 1 a 5 em tratamento conservador (não dialítico); idade > 21 e < 65 anos; e concordância em participar do estudo e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram excluídos pacientes com história prévia de acidente vascular cerebral (AVC); doenças infecciosas ou degenerativas do Sistema Nervoso Central (SNC); presença de delírium e/ou distúrbios psicóticos; história prévia de traumatismo cranioencefálico; distúrbios visuais e auditivos que impedissem a realização dos testes; diagnóstico para o HIV e/ou de Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS); e contraindicação ou intolerância à realização de RM.

As variáveis sociodemográficas e clínicas analisadas foram coletadas do prontuário dos pacientes ou investigadas com os mesmos. Avaliaram-se: idade, dominância hemisférica, nível de escolaridade (< 4 anos ou > 4 anos), sexo, cor, estado civil e renda familiar. As variáveis clínicas incluíram: HAS, DM, DCV, hipotireoidismo, depressão, tabagismo, etilismo, sedentarismo, categoria da DRC e uso de medicamentos, a saber: opiáceos, anti-parkinsonianos, hipnóticos, antiepilépticos, benzodiazepínicos, antidepressivos, inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA), bloqueadores dos receptores da angiotensina (BRA), betabloqueadores, bloqueadores de canal de cálcio, bloqueadores adrenérgicos, vasodilatadores, diuréticos, estatinas, fibrato, vitamina D, antidiabéticos orais, insulina, eritropoetina, ferro, levotiroxina, nitratos e aspirina.

Para as variáveis laboratoriais foram coletadas amostras de sangue obtidas por punção venosa com o paciente em jejum de 12 horas, no mesmo período da avaliação clínica. Foram avaliadas: hemoglobina, ureia, creatinina, sódio, potássio, glicemia, hemoglobina glicada, cálcio, fósforo, magnésio, alanina aminotransferase/ aspartato aminotransferase (ALT/AST), colesterol total, lipoproteínas de alta densidade (HDL), lipoproteínas de baixa densidade (LDL), triglicérides, albumina, ácido úrico, ferritina, índice de saturação de transferrina (IST), paratormônio (PTH), hormônio tireoestimulante (TSH), vitamina B12, ácido fólico, vitamina D3, proteína C reativa ultrasensível (PCR-us), VDRL, anticorpos treponêmicos fluorescente (FTA-ABS), antígeno de superfície da hepatite B (HBsAg R), anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite B (Anti-HBs), anticorpo contra o antígeno de superfície da hepatite C (anti-HCV), taxa de filtração glomerular estimada (TFGe) e proteinúria.

Foram também avaliados marcadores inflamatórios representados pelas interleucinas (IL) IL-4, IL-6 e IL-17 e pelo fator de necrose tumoral alfa (TNF- α). Para tanto, foram coletadas amostras de 10 mL de sangue em tubos sem anticoagulante. Os tubos foram centrifugados a 3500 rpm e os soros coletados congelados em freezer a -86°C.

As dosagens desses marcadores foram realizadas pela técnica Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay (ELISA). As amostras foram quantificadas por comparação com as curvas-padrão recombinantes (concentrações dos anticorpos e recombinantes de acordo com recomendações do fabricante, PeProtech Inc, New Jersey).

AVALIAÇÃO E INSTRUMENTOS DE PESQUISA

Duas profissionais médicas (sendo uma especialista em neurologia e em psicologia) realizaram as avaliações, conduzidas em ambiente silencioso, em sessão única de aproximadamente uma hora.

Foram feitas anamneses estruturadas, aplicação de questionários clínicos de depressão para diagnóstico diferencial de CC e transtorno do humor. Os testes foram aplicados na mesma sequência para todos os pacientes e corrigidos somente pela examinadora neurologista/psicóloga. A sequência na aplicação dos testes neuropsicológicos leva em consideração tanto o desgaste mental do indivíduo ao realizar cada teste quanto a interferência da realização de um teste com relação a outro, o que poderia gerar, por exemplo, um aprendizado. Também devemos considerar que alguns testes são distratores.

Foram utilizados os testes Mini International Neuropsychiatric Interview/Mini International Neuropsychiatric Interview-Plus (M.I.N.I./M.I.N.I.-PLUS)²¹ para diagnóstico de depressão e o MoCA, na versão brasileira²², para diagnóstico de CC, ambos aplicados aos pacientes. Para interpretação do MoCA, o ponto de corte adotado para a população brasileira (≤ 25 pontos) foi reduzido para ≤ 24 pontos como estratégia de ajuste à escolaridade da amostra. A escolha do MoCA se deveu à boa sensibilidade do teste para a detecção de CCL quando comparado ao MEEM¹⁷.

Também foi utilizado o questionário de Pfeffer et al. (1982)¹⁰ para avaliação da funcionalidade do paciente. Esse teste foi aplicado ao acompanhante de modo simultâneo à avaliação do paciente ou via telefone.

Os questionários e testes, as funções e os domínios avaliados, bem como o ponto de corte utilizado para sua correção, estão contemplados no Quadro 1. O desfecho avaliado foi o CC avaliado pelo MoCA.

AVALIAÇÃO POR IMAGEM POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA DO ENCÉFALO

As imagens de RM do encéfalo foram realizadas em Aparelho Siemens/Avanto de alto campo (1,5 Tesla), sem a utilização de contraste paramagnético. Para a realização, foi utilizado protocolo específico recomendado para estudo de alterações cognitivas e demências²³.

Foram utilizadas três escalas visuais para avaliação das imagens obtidas por RM – Fazekas²⁴, MTA (Mesial Temporal Atrophy)²⁵ e ACG (Atrofia Cortical Global)²⁶ (Quadro 2). A análise das imagens foi feita por neurorradiologistas cegados.

ANÁLISE ESTATÍSTICA

Foi realizada uma análise descritiva dos dados com média, desvio-padrão, mediana ou percentagem conforme a característica da variável. A normalidade foi avaliada pelo teste de Kolmogorov-Smirnoff. Realizou-se uma comparação entre os pacientes que apresentavam MoCA normal vs. alterado entre as variáveis sociodemográficas, clínicas, laboratoriais, inflamatórias e imagens, utilizando-se os testes do Qui-quadrado e/ou t de Student para dados independentes e o teste de Mann-Whitney para comparar medianas. As correlações entre MoCA e TFGe com todas as variáveis foram realizadas pelo teste de correlação de Pearson ou Spearman.

Finalmente, foi realizada uma regressão linear, tendo como variável dependente o MoCA e variáveis confundidoras a idade, o sexo e TFGe. Para cada modelo utilizou-se um marcador inflamatório como variável confundidora associada, pois houve muita colinearidade entre elas, impedindo que fossem colocadas em um modelo único. Utilizou-se o software SPSS 17.0, Chicago, Illinois®.

RESULTADOS

Foram convidados 111 pacientes para participarem do estudo, sendo que 13 deles recusaram e quatro agendaram, mas não compareceram às avaliações. Os 94 restantes assinaram o TCLE e foram submetidos às avaliações. Desses, 14 compuseram o estudo-piloto, restando oitenta avaliações completas. Posteriormente à aplicação dos critérios de inclusão, oito pacientes foram excluídos e 16 recusaram a realização da RM do encéfalo, perfazendo uma amostra final de 56 pacientes (Figura 1).

QUADRO 1 QUADRO DEMONSTRATIVO DOS TESTES E QUESTIONÁRIOS UTILIZADOS NO ESTUDO

Testes/Questionários	Descrição/Funções	Pontuação
Montreal Cognitive Assessment (MoCA)* Nasreddine et al. ⁹	Avaliação da cognição global: habilidades visuoespaciais, funções executivas, linguagem, memória, atenção/orientação, cálculo, abstração.	de 0 a 30 Normal: ≥ 24 CCL: < 24
Questionário de atividades funcionais de Pfeffer. Pfeffer et al. ¹⁰	Dez perguntas sobre atividades instrumentais de vida diária e funções cognitivo-sociais. Respondido por acompanhante (presencial ou telefone).	De 0 a 30 ≥ 5 = comprometimento funcional
Mini/Mini-Plus** Lecrubier et al. ²¹	Entrevista diagnóstica baseada no DSM-IV e CID-10, subdividida em 12 etapas com respostas SIM/NÃO construindo um algoritmo cujo resultado tem valor diagnóstico de Depressão.	Veja se tem algo para escrever aqui ou se deixa assim: O resultado do algoritmo tem valor diagnóstico de Depressão.

CC: comprometimento cognitivo; *Disponível em www.mocatest.org; **Pode ser utilizado por clínicos e cópias são autorizadas para pesquisadores ou clínicos que trabalham em universidades, hospitais e instituições governamentais.

QUADRO 2 QUADRO DEMONSTRATIVO DAS ESCALAS UTILIZADAS NAS IMAGENS OBTIDAS POR RM

Escala/Gradação	0	1	2	3	4
FAZEKAS Lesões substância branca Leucoaraiose/ microangiopatia Fazekas et al. ²⁴	Sem alterações	Leve Focos pontilhados	Moderada Confluência inicial de focos	Acentuada Grandes áreas extensas e confluentes	XXX
MTA Atrofia hipocampal Scheltens et al. ²⁵	Sem alterações Sem atrofia	Apenas alargamento da fissura coroide	Também alargamento do corno temporal do ventrículo lateral	Perda moderada volume do hipocampo (diminuição da altura)	Perda severa de volume do hipocampo
ACG Atrofia cortical global Pasquier et al. ²⁶	Sem alterações Sem atrofia cortical	Leve Abertura de sulcos	Moderada Perda de volume dos giros	Severa Atrofia "lâmina de faca"	XXX

MTA: atrofia mesial temporal; ACG: atrofia cortical global.

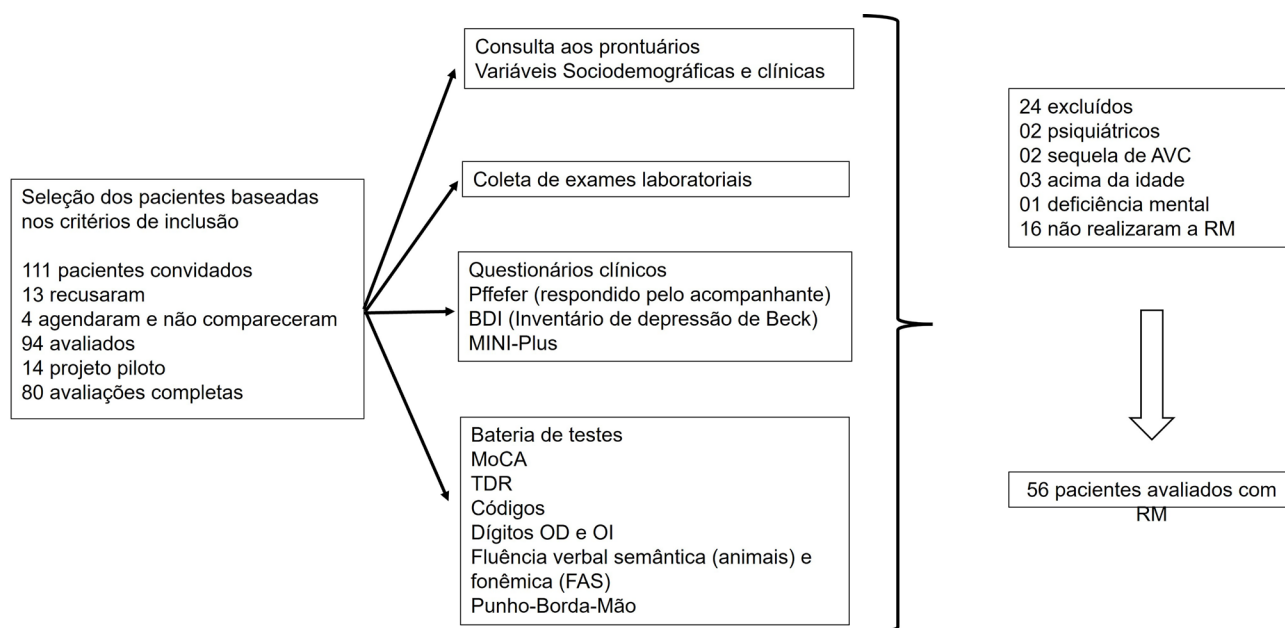


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Para a apresentação dos resultados, os pacientes foram distribuídos em dois grupos: MoCA normal (≥ 24 pontos) e MoCA alterado (< 24 pontos).

Em relação aos parâmetros sociodemográficos, observou-se tendência à alteração do MoCA em pacientes com maior idade ($58,2 \pm 6,9$ vs. $54,2 \pm 9,2$ anos; $p = 0,06$), bem como em pacientes com escolaridade < 4 anos quando comparados com aqueles > 4 anos ($p = 0,04$). Quanto à presença de comorbidades, pacientes com DM apresentaram tendência a terem MoCA alterado ($65,5\%$ vs. $38,5\%$, $p = 0,06$). Nas demais comorbidades, bem como nas diferentes categorias de DRC, não foram observadas alterações significantes (Tabela 1).

Quanto ao uso de medicamentos, foram encontradas alterações significantes em pacientes em uso de diuréticos ($92,3$ vs. $68,2$; $p = 0,04$), em uso de antidiabéticos orais ($73,1$ vs. $31,8$; $p = 0,008$) e de AAS ($75,9$ vs. $34,6$; $p = 0,002$). Não foram encontrados valores estatisticamente significantes nos demais medicamentos (Tabela 1).

Na avaliação laboratorial, observou-se sódio plasmático ($138,0$ vs. $139,6$ mEq/L; $p = 0,06$) e ferritina ($105,0$ vs. $157,7$; $p = 0,06$) ligeiramente superiores no grupo de pacientes com MoCA alterado. Contudo, esses dados não apresentaram significância estatística nem relevância clínica. O mesmo foi observado em relação aos triglicerídeos, que foram inferiores no grupo com MoCA alterado ($148,5$ vs. $222,9$ mg/dL; $p = 0,06$). Importante ressaltar que não houve diferença estatisticamente significante nos demais exames, incluindo a TFG_e (Tabela 2 e Figura 2).

Além disso, não foi observada associação entre TFG_e e variáveis inflamatórias (Figura 3).

O estudo de neuroimagem foi realizado por RM, padrão-ouro para avaliação de lesões da substância branca por detectar microangiopatias ou leucoaraiose, marcadores de CC de natureza vascular. Essas lesões, avaliadas pela escala de Fazekas,²⁴ apresentaram pontuação 0 em 17,1% dos casos e pontuação 1 em 60,7%, ou seja, alterações ausentes ou leves na substância branca, não justificando, portanto, a presença de CC de natureza vascular. Em apenas 19,6% dos casos foram constatadas microangiopatia moderada ou Fazekas 2. Contudo, por se tratar de pacientes em sua maioria hipertensos, a HAS per se justificaria a presença destas alterações.

Na escala MTA²⁵, utilizada para avaliar alterações mesiais dos lobos temporais, alterações essas correlacionadas à doença de Alzheimer, não foram detectadas alterações (MTA 0) em 81,8% dos casos, e em 16,4% foram detectadas alterações discretas ou leves. Assim, à semelhança da escala anterior, não foram detectadas alterações relacionadas à doença de Alzheimer por meio da escala MTA.

Na terceira escala utilizada, a ACG²⁶, o mesmo comportamento foi observado. Em 98,2% dos casos, a atrofia cortical variou entre 0 (74,5%) e 1 (23,6%), ou seja, não se observou atrofia na maioria dos casos e, quando presente, era de grau discreto. Em apenas 1,8% foi detectada atrofia cortical acentuada. Portanto, não foram observadas alterações de imagem estatisticamente significantes nos grupos MoCA normal e MoCA alterado (Tabela 3).

TABELA 1 COMPARAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS SOCIODEMOGRÁFICAS E CLÍNICAS EM PACIENTES COM MoCA ALTERADO VS. NORMAL

Variável	MoCA alterado	MoCA normal	p	
	Idade (média; dp)	58,2 ± 6,9	54,2 ± 9,2	0,06
Sexo (%)	Masculino	55,2	55,6	0,59
	Feminino	44,8	44,4	
Cor (%)	Branco	41,4	50,0	0,68
	Preto	24,1	15,4	
	Pardo	34,5	34,6	
Estado civil (%)	Casado (união estável)	55,1	63,0	0,42
	Divorciado/Separado	24,1	7,4	
	Solteiro	6,9	14,8	
	Viúvo	13,8	14,8	
Escolaridade	Média; dp	52,2 ± 2,8	6,8 ± 2,8	0,04
	≥ 4 anos (%)	82,8	96,2	0,12
	< 4 anos (%)	17,2	3,8	
Renda (SM) (%)	Até 2	60,0	50,0	0,82
	2-4	33,3	38,9	
	> 4	6,7	11,1	
Comorbidades (%)	IMC (%)	29,9 ± 4,7	31,2 ± 5,0	0,37
	PAS (média; dp)	143,7 ± 25,1	147,1 ± 23,1	0,62
	PAD (média; dp)	87,3 ± 13,6	91,9 ± 15,3	0,27
	HAS	96,6	92,6	0,60
	DM	65,5	38,5	0,06
	DCV	36,0	39,1	0,52
	Depressão (Mini Plus)	20,7	22,2	0,88
	Hipotireoidismo	16,0	18,2	0,57
	Tabagismo	23,1	18,5	0,74
	Etilismo	4,0	14,8	0,35
	Sedentarismo	22,2	30,4	0,36
	1	3,4	11,5	0,76
	2	6,9	7,7	
Categoria DRC (%)	3A	27,6	15,4	
	3B	34,5	42,3	
	4	24,1	19,2	
	5	3,4	3,8	
	Opiáceos	0	0	
Medicações em uso (%)	Anti-parkinsonianos	0	3,8	0,43
	Hipnóticos	3,6	0	0,52
	Antiepilépticos	14,3	20,0	0,71
	Benzodiazepínicos	17,9	20,0	0,84
	Antidepressivos	38,5	45,5	0,77
	IECA	53,8	45,5	0,77
	BRA	65,5	46,2	0,12
	Betabloqueadores	51,7	50,0	0,55
	Bloqueadores adren.	10,7	19,2	0,31
	Vasodilatadores	3,4	3,8	0,72
	Bloq. de canal de cálcio	34,5	46,2	0,27
	Diuréticos	92,3	68,2	0,04
	Estatinas	57,7	54,5	0,52
	Vitamina D	15,4	13,6	0,6
	Hipoglicemiante oral	73,1	31,8	0,008
	Insulina	27,6	15,4	0,22
	Eritropoietina	3,8	0	0,54
Ferro	0	4,5	0,45	
Levotiroxina	7,7	9,1	0,86	
Nitrato	3,4	3,8	0,72	
AAS	75,9	34,6	0,002	

dp (±): desvio-padrão; %: percentual; ≥: maior ou igual; <: menor que; SM: salário mínimo; IMC: índice de massa corpórea; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes *mellitus*; DCV: doença cardiovascular; DRC: doença renal crônica; IECA: inibidores da enzima conversora de angiotensina; BRA: bloqueadores dos receptores de angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico.

TABELA 2 COMPARAÇÃO ENTRE VARIÁVEIS LABORATORIAIS EM PACIENTES COM MoCA ALTERADO VS. NORMAL (PONTO DE CORTE ≥ 24)

Variável		MoCA alterado média/dp	MoCA normal média/dp	p
Creatinina	mg/dL	1,9 \pm 1,0	2,1 \pm 1,4	0,50
TFGe	mL/min/m ² /SC	42,1 \pm 18,9	45,8 \pm 25,3	0,54
Proteinúria	g/24h	695,4 \pm 1263,4	347,1 \pm 316,6	-
Ureia	mg/dL	58,1 \pm 31,8	64,0 \pm 37,9	0,59
Glicose	mg/dL	118,5 \pm 47,1	122,7 \pm 56,8	0,79
Hemoglobina Glicada	%	7,6 \pm 2,8	8,2 \pm 3,7	0,58
Sódio	mEq/L	138 \pm 3,2	139,6 \pm 2,7	0,06
Potássio	mEq/L	4,5 \pm 0,7	4,7 \pm 0,7	0,46
Magnésio	mg/dL	1,8 \pm 0,3	1,7 \pm 0,2	0,11
Ácido úrico	mg/dL	6,4 \pm 1,4	6,9 \pm 2,0	0,29
Cálcio	mg/dL	9,6 \pm 0,4	9,3 \pm 0,8	0,23
Fósforo	mg/dL	3,9 \pm 0,8	3,6 \pm 0,7	0,13
PTHi	pg/mL	153,7 \pm 150,8	188,8 \pm 243,9	0,57
Hemoglobina	g/dL	13,0 \pm 1,9	13,5 \pm 1,6	0,47
Ferritina	μ mol/L	105,0 \pm 83,3	157,7 \pm 95,7	0,06
IST	%	26,9 \pm 10,6	29,9 \pm 8,8	0,33
ALT	UI/L	22,0 \pm 22,3	16,7 \pm 9,9	0,38
AST	UI/L	28,0 \pm 21,1	21,6 \pm 7,2	0,26
Colesterol total	mg/dL	158,8 \pm 43,5	171,4 \pm 37	0,32
HDL	mg/dL	41,5 \pm 10,8	37,0 \pm 8,2	0,13
LDL	mg/dL	126,4 \pm 54,3	116,3 \pm 45,9	0,54
Triglicérides	mg/dL	148,5 \pm 84,1	222,9 \pm 148,9	0,055
Albumina	g/dL	4,0 \pm 0,38	4,0 \pm 0,4	0,62
TSH	mUI/L	3,7 \pm 4,4	2,2 \pm 1,9	0,16
Vitamina B12	pg/mL	363,5 \pm 171,7	351,14 \pm 155,5	0,81
Ácido fólico	ng/mL	9,3 \pm 3,6	8,7 \pm 3,5	0,60
Vitamina D3	ng/mL	31,0 \pm 6,6	27,9 \pm 7,5	0,23
VDRL	pos./neg.	4,8	0	0,24
FTA-ABS	pos./neg.	9,5	0	0,10

Teste t para amostras independentes ou Qui-quadrado; (\pm): desvio-padrão; mg/dL: miligramas por decilitro; TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; mL/min/m²/SC: mililitro por minuto por metro quadrado; g/24h: gramas em 24 horas; %: percentual; mEq/L: miliequivalente por litro; PTHi: paratormônio intacto; pg/mL: picograma por mililitro; g/dL: grama por decilitro; μ mol/L: micromol por litro IST: índice de saturação de transferrina; UI/L: Unidades Internacionais por litro; ALT: alanina aminotransferase; AST: aspartato aminotransferase; HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baixa densidade; TSH: hormônio tireoestimulante; mUI/L: miliunidades internacionais por litro; ng/mL: nanograma por mililitro; VDRL: Laboratório de pesquisa de doenças venéreas; FTA-ABS: anticorpos treponêmicos fluorescente.

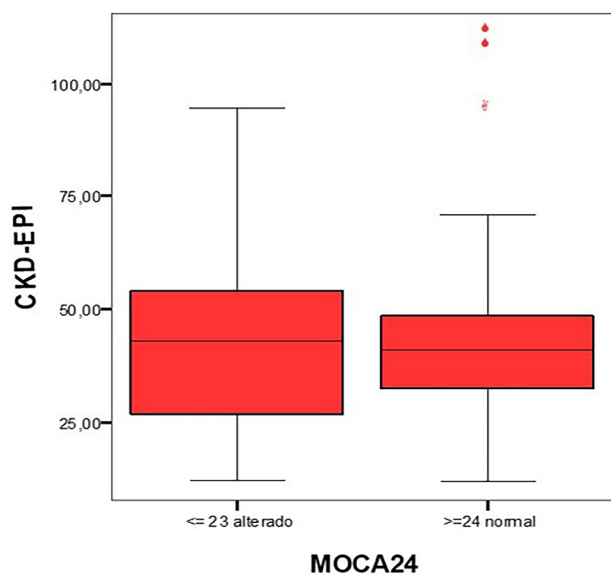


Figura 2. Gráfico da TFGe pela fórmula CKD-EPI vs. MoCA alterado e normal.

Conforme pode ser visto na Tabela 4 e na Figura 4, observaram-se importantes diferenças entre os níveis das IL-6, IL-17 e TNF- α entre pacientes com MoCA alterado comparados com o normal.

Nos modelos de análise de regressão linear (Tabela 5) utilizando o MoCA como variável dependente e numérica contínua, ajustou-se todos os modelos para idade, sexo e TFGe. As variáveis IL-4, IL-6, IL-17 e TNF- α não foram colocadas em um mesmo modelo por apresentar elevada colinearidade; portanto, cada modelo foi ajustado para cada uma destas variáveis isoladamente. O modelo não foi ajustado para a variável DM por ser esta uma população que apresenta comportamento diverso.

No modelo 1, ajustado para a IL-17, observou-se que o sexo masculino e a IL-17 se associaram de forma independente com o MoCA, sendo que o sexo masculino se associou de forma positiva e a IL-17, de forma negativa.

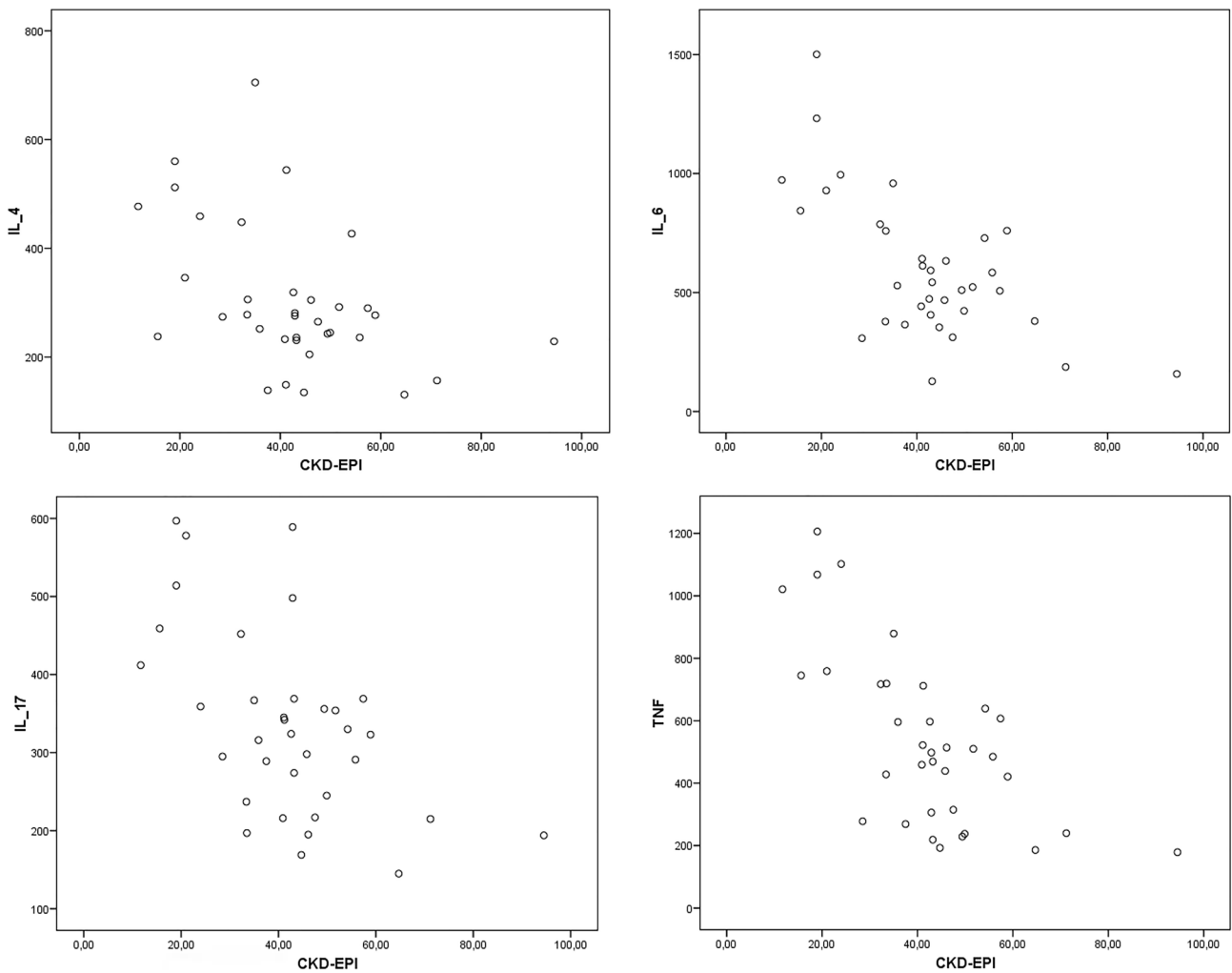


Figura 3. Gráficos de dispersão mostrando correlações entre TFGe pela CKD-EPI e IL-4, IL-6, IL-17, TNF- α .
 IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17; CKD-EPI: Equação de Colaboração da Epidemiologia da Doença Renal Crônica.

TABELA 3 COMPARAÇÃO ENTRE AS ESCALAS FAZEKAS, MTA, ACG EM PACIENTES COM MoCA ALTERADO VS. NORMAL (PONTO DE CORTE ≥ 24) POR QUI-QUADRADO

Dados		MoCA alterado	MoCA normal	p
FAZEKAS (%)	0	17,2	18,5	0,67
	1	62,1	59,3	
	2	20,7	18,5	
	3	0	0	
	Outros	0	3,7	
MTA (%)	0	72,4	92,3	0,11
	1	24,1	7,7	
	2	3,4	0	
	3	0	0	
	4	0	0	
ACG (%)	0	65,5	84,6	0,18
	1	31,0	15,4	
	2	0	0	
	3	3,4	0	
OUTROS ACHADOS (%)	Lacuna isquêmica	20,7	11,5	0,72
	Micro-hemorragias	10,3	7,7	
	Outros	13,8	11,5	

\geq : maior ou igual; %: percentual; MTA: Mesial Temporal Atrophy; ACG: Atrofia Cortical Global.

TABELA 4 COMPARAÇÃO ENTRE AS VARIÁVEIS LABORATORIAIS INFLAMATÓRIAS EM PACIENTES COM MoCA ALTERADO VS. NORMAL (PONTO DE CORTE ≥ 24) POR TESTE T PARA AMOSTRAS INDEPENDENTES

Dados	MoCA alterado	MoCA normal	p
IL-4	328,7 \pm 116,4	283,0 \pm 88,9	0,10
IL-6	666,0 \pm 277,2	529,2 \pm 160,0	0,02
IL-17	360,0 \pm 109,2	311,0 \pm 70,3	0,05
TNF- α	588,3 \pm 248,8	479,3 \pm 180,6	0,06
PCR-us	7,0 \pm 5,2	7,7 \pm 9,3	0,73

IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; IL-17: interleucina 17; FNT- α : fator de necrose tumoral alfa; PCR-us: proteína C reativa ultrasensível.

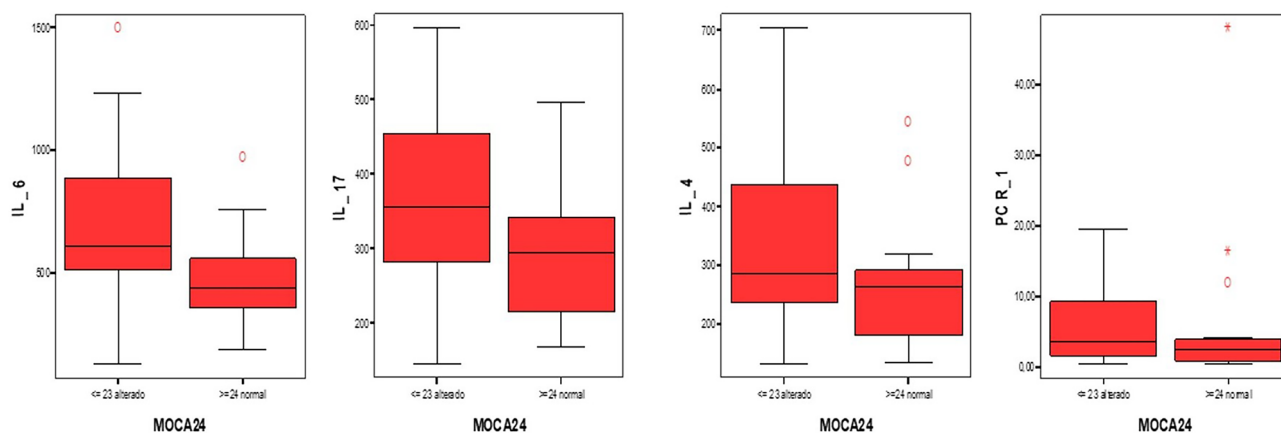


Figura 4. Gráficos do MoCA alterado vs. normal e médias variáveis inflamatórias.

TABELA 5 REGRESSÃO LINEAR (VARIÁVEL DEPENDENTE MOCA) AJUSTADA PARA IDADE, SEXO, TFG_e E NO MODELO 1 PARA IL-17, MODELO 2 IL-4, MODELO 3 IL-6 E MODELO 4 TNF- α (N=56)

Modelos	Variável	B	p	IC inferior	IC superior
Modelo 1	Idade	0,44	0,608	-0,131	0,219
	Masculino	2,99	0,037	0,191	5,806
	TFGe	-0,083	0,082	-0,178	0,011
	IL-17	-0,018	0,026	-0,034	-0,002
Modelo 2	Idade	-0,010	0,911	-0,189	0,169
	Masculino	2,360	0,113	-0,604	5,324
	TFGe	-0,0034	0,424	-0,120	0,052
Modelo 3	Idade	-0,009	0,226	-0,024	0,006
	Idade	0,001	0,989	-0,163	0,165
	Masculino	2,450	0,076	-0,280	5,180
Modelo 4	TFGe	-0,064	0,127	-0,147	0,020
	IL-6	-0,006	0,023	-0,012	-0,001
	Idade	0,010	0,913	-0,176	0,196
	Masculino	2,470	0,098	-0,495	5,434
	TFGe	-0,050	0,308	-0,149	0,049
	TNF- α	-0,005	0,200	-0,012	0,003

TFGe: taxa de filtração glomerular estimada; IL-17: interleucina 17; IL-4: interleucina 4; IL-6: interleucina 6; FNT- α : fator de necrose tumoral alfa.

No modelo 2, ajustado para a IL-4, não foi observada associação com o MoCA. O modelo 3, ajustado para a IL-6, mostrou que apenas esse marcador inflamatório foi preditor independente do MoCA alterado. O último modelo, ajustado para o TNF- α , não apresentou qualquer associação.

DISCUSSÃO

A hipótese de que na DRC as alterações cognitivas são inicialmente de natureza funcional e, por conseguinte, não identificáveis pela RM foi observada no nosso estudo, pois observou-se que o CC avaliado pelo MoCA foi prevalente nos pacientes com DRC pré-dialítica e associou-se com marcadores inflamatórios, não ocorrendo o mesmo em relação aos achados de RM.

A amostra foi constituída por pacientes com média de idade menor ($56,3 \pm 8,3$ anos) do que aquela observada na população habitual do ambulatório de DRC pré-dialítica ($66,2 \pm 13,4$ anos) do CHM-JF²⁷. Neste estudo a população apresentou, como critério de não inclusão, ter idade > 65 anos, tendo em vista que o aumento da incidência e prevalência das doenças vasculares e degenerativas ocorrem a partir dessa faixa etária. Essa conduta reduziu substancialmente o viés da idade na amostra deste estudo. Por outro lado, é conhecida a ação das doenças relatadas como causa de envelhecimento vascular e aterosclerose precoce nesses indivíduos^{18,28}.

Com relação à escolaridade, o MoCA foi menor naqueles com escolaridade < 4 anos quando comparado com aqueles > 4 anos. A amostra comparada à Pesquisa Nacional por Amostra de Domicílios (PNAD), 2019, revelou maior percentual de indivíduos com mais de 4 anos de estudo ($89,1\%$ vs $32,2\%$)²⁹. Na literatura encontraram-se evidências que correlacionam o MoCA com a escolaridade, sendo significativamente mais elevado em indivíduos com alta escolaridade, resultando, dessa forma, no ponto de corte, de 26, utilizado no estudo original, contrastando com outros estudos validados nos demais países que utilizaram variados pontos de corte. Quanto maior a escolaridade, maior a reserva cognitiva e melhor o desempenho nos testes, atuando assim como fator protetor para demências³⁰. Neste estudo, adotou-se o ponto de corte de 24, por já ter sido sugerido em estudos anteriores na população brasileira^{22,31} e em pacientes com DRC³².

Quanto às comorbidades relacionados à DRC, encontraram-se alterações significativas em pacientes com DM, população sabidamente com maior risco vascular. Estudo de Freedman et al. (2017)³³ utilizando dados secundários avaliou a relação de cognição e DM com achados de RM e observou pior performance no MEEM associado à diminuição de substância cinzenta com maior relação albumina/creatinina e redução de TFGe. Nos dados do atual estudo, não foram observadas associação de proteinúria ou de TFGe com o CC avaliado pelo MoCA.

Devido à alta prevalência de HAS em nossa amostra, não foi possível estabelecer associação da mesma com CC, apesar de haver inúmeras citações que correlacionam a HAS como um dos principais fatores de risco tradicionais de comprometimento vascular e secundariamente ao CC e da própria DRC^{18,19,34}.

Em relação ao uso de medicamentos, foram encontradas alterações significativas nos pacientes em uso de antidiabéticos orais, os quais, conforme discutido anteriormente, apresentam pior performance cognitiva. Outra classe terapêutica associada ao pior desempenho cognitivo foram os diuréticos. Esse fato pode estar relacionado ao maior uso dessa classe terapêutica em pacientes em categorias mais avançadas de DRC e à provável associação da DRC com outras comorbidades. Uma revisão sistemática³⁴ abordando o uso de anti-hipertensivos e cognição em idosos, apesar de ressaltar a heterogeneidade dos estudos, evidenciou associação entre o uso de BRA e a melhora da memória episódica, enquanto diuréticos e outros anti-hipertensivos não apresentaram quaisquer associações³⁴. O mesmo ocorreu com o uso do ácido acetilsalicílico, associado à maior prevalência de DCV e, por essa razão, acredita-se estar associado à pior performance do MoCA.

Quanto aos achados laboratoriais, é fato conhecido a relação do CC com a anemia na DRC. A queda da ferritina observada está relacionada com piora da funcionalidade, pontuação mais baixa no MoCA na memória verbal e de trabalho e na atenção³⁵. Como neste estudo valores mais elevados da ferritina se associaram à melhor performance do MoCA, não parece que esse aumento esteja associado à inflamação, mas à reserva de ferro. No presente estudo, pode-se especular que a presença de hipertrigliceridemia possa estar relacionada à DRC, condição na qual são observadas prevalências de dislipidemia em até $75,7\%$ dos casos e de hipertrigliceridemia em até 50% ³⁶.

Estudos anteriores^{20,37,38} demonstraram correlação entre comprometimento da função renal e CC, porém a maioria desses estudos foram realizados em populações acima de 65 anos, nas quais a DRC associa-se ao processo de envelhecimento. Na literatura, tem sido referido que o CC, incluindo demência, ocorre em 16% a 38% dos pacientes em estágio terminal da DRC³⁸. No estudo REGARDS³⁷, estudo de coorte com 23.405 pacientes, com média de 64,9 anos, foi observado que, nos casos de TFGe < 60 mL/minuto, a redução de 10 mL na TFGe aumentou em 11% a prevalência de declínio cognitivo. Outra coorte prospectiva³⁸ mostrou correlação entre piora da função renal e CC em população multirracial, com TFGe menor que 90 mL/minuto e seguimento por 2,8 anos, e concluiu que a DRC esteve linearmente associada ao declínio cognitivo nessa população, ajustado para múltiplos fatores de risco, mesmo em pacientes com função renal levemente reduzida³⁸.

Por outro lado, o estudo CRIC³⁹ em pacientes com DRC leve a moderada, mais jovens ($57,7 \pm 11,0$ anos), com TFGe média de $45,0 \pm 16,9$ mL e média de 6 anos de acompanhamento, concluiu que o CC não está associado ao risco adicional de progressão da DRC. Em nosso estudo, constituído de pacientes com idade inferior a 65 anos e com predomínio de categorias mais precoces da DRC, houve importante prevalência de CC, porém essa não foi linearmente associada à TFGe.

Achado relevante foi a associação dos marcadores inflamatórios com MoCA, notadamente na regressão linear, em que foram observadas associações significativas nas dosagens no aumento das citocinas pró-inflamatórias IL-6 e IL-17, como também tendência estatística no TNF- α . O mesmo não foi observado com relação à citocina anti-inflamatória IL-4. Esses achados corroboram com os da literatura que relatam a importância da inflamação no contexto da DRC e do provável comprometimento endotelial e, secundariamente, da barreira hematoencefálica (BHE)^{19,28} levando, inicialmente, a alterações funcionais e, posteriormente, com a piora da DRC, a lesões vasculares estruturais. Uma revisão sistemática⁴⁰ sobre associação entre IL-6 e DRC conclui que a IL-6 está diretamente relacionada à progressão da DRC, podendo esta ser um possível marcador de lesão renal a ser utilizado tanto no diagnóstico como no acompanhamento dessa população. De modo análogo, pode-se especular que, com base nos dados do presente estudo, a IL-6 possa ser também um marcador do CC na DRC.

Inúmeras publicações^{16,18,19,24,28,33} correlacionam o CC na DRC com lesões vasculares, principalmente aquelas localizadas na substância branca, secundárias ao comprometimento da microcirculação (doença vascular microangiopática ou de pequenos vasos) advindo desse fato, a utilização de neuroimagem como recurso diagnóstico, com destaque para a RM que, quando comparada com a TC, apresenta maior sensibilidade na detecção precoce dessas lesões, consideradas marcadores específicos do CC de natureza vascular. São frequentes os estudos que correlacionam lesões de substância branca ou microangiopatias (leucoaraiose) associadas ou não à presença de microinfartos, microsangramentos e atrofia cortical com CC^{16,18,19,28,33}. De maneira diferente no presente estudo, não houve correlação entre o MoCA alterado com achados na RM, uma vez que as imagens se encontravam dentro da normalidade ou com alterações muito discretas, não justificando o CC detectado em 51,8 % dos pacientes avaliados.

Essa discrepância poderia ser justificada pela natureza funcional dessas alterações que precedem as anatômicas observadas em estudos anteriores. Por outro lado, quando se comparou o CC aos marcadores inflamatórios, foi encontrada relação direta com as citocinas pró-inflamatórias, com destaque para a IL-6. Esses achados sugerem a hipótese de natureza funcional do CC na população avaliada.

Entre as limitações do presente estudo, encontra-se o fato de ser este um estudo transversal, realizado em centro único e com pequeno tamanho amostral. Por outro lado, vale ressaltar como pontos positivos a realização de RM em todos os pacientes, além da dosagem de marcadores inflamatórios.

Fato de relevância clínica foi a demonstração da utilidade do MoCA, uma ferramenta simples, de fácil execução e de baixo custo, que pode ser aplicada por profissionais não especializados^{9,31}. A agregação dessa ferramenta à rotina clínica do nefrologista poderá contribuir para o diagnóstico precoce do CC e possibilitar a implementação de medidas preventivas e terapêuticas em pacientes com doença renal crônica.

CONCLUSÃO

O CCL avaliado pelo MoCA foi prevalente em pacientes com DRC pré-dialítica, associou-se com marcadores inflamatórios e não apresentou correlação com alterações na imagem por RM.

AGRADECIMENTOS

Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES); Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Universidade Federal de Juiz de Fora (UFJF), Programa de Apoio à Qualificação (Proquali).

Centro Hiperdia Minas de Juiz de Fora (CHM-JF), Fundação Instituto Mineiro de Estudos e Pesquisas em Nefrologia (Fundação IMEPEN), Juiz de Fora, MG, Brasil.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

LAP: Concepção, desenho e interpretação dos dados; redação do artigo, revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

ALMA: Aplicação e avaliação dos instrumentos da pesquisa; interpretação dos dados; revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

MAP: Aplicação e avaliação dos instrumentos da pesquisa; interpretação dos dados; revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

JOAC: Análise laboratorial e aprovação da versão a ser publicada.

DSD: Análise laboratorial e aprovação da versão a ser publicada.

NSF: Análise estatística e interpretação dos dados.

DGAE: Interpretação dos dados; redação do artigo; revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

RBP: Concepção, desenho e interpretação dos dados; redação do artigo, revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

NMSF: Concepção, desenho e interpretação dos dados; redação do artigo, revisão crítica e aprovação da versão a ser publicada.

CONFLITO DE INTERESSE

Os autores declaram não haver conflito de interesse relacionado à publicação deste manuscrito.

REFERÊNCIAS

- Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8(4):1-13.
- Aguiar LK, Prado RR, Gazzinelli A, Malta DC. Factors associated with chronic kidney disease: epidemiological survey of the National Health Survey. *Rev Bras Epidemiol*. 2020;23:e200044.
- National Kidney Foundation (NKF). K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):1-266.
- Tonelli M, Riella M. Chronic kidney disease and the ageing population. *Nephron Clin Pract*. 2014;128(3-4):319-22.
- Nitrini R, Barbosa MT, Dozzi Brucki SM, Yassuda MS, Caramelli P. Current trends and challenges on dementia management and research in Latin America. *J Glob Health*. 2020 Jun;10(1):010362.
- Alzheimer's Disease International (ADI). Relatório ADI/Bupa. Demência nas Américas: custo atual e futuro e prevalência da doença de Alzheimer e outras demências. London: ADI; 2013.
- Nitrini R, Ferri CP. Burden of dementia in Brazil. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2020;78(12):755-6.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975 Nov;12(3):189-98.
- Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*. 2005 Apr;53(4):695-9.
- Pfeffer RI, Kurosaki TT, Harrah Junior CH, Chance JM, Filos S. Measurement of functional activities in older adults in the community. *J Gerontol*. 1982 May;37(3):323-9.
- Caramelli P, Teixeira AL, Buchpiguel CA, Lee HW, Livramento JA, Fernandez LL, et al. Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: supplementary exams. *Dement Neuropsychol*. 2011 Jul/Sep;5(3):167-77.
- Kurella M, Chertow GM, Luan J, Yaffe K. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *J Am Geriatr Soc*. 2004 Nov;52(11):1863-9.
- Madan P, Kalra OP, Agarwal S, Tandon OP. Cognitive impairment in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007 Feb;22(2):440-4.
- Foster R, Walker S, Brar R, Hiebert B, Komenda P, Rigatto C, et al. Cognitive impairment in advanced chronic kidney disease: the Canadian frailty observation and interventions trial. *Am J Nephrol*. 2016 Nov;44(6):473-80.
- Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol*. 1999 Mar;56(3):303-8.
- Chillon JM, Massy ZA, Stengel B. Neurological complications in chronic kidney disease patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2016 Oct;31(10):1606-14.
- Amatneeks TM, Hamdan AC. Montreal cognitive assessment for cognitive assessment in chronic kidney disease: a systematic review. *J Bras Nefrol*. 2019;41(1):112-23.
- Ikram MA, Vernooij MW, Hofman A, Niessen WJ, Van Der Lugt A, Breteler MM. Kidney function is related to cerebral small vessel disease. *Stroke*. 2008;39(1):55-61.
- Drew DA, Weiner DE, Sarnak MJ. Cognitive impairment in CKD: pathophysiology, management, and prevention. *Am J Kidney Dis*. 2019 Dec;74(6):782-90.
- Otobe Y, Hiraki K, Hotta C, Nishizawa H, Izawa KP, Taki Y, et al. Mild cognitive impairment in older adults with pre-dialysis patients with chronic kidney disease: prevalence and association with physical function. *Nephrology*. 2019 Jan;24(1):50-5.
- Leclercq Y, Sheehan D, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, et al. The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). A short diagnostic structured interview: reliability and validity according to the CIDI. *Eur Psychiatry*. 1997;12(5):224-31.
- Sarmiento ALR. Apresentação e aplicabilidade da versão brasileira da MoCA (Montreal cognitive assessment) para rastreio de comprometimento cognitivo leve [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 2009.
- Wahlund LO. Structural brain imaging as a diagnostic tool in dementia, why and how? *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2020 Dec;306:111183.
- Fazekas F, Niederkorn K, Schmidt R, Offenbacher H, Horner S, Bertha G, et al. White matter signal abnormalities in normal individuals: correlation with carotid ultrasonography, cerebral blood flow measurements, and cerebrovascular risk factors. *Stroke*. 1988;19(10):1285-8.
- Scheltens P, Leys D, Barkhof F, Huglo D, Weinstein HC, Vermersch P, et al. Atrophy of medial temporal lobes on MRI in "probable" Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1992;55(10):967-72.
- Pasquier F, Leys D, Weerts JG, Mounier-Vehier F, Barkhof F, Scheltens P. Inter- and intraobserver reproducibility of cerebral atrophy assessment on MRI scans with hemispheric infarcts. *Eur Neurol*. 1996;36(5):268-72.
- Huair RMNH, Paula RB, Bastos MG, Colugnati FAB, Fernandes NMS. Validated registry of pre-dialysis chronic kidney disease: description of a large cohort. *J Bras Nefrol*. 2018 Apr/Jun;40(2):112-21.
- Miglinas M, Cesniene U, Janusaite MM, Vinikovas A. Cerebrovascular disease and cognition in chronic kidney disease patients. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7(6):96.
- Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Pesquisa nacional por amostra de domicílios contínua anual (PNAD-EDUCAÇÃO) 2019 [Internet]. Rio de Janeiro: IBGE; 2020; [acesso em 2021 Jun 02]. Disponível em: <https://sidra.ibge.gov.br/pesquisa/pnadca/tabelas>
- Cecato J, Montiel J, Bartholomeu D, Martinelli J. Poder preditivo do MoCa na avaliação neuropsicológica de pacientes com diagnóstico de demência. *Rev Bras Geriatr Gerontol*. 2014 Oct/Dec;17(4):707-19.
- Paraizo MA, Almeida AL, Pires LA, Abrita RS, Crivellari MH, Pereira BS, et al. Montreal cognitive assessment (MoCA) screening mild cognitive impairment in patients with chronic kidney disease (CKD) pre-dialysis. *J Bras Nefrol*. 2016 Mar;38(1):31-41.

32. Tiffin-Richards FE, Costa AS, Holschbach B, Frank RD, Vassiliadou A, Krüger T, et al. The Montreal cognitive assessment (MoCA) - a sensitive screening instrument for detecting cognitive impairment in chronic hemodialysis patients. *PLoS One*. 2014 Oct;9(10):e106700.
33. Freedman BI, Sink KM, Hugenschmidt CE, Hughes TM, Williamson JD, Whitlow CT, et al. Associations of early kidney disease with brain magnetic resonance imaging and cognitive function in African Americans with type 2 diabetes mellitus. *Am J Kidney Dis*. 2017 Nov;70(5):627-37.
34. Stuhlec M, Keuschler J, Serra-Mestres J, Isetta M. Effects of different antihypertensive medication groups on cognitive function in older patients: a systematic review. *Eur Psychiatry*. 2017 Oct;46:1-15.
35. Almeida ALM, Paraizo MA, Amaral JOA, Santos DS, Abritta RSA, Suassuna LF, et al. Alterações neuropsicológicas na doença renal crônica pré-dialítica e sua associação com o metabolismo do ferro. *Rev Neurociênc [Internet]*. 2020; [citado 2021 Jun 02]; 28:1-23. Disponível em: <https://periodicos.unifesp.br/index.php/neurociencias/article/view/10947>
36. Peres LAB, Bettin TE. Dislipidemia em pacientes com doença renal crônica. *Rev Soc Bras Clín Méd*. 2015 Abr;13(1):10-3.
37. Tamura MK, Wadley V, Yaffe K, McClure LA, Howard G, Go R, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Aug;52(2):227-34.
38. Khatri M, Nickolas T, Moon YP, Paik MC, Rundek T, Elkind MS, et al. CKD associates with cognitive decline. *J Am Soc Nephrol*. 2009 Nov;20(11):2427-32.
39. Tamura MK, Tam K, Vittinghoff E, Raj D, Sozio SM, Rosas SE, et al. Inflammatory markers and risk for cognitive decline in chronic kidney disease: the CRIC study. *Kidney Int Rep*. 2017 Mar;2(2):192-200.
40. Feistauer MAV, Lazaretti AS, Poeta J, Roncada C. Association between interleukin-6 and chronic renal disease: a systematic review. *Rev Ciênc Méd*. 2017;26(3):107-16.