

**Henrique Cotchi Simbo Muela**

**Avaliação da função cognitiva em pacientes com hipertensão arterial e sua correlação com as alterações da rigidez arterial e do fluxo cerebral**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências

Programa de: Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Aparecido Bortolotto

**São Paulo**

**2016**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Muela, Henrique Cotchi Simbo

Avaliação da função cognitiva em pacientes com hipertensão arterial e sua correlação com as alterações da rigidez arterial e do fluxo cerebral / Henrique Cotchi Simbo Muela. -- São Paulo, 2016.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.

Orientador: Luiz Aparecido Bortolotto.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Pressão arterial 3.Cognição 4.Comprometimento cognitivo leve 5.Rigidez vascular 6.Circulação cerebrovascular

USP/FM/DBD-403/16

## DEDICATÓRIA

*A Deus Pai, Deus Filho, e Deus Espírito Santo,  
Fonte de toda a criação, sustentação e domínio  
Conhecimento e Sabedoria, o Alfa e Ómega  
Com muito louvor.*

## AGRADECIMENTOS

O meu profundo agradecimento e reconhecimento à minha família, especialmente os meus pais, aos meus irmãos por todo o sacrifício e auxílio ao longo da minha formação.

Deixo aqui expressos os meus agradecimentos ao Professor Luiz Aparecido Bortolotto, pelo acolhimento, por toda a ajuda prestada, pela amizade e principalmente pela orientação e ensinamentos. Exprimo também o meu vivo reconhecimento e respeito ao Professor José Jayme Galvão de Lima, pelo apoio e orientação ao longo da minha formação. Agradeço ainda os professores Heno Lopes, Luciano Drager, Fernanda Colombo e Dante Giorgi, pela amizade e, sobretudo, pela transmissão dos seus conhecimentos. Agradeço também o Professor Luis Henrique W. Gowdak, pela amizade e, sobretudo, pela disponibilização do espaço do laboratório de fisiologia do décimo andar, sem a qual a realização deste trabalho não teria sido possível. Este agradecimento é extensivo ao professor Alfredo Mansur por ter facilitado a inclusão dos pacientes acompanhados na sua unidade e a toda a sua equipe pela a ajuda prestada. A minha amizade e os meus agradecimentos dirigem-se à Professora Mônica Yassuda pela sua prestimosa colaboração e contribuição para a conclusão desse trabalho; igualmente aos Drs. Ricardo Nitrini, Edson Shu, Airton Massaro, pelo apoio no desenho deste trabalho. Este agradecimento é extensivo a toda a equipe médica do INCOR que com sabedoria e paciência disponibilizou o seu tempo sempre que fosse necessário. Agradeço ainda os meus colegas do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Universidade Agostinho Neto por toda a colaboração e amizade que sempre nortearam o nosso relacionamento. Agradecimentos especiais à Dra. Valéria Hong (*essa chinesinha incansável e espetacular*), Anna Paula, Natália Moraes, Cláudia Memória, Michel Machado, Ricardo Nogueira, André Lima pela sua valiosa contribuição sem a qual este trabalho não teria sido possível.

Endereço igualmente agradecimentos muito especiais à Direção do INCOR, aos chefes dos diferentes serviços do INCOR, às funcionárias da pós-

graduação pela sua valiosa colaboração durante a minha formação. Agradeço de igual modo à Márcia Santos (*minha irmã brasileira*), Janice Sales, Adriana de Jesus, Renato Chiavegato, Míria Carvalho, Sandra, Lúcia, Grázia Guerra, Teresa, toda a equipe de enfermagem, técnicos de enfermagem e demais funcionários da instituição, cuja amizade e colaboração fizeram com que o tempo que passei no INCOR valesse a pena. Aos demais colegas pós-graduandos, especialmente Rebecca Harmon, Thiago Midlej, Thiago Macedo, Eduesley Santana, Juliana Gil, Gisele Alves, Otávio Bezerra, Fernanda Borges, Carine Sangaleti, manifesto a minha amizade e agradecimento, pelo elevado espírito acadêmico e de ajuda.

Finalmente, agradeço a todos que direta ou indiretamente contribuíram para a efetivação da minha formação e deste trabalho.

## Epígrafe

*“Talvez não tenha conseguido fazer o melhor, mas lutei para que o melhor fosse feito. Não sou o que deveria ser, mas graças a Deus, não sou o que era antes”.*

(Martin Luther King Jr.)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

## SUMÁRIO

Lista de siglas e abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. OBJETIVOS.....	5
1.1.1. Geral .....	5
1.1.2. Específicos .....	5
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA.....	6
2.1. Hipertensão arterial como fator de risco.....	7
2.2. Avaliação da função cognitiva.....	9
2.3. Mecanismos das alterações de função cognitiva na hipertensão arterial.....	12
2.4. Prevalência de Disfunção Cognitiva.....	13
2.5. Tratamento anti-hipertensivo e função cognitiva.....	13
2.6. Rigidez arterial e lesões de órgãos-alvo na hipertensão arterial.....	15
2.7. Fluxo cerebral, hipertensão e função cognitiva.....	17
2.8. O Doppler transcraniano na avaliação do fluxo cerebral.....	19
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	21
3.1. Tipo de Estudo.....	22
3.2. População/Amostra.....	22
3.3. Metodologia da coleta de dados.....	22
3.3.1. Dados Clínicos dos Pacientes: .....	24
3.3.2. Classificação das classes sociais .....	24
3.3.3- Adesão à medicação .....	25
3.3.4. Avaliação da pressão arterial e da rigidez arterial .....	25
3.3.5. Avaliação da espessura da íntima-média da artéria carótida por ultrassom de alta definição com radiofrequência.....	28
3.3.6. Avaliação do Fluxo Cerebral pelo Doppler Transcraniano .....	29

3.3.6.1. Manobra de apreensão manual (hand-grip).....	30
3.3.6.2. Teste de Apneia ( <i>breath holding test</i> ) e índice de apneia ( <i>breath holding index - BHI</i> ) .....	31
3.3.7. Avaliação Neurológica: .....	31
3.3.8. Avaliação da Função Cognitiva.....	32
3.3.8.1. Baterias globais .....	32
3.3.8.2. Testes Neuropsicológicos .....	33
3.4. Critérios de inclusão no estudo.....	36
3.5. Critérios de exclusão no estudo.....	36
3.6. Desfechos Clínicos Avaliados.....	37
3.7. Análise Estatística.....	37
4. RESULTADOS.....	39
4.1. Apresentação das características gerais.....	41
4.2. Propriedades estruturais e funcionais dos vasos.....	43
4.3. Parâmetros cerebrovasculares ao Doppler Transcraniano.....	44
4.4. Parâmetros da função cognitiva e pressão arterial.....	45
4.5. Análise de correlações e regressão.....	51
4.5.1- Função cognitiva e variáveis sociais e clínicas nos pacientes hipertensos.....	51
4.6. Correlação e regressão entre variáveis da função cognitiva, propriedades estruturais e funcionais dos vasos.....	54
5. DISCUSSÃO.....	59
5.1. Hipertensão arterial e desempenho cognitivo.....	60
5.2. Escolaridade, hipertensão e função cognitiva.....	62
5.3. Rigidez arterial, hipertensão e desempenho cognitivo.....	64
5.4. Função cognitiva e tratamento da hipertensão arterial.....	65
5.5. Fluxo cerebral, rigidez arterial e desempenho cognitivo.....	67
5.5. Limitações do estudo.....	70
6. CONCLUSÕES.....	71
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	73

## LISTA SIGLAS E ABREVIATURAS

ACC	artéria carótida comum
Alx	augmentation index
Alx75	augmentation index corrigido a 75 batimentos por minuto
ACM	artéria cerebral média
AIT	acidente isquêmico transitório
ARIC	Atherosclerosis Risk Communities study
AVC	acidente vascular cerebral
BHI	breath holding index (índice de apneia)
BTN	teste de nomeação de Boston
CCL	comprometimento cognitivo leve
CHEST-BR	uma coorte longitudinal de indivíduos sem doença cardiovascular seguidos no Incor.
DA	doença de Alzheimer
DTC	Doppler transcraniano
FAS	Fluência verbal com restrição fonológica
FDA	Food and drug administration
FE	fração de ejeção
FSC	fluxo sanguíneo cerebral
HAS	hipertensão arterial sistêmica
HYVET-COG	Hypertension in the Very Elderly Trial, cognitive function
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMT	intimal medial thickness
IRM	imagem de ressonância magnética
IP	índice de pulsatilidade
IR	índice de resistividade
LEILA	Leipzig Longitudinal Study Of Aged
LSB	lesões da substância branca
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRC	Medical Research Council
LEILA	Longitudinal Study of Aged

OMS	organização mundial da saúde
ON	óxido nítrico
PA	pressão arterial
pCO <sub>2</sub>	pressão parcial de dióxido de carbono
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PAS	pressão arterial sistólica
PET	positron emission tomography
PM	preensão manual
PP	pressão de pulso
PPC	pressão de perfusão cerebral
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test (Teste Auditivo Verbal de Rey)
RCV	resistência cerebrovascular
SHEP	Systolic Hypertension in Elderly Program
SCOPE	Study on Cognition and Prognosis in the Elderly
SMART	Secondary Manifestations of ARTerial disease
SRAA	sistema renina angiotensina aldosterona
Syst-Eur	Systolic Hypertension in Europe
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDR	Teste do Desenho do Relógio
VFSE	velocidade do fluxo sanguíneo encefálico
VOP	velocidade da onda de pulso
VOPba	VOP braquial-tornozelo
VRC	vasorreatividade cerebral
WAIS-III	Subteste Códigos da Bateria Wechsler Adult Intelligence Scale

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b> Características demográficas, sociais e clínicas dos participantes do estudo.. .....	42
<b>Tabela 2.</b> Comparação das propriedades estruturais e funcionais dos vasos segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial.....	43
<b>Tabela 3.</b> Velocidades do Doppler Transcraniano e índice de apneia segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial .....	44
<b>Tabela 4.</b> Desempenho cognitivo segundo a presença e gravidade de hipertensão arterial.....	47
<b>Tabela 5.</b> Escores compostos à ANP em domínios específicos segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial .....	48
<b>Tabela 6.</b> Desempenho cognitivo segundo o tercil de tempo de evolução da hipertensão dos pacientes .....	49
<b>Tabela 7.</b> Desempenho cognitivo segundo a adesão dos pacientes à medicação.....	49
<b>Tabela 8.</b> Desempenho cognitivo acordo com a presença e gravidade de hipertensão arterial nos pacientes com mais de 8 anos de escolaridade .....	50
<b>Tabela 9.</b> Desempenho cognitivo de acordo com o controle ou não dos níveis da PA nos pacientes com hipertensão arterial .....	50

<b>Tabela 10.</b> Coeficientes de correlação bivariada entre as variáveis clínicas e os testes cognitivos no grupo de pacientes com hipertensão .....	52
<b>Tabela 11.</b> Análise de regressão linear multivariada com parâmetros cognitivos como variáveis dependentes.....	53
<b>Tabela 12.</b> Coeficientes de correlação bivariada entre as propriedades arteriais e testes cognitivos na amostra estudada .....	55
<b>Tabela 13.</b> Análise multivariada entre as propriedades arteriais como variáveis independentes e os testes cognitivos como variáveis dependentes .....	56
<b>Tabela 14.</b> Coeficientes de correlação bivariada entre as propriedades do fluxo cerebral e testes cognitivos na amostra estudada .....	57
<b>Tabela 15.</b> Análise multivariada entre as propriedades do fluxo cerebral como variáveis independentes e os testes cognitivos como variáveis dependentes .....	58

## LISTA DE FIGURAS

- Figura 1**– Aferição da velocidade de onda de pulso com colocação dos captadores mecanográficos nas artérias carótida e femoral ..... 26
- Figura 2** – Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso a partir de curvas de pressão obtidas na artéria carótida e femoral ..... 27
- Figura 3** – SphygmoCor Clinical – A tonometria de aplanção é realizada por colocação de um sensor de pressão sobre a artéria radial ..... 28
- Figura 4** – Foto mostrando a captação de imagem da artéria carótida direita pelo ultrassom modo M ..... 29
- Figura 5** – Fluxograma do estudo..... 40
- Figura 6** – Frequência de disfunção cognitiva segundo a presença e gravidade de hipertensão..... 48

## RESUMO

Muela HCS. *Avaliação da função cognitiva em pacientes com hipertensão arterial e sua correlação com as alterações da rigidez arterial e do fluxo cerebral* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

**Introdução:** A hipertensão arterial é uma doença crônica com alta prevalência na população e, se não tratada, está relacionada a complicações cardiovasculares graves incluindo insuficiência renal, doença arterial coronária e acidente vascular cerebral. A associação entre os valores de pressão arterial (PA) e o desempenho cognitivo, tanto em pessoas adultas hipertensas quanto normotensas também tem sido demonstrada, e a hipertensão arterial é um importante fator de risco para a ocorrência de demência vascular. No entanto, a relação entre a gravidade da hipertensão, suas alterações vasculares e o déficit cognitivo é pouco conhecida. **Objetivo:** avaliar as alterações de função cognitiva em pacientes com hipertensão arterial de diferentes estágios e suas correlações com as propriedades arteriais funcionais e estruturais avaliadas por métodos não invasivos e com a circulação cerebral avaliada pelo Doppler transcraniano. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal em pacientes com hipertensão arterial seguidos na unidade de hipertensão arterial do Incor e um grupo de controles normotensos. Os pacientes foram divididos em três grupos: normotensão, hipertensão estágio-1 e hipertensão estágio-2. Os pacientes foram submetidos aos seguintes procedimentos: avaliação da rigidez arterial pela medida da velocidade de onda de pulso, medida da espessura da íntima média das artérias carótidas e da pressão central não invasiva, avaliação do fluxo cerebral pelo Doppler transcraniano e testes para a avaliação da função cognitiva. **Resultados:** Foram incluídos 221 indivíduos (150 hipertensos e 71 normotensos) por um período de 24 meses. Comparado com os indivíduos normotensos, a disfunção cognitiva é mais frequente nos pacientes com hipertensão arterial e está diretamente relacionada com a gravidade da

doença. Os pacientes com hipertensão tiveram maior rigidez arterial, menor resposta de vasorreatividade cerebral e pior desempenho cognitivo.

**Conclusão:** As alterações da função cognitiva são mais frequentes nos pacientes com hipertensão arterial e se relacionaram com a gravidade da doença. Os pacientes hipertensos têm maiores alterações vasculares que se associaram com pior desempenho cognitivo.

**Descritores:** hipertensão; pressão arterial; cognição; comprometimento cognitivo leve; rigidez vascular; circulação cerebrovascular.

## ABSTRACT

Muela HCS. *Cognitive function evaluation in hypertensive patients and its correlation with the arterial stiffness and cerebral blood flow changes* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2016.

**Introduction:** Hypertension is a high prevalent chronic disease in the population and, if not treated, is related to severe cardiovascular complications including stroke, renal failure and coronary artery disease. The association between blood pressure (BP) values and cognitive performance both in hypertensive and normotensive adults have been shown and hypertension is an important risk factor for occurrence of vascular dementia. However, the relationship between the hypertension severity, their vascular changes and cognitive impairment is less studied. **Objective:** to evaluate the cognitive function changes in patients with hypertension at different stages and their correlations with functional and structural arterial proprieties changes evaluated by non-invasive methods and with cerebral blood flow evaluated by transcranial Doppler. **Methods:** It is cross-sectional study in patients with hypertension followed at the hypertension unit of the Heart Institute (Incor) and a control normotensive group. Patients were divided into three groups: normotension, hypertension stage-1 and hypertension stage-2. All patients were undergone to the following procedures: arterial stiffness evaluation by pulse wave velocity, intima media thickness measurement of the carotids arteries and the non-invasive central blood pressure, cerebral blood flow evaluated by Transcranial Doppler and tests for cognitive function evaluation. **Results:** There were included 221 individuals (150 hypertensives and 71 normotensives) during a period of 24 months. Compared to normotensive individuals, cognitive impairment is more frequent in patients with hypertension and it is proportionally greater with the hypertension severity. Patients with hypertension have greater vascular changes, lower cerebral vasoreactivity response and worse cognitive performance. **Conclusion:** Cognitive function changes are frequent in hypertensive patients and are related to the severity of the disease.

Hypertensive patients have greater vascular changes that were associated to worse cognitive performance.

**Descriptors:** hypertension; arterial pressure; cognition; mild cognitive impairment; vascular stiffness; cerebrovascular circulation.

## **1- INTRODUÇÃO**

---

A hipertensão arterial (HA) é o mais frequente e o principal fator de risco cardiovascular para morte prematura, acidente vascular cerebral (AVC) e doença cardíaca no mundo inteiro. (1,2) No ano 2000 foi estimado que houvesse no mundo cerca de um bilhão de pessoas com HA e previsto um aumento para 1.56 bilhão no ano de 2025. (3) Além do reconhecido impacto da HA sobre alterações estruturais e funcionais em coração, artérias e rins, há uma crescente evidência recente da correlação da HA com alterações da função cognitiva.

No final da década de 1970, vários pesquisadores tornaram-se conscientes da ligação crítica entre doença cardiovascular e o início da deterioração cognitiva que muitas vezes se transformava em demência. (4,5) Esta conexão coração-cérebro permaneceu amplamente ignorada por muitos anos. Posteriormente os pesquisadores iniciaram investigações nesse intrigante campo onde a disfunção cognitiva poderia ser desencadeada por fatores de risco cardiovasculares. (5) Em estudos do início da década de 1990, os pesquisadores encontraram as ligações entre doença cardíaca e os estágios iniciais de doença de Alzheimer (DA). (6,7) Desde então, contínuas pesquisas sobre essa relação têm sido conduzidas pelo aumento da ocorrência de DA, afetando mais de 5 milhões de americanos, com uma projeção para 16 milhões no ano de 2050. (8)

A disfunção cognitiva e a demência têm se tornado sério problema médico, social e econômico. (9) A Organização Mundial da Saúde (OMS) e a conferência para demência dos G8 (10) enfatizaram a prevenção como o elemento chave para contrabalançar a epidemia de demência. Há evidências crescentes de que fatores de risco de doença cardiovascular contribuem para o desenvolvimento da disfunção cognitiva. (11) Assim, a relação da pressão arterial (PA) elevada com alterações da função cognitiva e demência tem, em anos recentes, recebido muita atenção de epidemiologistas (12,13), resultando em observações inconsistentes. (14)

Muitos grandes estudos, incluindo os estudos *Framingham*, (15) o *Kungdholmen*, (16) e o *Honolulu-Asia Aging study*, (17) têm fortemente implicado a hipertensão como um fator de risco de disfunção cognitiva em

pessoas idosas. Nesse mesmo sentido, também já foi bem estabelecido que a hipertensão nos idosos é um fator de risco para a doença de Alzheimer. (5)

Os principais mecanismos responsáveis pela disfunção cognitiva relacionada à hipertensão arterial incluem alterações funcionais e estruturais de pequenas artérias cerebrais, e também parecem envolver modificações das propriedades de grandes artérias.

A idade, hipertensão, e outros fatores de risco contribuem para as alterações estruturais e funcionais da parede arterial. (18–20) Essas alterações resultam na redução da elasticidade e aumento da rigidez arterial. (18) Este aumento da rigidez arterial expõe os pequenos vasos do cérebro à elevada pressão pulsátil e fluxo e, como tal, pode contribuir para a patogênese da doença cerebral de pequenos vasos. (21) Além disso, alguns estudos prévios sugeriram que a rigidez arterial pode ser influenciada diferentemente pela pressão arterial com maiores efeitos nos pacientes com hipertensão. (19,22)

Muitos estudos têm mostrado uma associação entre rigidez arterial e doença cerebral subclínica de pequenos vasos, visualizada pela imagem de ressonância magnética (IRM), tais como lesões da substância branca (LSB), infartos lacunares, ou micro-hemorragias cerebrais. (23–25)

As alterações vasculares relacionadas com a rigidez arterial podem induzir a hipoperfusão crônica no cérebro, levando a formação de lesões da substância branca. A consequente diminuição do fluxo sanguíneo cerebral é fortemente implicada no declínio cognitivo gradual observado em um crescente número de idosos. (5) Estudos têm relatado que o envelhecimento normal reduz o fluxo sanguíneo cerebral em 20% na idade de 60 anos quando comparado com a idade de 20 anos, (26–28) e assim, qualquer fator adicional que causa redução incremental da perfusão cerebral ao que já é vista com o envelhecimento, poderia levar a lesão ou morte de neurônios vulneráveis. (29,30)

Assim, visto que a hipertensão está associada com maior rigidez arterial e que por sua vez pode induzir às alterações do fluxo sanguíneo cerebral, no presente estudo objetivamos avaliar a função cognitiva em pacientes com hipertensão arterial de diferentes estágios comparados com os seus pares

controles e sua correlação com as alterações da rigidez arterial e do fluxo cerebral.

Para o efeito a hipótese de estudo foi de que diminuição da função cognitiva correlaciona-se com as propriedades funcionais e estruturais das grandes artérias (espessura da íntima média, distensibilidade arterial, pressão central, VOP) e com as alterações do fluxo vascular cerebral ao Doppler transcraniano em pacientes hipertensos de diferentes níveis de gravidade.

## **1.1– OBJETIVOS**

### **1.1.1- Geral**

Estudar as alterações de função cognitiva em pacientes com hipertensão arterial de diferentes estágios e suas correlações com as propriedades arteriais funcionais e estruturais avaliadas por métodos não invasivos e com a circulação cerebral avaliada pelo Doppler transcraniano, comparando-se com indivíduos controles normotensos.

### **1.1.2 – Específicos**

- Comparar as alterações das propriedades arteriais e as do Doppler transcraniano dos pacientes hipertensos com as obtidas no grupo controle de normotensos.
- Avaliar o impacto da hipertensão e da sua gravidade sobre a função cognitiva.
- Avaliar o impacto do controle da pressão arterial sobre as alterações da função cognitiva.
- Avaliar a correlação das alterações de função cognitiva com a idade e nível de escolaridade dos pacientes hipertensos e dos indivíduos controles.
- Avaliar o impacto da adesão ao tratamento sobre o desempenho nos testes da função cognitiva nos pacientes hipertensos.

## **2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA**

---

## 2.1. Hipertensão arterial como fator de risco

A hipertensão arterial é uma doença crônica com alta prevalência na população e, se não tratada, é relacionada a complicações cardiovasculares graves incluindo insuficiência renal, doença arterial coronária e acidente vascular cerebral. (1,31,32) Mesmo na ausência destas complicações mais graves, a hipertensão acomete os órgãos-alvo de diferentes formas e a prevenção deste acometimento depende de um reconhecimento precoce dos mesmos e do tratamento com controle adequado da pressão arterial. As lesões em rins e coração secundárias à hipertensão arterial são as mais estudadas e reconhecidas, enquanto que o envolvimento cerebral da hipertensão não é documentado de forma tão expressiva.

Em anos recentes muitos estudos têm focado no delineamento da relação entre PA e função cognitiva, em função das evidências de que a hipertensão arterial é um fator de risco para o déficit cognitivo. (33,34) Os achados são consistentes tanto para a demência vascular quanto para a doença de Alzheimer (35), mas em particular, para a vasta categoria de disfunção cognitiva leve. (36) A associação entre os valores de PA e o desempenho cognitivo, tanto em pessoas adultas hipertensas (13) e normotensas, (37) é demonstrada pelo papel fisiopatológico progressivo da PA desde os níveis normais até mais elevados na piora das habilidades cognitivas.

Há fortes evidências de que os fatores de risco cardiovascular estão associados com o déficit cognitivo e diferentes formas de demência. (38,39) A hipertensão arterial é um fator de risco reconhecido para a doença cerebrovascular, demência vascular e possivelmente a DA. (38,40) Além disso, é um dos mais importantes fatores de risco modificáveis para o déficit cognitivo e demência vascular em pessoas idosas sem história de AVC. (41,42) Apesar de existir uma relação entre hipertensão e um pior desempenho cognitivo em pessoas adultas, (43,44) as alterações cerebrais relacionadas à hipertensão responsáveis por esse pior desempenho não estão bem documentadas. As evidências clínicas mostram que os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica foram inversamente relacionados com o nível do desempenho cognitivo. (45) Ademais, em indivíduos de meia idade, os níveis de pressão

sistólica e diastólica foram inversamente associados com o desempenho cognitivo nos testes aplicados na mesma população em idades mais avançadas. (45,46)

É importante também salientar que a hipertensão arterial e a demência são distúrbios comuns em indivíduos idosos. Entre pessoas com idade igual ou superior a 65 anos, a prevalência de demência é estimada em aproximadamente 8% e a prevalência de hipertensão é estimada em 65%. (47,48)

A relação entre pressão arterial, função cognitiva e demência tem, em anos recentes, recebido muita atenção em pesquisas epidemiológicas. (16,48–56) Contudo, os achados, tanto de estudos transversais quanto longitudinais relacionando pressão arterial e função cognitiva, têm sido conflitantes. Alguns estudos transversais encontraram altas taxas de déficit cognitivo associadas com a hipertensão, (48,49) enquanto outros mostraram correlação com pressão arterial baixa (50), ou então relataram uma relação em U (16,51) ou falta de associação. (47) De modo similar, os resultados de estudos populacionais longitudinais observaram as mesmas correlações com pressão elevada (53,54), pressão baixa (55–58) ou correlação em curva U (16) com a função cognitiva. Em um destes diferentes estudos, Knopman et al. estudaram indivíduos com idades entre 47 e 70 anos e encontraram que a hipertensão estava relacionada com o declínio cognitivo desde o início do estudo até 6 anos de seguimento, mas somente em pessoas com idade entre 58 e 70 anos. (59) Além disso, o interesse mais recente tem sido direcionado na potencial associação do componente pulsátil da pressão arterial (pressão de pulso) com o déficit cognitivo, com resultados inconsistentes sendo relatados entre os diferentes estudos. (60)

Muitas alterações cerebrais relacionadas à hipertensão e ao envelhecimento têm sido identificadas e responsabilizadas como os mecanismos principais da relação entre pressão arterial e cognição. No entanto, alguns estudos transversais relataram não haver interações da idade com a pressão arterial ou então, evidenciaram interações no sentido oposto, tais que as pressões sistólica, diastólica e média sejam mais fortemente

relacionadas à cognição em pessoas mais jovens do que em adultos de meia idade. (15,44,45)

O interesse sobre as interações da pressão arterial e idade no desenvolvimento de lesões cerebrais têm sido motivo de pesquisas há muito tempo pela hipótese de que as alterações na estrutura e função do cérebro associadas à idade e hipertensão interagem, e assim, o impacto da pressão arterial sobre a cognição seriam maiores em pessoas idosas do que nas mais jovens. (61,62) No entanto, revisões da literatura indicam poucas evidências no sentido de uma sustentação consistente desta hipótese. (56,62)

## **2.2. Avaliação da função cognitiva**

A função cognitiva é a capacidade de processar pensamentos por uma pessoa. Basicamente a cognição se refere à memória, fala, compreensão da leitura e a habilidade de aprender alguma coisa nova. (63,64) A cognição pode ser descrita simplesmente como a aquisição, armazenamento, transformação e uso do conhecimento. É um processo complexo que envolve interações entre diferentes partes do cérebro, particularmente no hipocampo, onde as memórias são criadas. (65) A avaliação da função cognitiva pode ser feita por meio de testes neuropsicológicos, desde os mais simples de fácil aplicação clínica até mais elaborados exigindo maior complexidade de informações.

Os testes neuropsicológicos são técnicas padronizadas que produzem resultados quantificáveis e reproduzíveis que são referenciados para os escores de pessoas normais com antecedentes demográficos e idade similar àqueles indivíduos que estão sendo testados. (40) Existe uma grande variedade de testes de seleção, cada um com diferente sensibilidade e especificidade para déficit funcional cerebral particular. Em geral, testes simples que apontam respostas também simples são de grande valor em determinar a lesão cerebral focal, onde avaliações de domínios cognitivos particulares são úteis na caracterização dos perfis de processos neuropsicológicos específicos.

O instrumento adequado para a detecção do comprometimento cognitivo leve (CCL) deve ser sensível para detectar déficits sutis e, abrangente o

suficiente para possibilitar a avaliação de alterações nos diversos domínios cognitivos.

Os instrumentos de rastreio cognitivo devem garantir a aplicação breve, a facilidade no uso e baixo custo, podendo ser utilizados para rastrear alterações cognitivas patológicas. O Mini Exame do Estado Mental (MEEM) (66–68), o Teste de Fluência Verbal (69,70) e o Teste de desenho do Relógio são testes de rastreio cognitivo frequentemente utilizados no meio clínico, e já foram estudados também no Brasil. Porém, em estágios onde o comprometimento cognitivo encontra-se próximo das alterações próprias do envelhecimento, os escores nos testes de rastreio podem ser erroneamente classificados como dentro da normalidade. (71) Um sinal de alerta ocorre quando esse desempenho é discordante de informações da anamnese e em relação ao nível de comportamento prévio do paciente. Cabe enfatizar que a maioria dos testes de triagem cognitiva foi desenvolvida para detectar demência, apresentando baixa sensibilidade para detectar déficits leves, o que indica a necessidade de criação de novos instrumentos com esse foco.

Com o intuito de contemplar essa lacuna, Nasreddine et al. (72) propuseram o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), um teste de rastreio específico para a detecção de CCL. Este novo teste de avaliação incorpora subtestes que avaliam as funções executivas e de rapidez psicomotora (72) que estão frequentemente comprometidas no déficit cognitivo vascular. (73)

Assim, os escores do MEEM e do MoCA foram comparados em 88 pacientes com doença de Parkinson. A variação e o desvio padrão dos escores foram respectivamente maiores com o MoCA (7-30, 4.26) do que com o MEEM (16-30, 2.55). A percentagem de indivíduos que pontuaram com escores abaixo do ponto de corte de 26/30 (usado por outros autores para detectar disfunção cognitiva leve) foi maior no MoCA (32%) do que no MEEM (11%) ( $P < 0,0002$ ). Comparado com o MEEM, o MoCA pode ser um instrumento mais sensível para identificar a disfunção cognitiva leve. (74)

As limitações dos protocolos de rastreio na detecção de CCL apontam para a necessidade de uma avaliação detalhada das funções cognitivas. A avaliação neuropsicológica mais detalhada tem sua importância quando o quadro clínico é ambíguo ou complexo, proporcionando uma diferenciação

precoce e confiável entre o envelhecimento normal e condições de saúde que envolvam prejuízo cognitivo. (75) Trata-se de um exame que avalia o funcionamento cerebral, podendo ser útil para definir a natureza e a gravidade de problemas comportamentais e emocionais resultantes de lesões ou disfunções cerebrais. (76) A avaliação neuropsicológica é composta por testes que avaliam: atenção, funções executivas, memória, linguagem, praxias, gnosias e demais habilidades associadas ao desempenho cognitivo, como a concentração, a compreensão, o raciocínio, a aprendizagem e a inteligência.

O grau de escolaridade merece atenção especial, uma vez que influencia significativamente o desempenho do sujeito nos testes neuropsicológicos. A baixa escolaridade pode produzir efeito chão (escores muito baixos) enquanto a alta leva ao efeito teto (escores próximos do topo da escala). (71)

Diversos estudos têm mostrado que a alta escolaridade exerce efeito neuroprotetor, provavelmente porque a maior ocupação intelectual associa-se ao aumento da densidade sináptica no neocórtex de associação. (75) Essa noção está embasada no conceito de reserva cognitiva, entendida como a habilidade de aperfeiçoar o desempenho através do recrutamento das redes neurais, que talvez reflitam o uso de estratégias cognitivas alternativas. (77) O desenvolvimento da reserva cognitiva está associado com predisposição genética e a exposição e interação com fatores ambientais favoráveis (educação, engajamento em atividades cognitivamente estimulantes e ocupação profissional). (78) Desse modo, indivíduos com muitos anos de estudo podem utilizar maior número de estratégias compensatórias frente a dificuldades cognitivas.

Por outro lado, idosos com baixa escolaridade apresentam maior risco de desenvolvimento de déficits cognitivos e demência. (79) Essa população representa um desafio na avaliação neuropsicológica, podendo causar certa incerteza diante dos resultados encontrados. Por isso, os testes que se assemelham às atividades da vida diária são mais indicados para a avaliação dos idosos com essa característica. (75)

### **2.3. Mecanismos das alterações de função cognitiva na hipertensão arterial**

A hipertensão arterial acelera as alterações ateroscleróticas no cérebro predispondo à formação de ateroma nos vasos de maior diâmetro e arteriosclerose e tortuosidade arteriolar dos pequenos vasos da circulação cerebral. (80) Estas alterações vasculares, incluindo a espessura média e proliferação intimal, resultam numa redução do diâmetro luminal, resistência aumentada ao fluxo e declínio na perfusão. (81) Tal hipoperfusão pode produzir pequeno infarto de regiões cerebrais e alterações isquêmicas difusas na substância branca periventricular e profunda (leucoaraiose) causando um déficit cognitivo vascular e, também contribui para patogênese da doença de Alzheimer pela desestabilização neuronal e sináptica. (82) Na realidade, estudos neurofisiológicos têm atribuído à aterosclerose a responsabilidade pelo mecanismo patológico das alterações cerebrais tanto da doença de Alzheimer quanto do déficit cognitivo vascular. (83)

Foi sugerido que a diminuição da pressão arterial reduz os mecanismos que contribuem para a doença de Alzheimer e as alterações neurodegenerativas generalizadas, que podem ser responsáveis pelo aumento no déficit em questões de memória. (84) O déficit de atenção, o processamento de informação e função motora, por outro lado, refletem uma lesão mais específica dos circuitos subcorticais da substância branca, muitos dos quais estão localizados na área interna do líquido sinovial do lobo frontal. (85) A hipertensão crônica tem um efeito desproporcional nessas áreas porque as alterações ateroscleróticas aceleradas das artérias perfurantes não comunicantes podem não ser reversíveis pela redução da pressão arterial, uma vez que estas alterações estejam estabelecidas. (86) Além disso, a hipotensão episódica ou sustentada, e o possível tratamento excessivo da hipertensão, podem induzir a hipoperfusão cerebral, isquemia e hipóxia que podem comprometer a função neuronal e eventualmente o processo neurovegetativo. (87,88)

## 2.4. Prevalência de Disfunção Cognitiva

A prevalência de déficit cognitivo leve é significativa em idosos saudáveis. Numa meta-análise que envolveu um total de 43430 pacientes, 5599 casos de distúrbios cognitivos leves foram encontrados. (89) Os relatos de prevalência de déficit cognitivo variam entre os estudos, como resultado dos diferentes critérios de diagnóstico, bem como diferentes amostras e métodos de avaliação. Embora os critérios sejam diferentes entre os estudos, os resultados indicam que a prevalência nos países desenvolvidos seja menor que nos países em vias de desenvolvimento, exceto o Reino Unido. (89) Na Finlândia, a taxa de prevalência de distúrbio cognitivo foi de 6,1% num estudo coorte que incluiu um total de 1449 pacientes com idade entre 65 e 79 anos. (90) Na Alemanha, o estudo *Leipzig Longitudinal Study Of Aged (LEILA 75+)* relatou uma prevalência de déficit cognitivo de 3.1%, (91) enquanto no Japão, em um estudo que envolveu 1162 indivíduos a prevalência foi de 8,95%. (92) No Canadá, adotando-se a definição de déficit cognitivo leve , o estudo *Canadian Study of Health and Aging* encontrou uma prevalência de 1,03% , que aumentou para 3,02% quando se eliminou as exigências para as queixas subjetivas de memória e as atividades que contribuem para a vida diária dos indivíduos. (93)

No Brasil, um estudo realizado em Ribeirão Preto com o objetivo de estimar a prevalência do déficit cognitivo e funcional, relatou uma taxa de 18,9%. (94) Na Índia, a prevalência de distúrbio cognitivo leve detectado baseado nos testes neuropsicológicos foi de 14,89%. (95) Contudo, desde 1991 a prevalência estimada de indivíduos não classificados a partir das atuais definições de disfunção cognitiva leve foi extremamente variável (variação 2,5-41.0%). (96)

## 2.5. Tratamento anti-hipertensivo e função cognitiva

Há fortes evidências de que a terapêutica anti-hipertensiva reduz a morbidade e mortalidade cardiovasculares em pacientes hipertensos. (97–100)

Contudo, o impacto do tratamento anti-hipertensivo na incidência do déficit cognitivo e da demência de origem vascular nos pacientes hipertensos sem história de AVC é ainda objeto de debate.

Cinco estudos randomizados tiveram como principal foco a eficácia do tratamento anti-hipertensivo na prevenção dos distúrbios de cognição em pacientes idosos sem história de AVC.

O estudo *Systolic Hypertension in Elderly Program* (SHEP) mostrou não haver diferença significativa no desempenho cognitivo, avaliado por testes neuropsicológicos, entre os pacientes que receberam o tratamento anti-hipertensivo – diurético (clortalidona), e/ou beta bloqueador (atenolol) ou reserpina, e o grupo controle. (101) O estudo *Medical Research Council* (MRC) de hipertensão em adultos idosos não encontrou nenhuma diferença na função cognitiva entre os indivíduos com medicações anti-hipertensivas – diurético (hidroclorotiazida) e/ou beta bloqueador (atenolol), e um grupo placebo. (102) No estudo *Systolic Hypertension in Europe* (Syst-Eur), uma redução significativa de 50% da incidência de demência foi relatada entre os pacientes com hipertensão sistólica isolada, recebendo bloqueador de canal de cálcio (nitrendipina) com ou sem o inibidor da enzima de conversão da angiotensina (enalapril) e/ou diurético (hidroclorotiazida). As funções cognitivas foram avaliadas pelo Mini Exame do Estado Mental e o diagnóstico de demência foi baseado nos critérios do *Diagnostic and Statistical of Mental Disorders*, terceira edição revisada. (103) No *Study on Cognition and Prognosis in the Elderly* (SCOPE), não foram encontradas diferenças no declínio cognitivo, avaliado pelo MEEM, entre os pacientes que receberam o bloqueador do receptor de angiotensina II (candesartan) e o grupo controle. (104) Um efeito positivo foi visto somente em pessoas idosas com ligeira diminuição da função cognitiva basal. (105) Contudo, neste estudo as medicações anti-hipertensivas foram adicionadas sempre que fosse necessário controlar a pressão em ambos os grupos.

Finalmente, o *Hypertension in the Very Elderly Trial, cognitive function assessment* (HYVET-COG) que incluiu pacientes idosos hipertensos com idade igual ou superior a 80 anos recebendo tratamento anti-hipertensivo – diurético (indapamida) e inibidor da enzima conversora de angiotensina (perindopril),

adicionado se necessário para alcançar a meta de pressão arterial de 150/80 mmHg, ou placebo. As funções cognitivas foram avaliadas pelo MEEM. Não foi observada nenhuma diferença significativa no declínio cognitivo entre os grupos de tratamento e placebo. (106) Além disso, numa recente meta-análise, não foi encontrada nenhuma evidência convincente de que o tratamento anti-hipertensivo reduz o risco de distúrbios cognitivos em indivíduos hipertensos sem doença cerebrovascular aparente prévia. (107) Contudo, o impacto na cognição nesses estudos não foi considerado como desfecho primário.

Os resultados controversos dos ensaios clínicos no efeito da terapia anti-hipertensiva na prevenção do declínio cognitivo em pacientes hipertensos idosos poderiam ser atribuídos pelas diferentes populações, a uma ampla variação dos níveis de pressão arterial na inclusão, tipos variados de medicações anti-hipertensivas usadas, e diferentes teste neuropsicológicos aplicados para avaliar o desempenho cognitivo. No entanto, em nenhum destes estudos realizou-se ultrassonografia das artérias carótidas, neuroimagem ou avaliação da hemodinâmica cerebral (108) e, as alterações dos pequenos vasos cerebrais permanecem ainda a serem esclarecidas.

Assim, os estudos completados até agora não contribuíram para responder a questão do quanto o tratamento anti-hipertensivo, mesmo quando em longo prazo, diminui a taxa de demência e declínio cognitivo em indivíduos hipertensos sem história de doença cerebrovascular. (109)

## **2.6. Rigidez arterial e lesões de órgãos-alvo na hipertensão arterial**

Entre os marcadores da doença arterial, a rigidez arterial provou ser um importante parâmetro para a avaliação do risco cardiovascular. Dos diferentes métodos para avaliar a rigidez arterial, (110) a velocidade da onda de pulso (VOP) carotídeo-femoral emergiu como o método padrão ouro devido a sua relativa facilidade de determinação, sua confiabilidade, e principalmente pelo grande número de evidências mostrando sua associação com a ocorrência de doença cardiovascular, independentemente dos fatores de risco tradicionais em várias populações. (110–113) A VOP está associada com a presença e extensão da arteriosclerose e constitui um marcador e preditor de risco

cardiovascular. (114) Uma das possíveis hipóteses é que a rigidez arterial aumentada leva ao aumento do fluxo pulsátil para a microcirculação causando subsequentemente lesão do órgão alvo. (21)

Uma relação estreita e independente entre lesão microvascular e rigidez arterial aumentada, medidas pela microalbuminúria e VOP respectivamente, foi mostrada em pacientes com hipertensão primária não tratada. (115) As recentes diretrizes de hipertensão destacaram o significado clínico da lesão de órgãos-alvo em pacientes com hipertensão primária. Além da avaliação da hipertrofia ventricular esquerda, medidas da espessura da íntima média, da disfunção renal, de alterações da retina, da microalbuminúria, da rigidez arterial aumentada, e da disfunção cognitiva são recomendadas para determinação do risco cardiovascular. (97–99)

Contudo, a associação entre rigidez arterial e déficit cognitivo em pacientes hipertensos recém-diagnosticados e nunca tratados não foi ainda completamente investigada, e também a relação entre rigidez arterial sistêmica e parâmetros da circulação cerebral é fracamente compreendida. Kwater et al. (116) avaliaram a relação entre os índices de pulsatilidade (IP) e resistência (IR) da artéria cerebral média e VOP aórtico e pressão de pulso (PP) braquial. Nesse estudo, os autores concluíram que o IP e IR da artéria cerebral média estão estreitamente relacionados com as medidas da rigidez aórtica aumentada. Robertson et al. (117) encontraram uma correlação entre a VOP braquial-tornozelo (VOPba) e resistência cerebrovascular em idosos, sugerindo que as características hemodinâmicas associadas com a idade arterial influenciam a circulação cerebral.

Em outro estudo, Triantafyllidi et al. mostraram uma associação entre VOP e o escore do teste minimental (MEEM) sugerindo que a VOP aumentada pode ser indicativa de lesão microcirculatória no cérebro levando à disfunção cognitiva como parte de uma lesão vascular generalizada ocorrendo nas fases precoces da hipertensão. Neste mesmo estudo os autores concluíram que a rigidez arterial aumentada é um marcador de função cognitiva prejudicada em

pacientes hipertensos recém-diagnosticados e não tratados após o ajuste para a idade, sexo, pressão arterial e fatores de risco ateroscleróticos. (118)

Também tem sido demonstrado que a rigidez arterial está associada com um aumento no risco de demência. (119,120) Assim, uma associação da rigidez arterial aumentada com declínio cognitivo e demência parece plausível. Os mecanismos para tal associação incluem a doença cerebrovascular (exemplo, infarto lacunar ou lesões da substância branca) e hipoperfusão cerebral. Contudo, embora estudos prévios sugerissem que a rigidez arterial pode dar valor adicional aos fatores de risco cardiovascular em relação ao déficit cognitivo ou demência, dados de alguns autores não suportam esta hipótese. Poels et al. no seu estudo não identificaram a rigidez arterial como um fator de risco independente para o déficit cognitivo ou risco de demência. (121) Desta forma, ainda faltam estudos que correlacionem de modo mais preciso, a rigidez arterial com alterações hemodinâmicas cerebrais e o impacto sobre a função cognitiva.

## **2.7. Fluxo cerebral, hipertensão e função cognitiva.**

A regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC) é complexa e influenciada por múltiplos fatores, mais notavelmente a pressão de perfusão cerebral (PPC, pressão arterial média (PAM) – pressão intracraniana), pressão parcial de dióxido de carbono ( $p\text{CO}_2$ ), conteúdo de oxigênio arterial, e metabolismo cerebral. A relação individual entre esses fatores e o FSC tem sido extensivamente estudada. Como esses fatores se inter-relacionam e o quanto a perturbação em um deles influencia os outros é, contudo, fracamente entendida. Em alguns estados de doenças tais como lesão cerebral grave ou hemorragia subaracnoide, a regulação da PPC pode ser abolida enquanto a reatividade de oxigênio e  $\text{CO}_2$  podem ser preservadas. (122)

Entender as respostas do FSC às alterações da pressão arterial (PA) é particularmente importante dado o papel da hipertensão e o seu controle no tratamento médico. Em condições normais, o FSC permanece constante

apesar das flutuações na PAM. Esta autorregulação do FSC é mediada por alterações na resistência cerebrovascular (RCV): quando a PAM cai, as arteríolas dilatam para reduzir a RCV, e quando a PAM aumenta as arteríolas contraem para elevarem a RCV. (122)

A vasorreatividade cerebral está alterada na hipertensão crônica devido ao remodelamento/hipertrofia e disfunção endotelial dependente do relaxamento. Os limites da autorregulação são desviados para níveis mais elevados. O limite inferior, que em média é uma PAM de 120 mmHg comparado com 70 mmHg em controles normotensos, (123) é variável e imprevisivelmente afetado pelo tratamento crônico com drogas anti-hipertensivas. Assim reduções agudas na PA que poderiam ser seguras em indivíduos normotensos podem reduzir o FSC e precipitar isquemia cerebral naqueles com hipertensão crônica.

O estresse hemodinâmico crônico da hipertensão pode causar espessamento e endurecimento das paredes das arteríolas com estreitamento do lúmen, resultando na redução do fluxo sanguíneo cerebral e hipoperfusão cerebral. (124) A hipoperfusão prejudica o transporte de oxigênio e nutrientes para o cérebro e pode causar isquemia cerebral e desencadear neurodegeneração cerebral, subsequentemente levando à disfunção cognitiva e demência. (29,125,126)

Estudos prévios de pequena escala em pacientes adultos mostraram que a hipertensão está associada com a redução da perfusão cerebral. (127–129) Além disso, o tratamento anti-hipertensivo pode ter efeitos favoráveis sobre a função hemodinâmica cerebral. (130–132) Contudo, limitadas evidências estão disponíveis sobre a associação da hipertensão e tratamento anti-hipertensivo com o fluxo sanguíneo cerebral em grandes populações. (133,134) Isto está principalmente relacionado ao caráter invasivo e a complexidade da maioria das técnicas de avaliação da perfusão, tais como tomografia de emissão de pósitron e Doppler transcraniano.

O declínio na perfusão cerebral devido a PA elevada pode ser explicado por vários mecanismos. O fluxo sanguíneo cerebral e o tônus do músculo liso vascular são regulados pelo óxido nítrico (ON) derivado das

células endoteliais e neurônios. (135) A disfunção endotelial, devido à redução da biodisponibilidade do ON é uma importante característica em pacientes com hipertensão e pode causar déficit de autorregulação cerebral e redução de fluxo e perfusão cerebrais. (136) Além disso, evidências recentes sugerem um possível envolvimento do sistema renina angiotensina-aldosterona (SRAA) cerebral na etiologia da doença de Alzheimer e outras doenças neurodegenerativas. (137,138) Contudo, não é inteiramente claro o quanto as alterações dos componentes do SRAA no cérebro nas doenças neurodegenerativas são causas ou consequências.

Resultados do estudo SMART confirmam evidências prévias e sugerem que a hipertensão e níveis elevados de PA podem levar a um declínio na perfusão cerebral. Segundo os autores desse estudo, uma explicação desses achados é que a hipertensão está extremamente associada com a aterosclerose da artéria carótida, AVC, e doença cerebral dos pequenos vasos, que poderia subsequentemente levar a hipoperfusão cerebral. (139)

## **2.8. O Doppler transcraniano na avaliação do fluxo cerebral**

Vários estudos foram focados na hemodinâmica cerebral e nas alterações estruturais cerebrais, avaliadas pela neuroimagem em pacientes hipertensos. Em pacientes com hipertensão arterial crônica, o aumento da resistência cerebrovascular causa uma alteração na autorregulação do fluxo sanguíneo cerebral. (108) Os limites inferior e superior da autorregulação são deslocados para níveis de pressão mais elevados devido a alterações estruturais nos pequenos vasos cerebrais. Estudos do fluxo sanguíneo cerebral regional em pacientes hipertensos neurologicamente assintomáticos mostraram reduções no fluxo sanguíneo mais importante nas regiões frontal, temporal e parietal. (140,141)

O Doppler transcraniano (DTC) é um método relativamente novo, não invasivo, que utiliza a técnica do ultrassom para medir indiretamente o fluxo nas porções proximais das principais artérias intracranianas (pertencentes ao polígono de Willis), oferecendo informações dinâmicas da circulação cerebral.

(142) A velocidade do fluxo sanguíneo cerebral correlaciona-se com as medidas do fluxo sanguíneo cerebral. (143) As velocidades derivadas do Doppler transcraniano correlacionam-se com o fluxo sanguíneo cerebral quando avaliadas pelo PET em pacientes normais (144). Além disso, o Doppler transcraniano permite a avaliação das alterações do fluxo sanguíneo de forma mais confiável e permite a avaliação de fluxos sanguíneos aumentados em resposta à atividade cerebral. (145,146)

O recente desenvolvimento de técnicas não invasivas para a avaliação das artérias carótidas e circulação cerebral tem focado atenção na detecção de sinais precoces de lesão cerebrovascular, particularmente em pacientes com fatores de risco para aterosclerose conhecidos, tais como hipertensão arterial, hipercolesterolemia, e diabetes melito. (147) Alguns dados mostram que a velocidade de fluxo na artéria cerebral média (ACM) pode ser usada adequadamente como medida de fluxo sanguíneo cerebral; (148–152) e assim, a falta de diferenças significativas dos fluxos de velocidades comparados com os sujeitos controles indica fortemente que os pacientes hipertensos sem sinais de lesão cerebrovascular clinicamente evidente, não têm diminuição de fluxo sanguíneo cerebral detectável. (147) Ainda no seu estudo, Ferrara et al. argumentam que a falta de diferença que encontraram nos índices de pulsatilidade e de resistência entre os sujeitos com hipertensão arterial e seus controles normotensos está aparentemente em contraste com as alterações observadas no diâmetro e espessura da parede da artéria carótida comum (ACC). Segundo esses autores, é aceitável que num estágio precoce da doença hipertensiva, a diminuição na distensibilidade da ACC não influencie a autorregulação das pequenas artérias da circulação intracerebral, que permanece normal. Os índices de pulsatilidade e de resistência, que estão nos seus limites normais, confirmam que não foram observadas anormalidades da hemodinâmica dos vasos intracerebrais detectáveis pelas técnicas não invasivas. Por outro lado, a relação dos índices de pulsatilidade e de resistência com a baixa resistência depende das propriedades viscoelásticas das artérias examinadas. Uma vez que a complacência arterial difere nas duas populações consideradas, valores similares destes índices nos dois grupos não refletem necessariamente níveis comparáveis de baixa resistência.

### **3. MATERIAL E MÉTODOS**

---

### **3.1. Tipo de Estudo:**

Estudo transversal, observacional e com análise prospectiva.

### **3.2. População/Amostra:**

A população (N) do estudo foi constituída de pacientes hipertensos acompanhados no ambulatório da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (INCOR), de diferentes estágios da doença e o grupo da população de controles aparentemente saudáveis foi constituído majoritariamente por pacientes acompanhados no protocolo CHEST-BR (153) e indivíduos recrutados externamente que preenchessem o perfil estabelecido para esta população. O protocolo CHEST-BR é uma coorte que avalia indivíduos sem doença cardiovascular clínica onde todos os participantes são submetidos à avaliação clínica completa, exames laboratoriais, teste ergométrico e ecocardiograma, não sendo evidenciada nenhuma alteração em qualquer uma destas avaliações. Durante um período de recrutamento de 24 meses, estimou-se incluir uma amostra de 200 pacientes (150 hipertensos e 50 normotensos). A amostra foi calculada considerando uma prevalência de déficit cognitivo na população hipertensa de 15%, nível de confiança de 95% e erro amostral de 5%. Além disso, foi considerado um número mínimo de 30 pacientes por cada subgrupo, baseado no poder de detectar diferenças significativas nas medidas de VOP, conforme reprodutibilidade e sensibilidade do exame observada em estudos prévios do nosso serviço. O método tem coeficientes de reprodutibilidade intraobservador e interobservador de 0.935 e 0.890, respectivamente. (154)

### **3.3. Metodologia da coleta de dados:**

Os pacientes potencialmente elegíveis para o estudo foram selecionados prospectivamente no ambulatório das Unidades de Hipertensão e Ambulatório Geral (protocolo CHEST-BR) do Instituto do Coração durante um

período de vinte e quatro meses. Foram também recrutados pacientes externos, principalmente pacientes hipertensos de estágios mais leves e indivíduos normotensos que preenchessem os critérios da pesquisa. Tais pacientes foram recrutados imediatamente depois da confirmação da sua disponibilidade e da obtenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Após a inclusão, todos os pacientes realizaram os exames previstos no estudo, nomeadamente: avaliação da rigidez arterial, da pressão central por tonometria de aplanção, da espessura da íntima-média das artérias carótidas por ultrassom de rádio frequência, Doppler transcraniano, avaliação neurológica e testes para a avaliação da função cognitiva (MEEM, MoCA e testes neuropsicológicos). As avaliações foram todas feitas preferencialmente no mesmo dia e, quando não possível, uma semana depois para completar o protocolo. Todos os avaliadores desconheciam o grupo a que o paciente pertencia, exceto o pesquisador principal que era responsável pelo recrutamento dos pacientes.

Os indivíduos foram divididos inicialmente em dois grupos: (1) pacientes com hipertensão arterial e, (2) grupo controle composto por indivíduos aparentemente saudáveis normotensos (sem evidência de doença clínica, sem uso de medicações anti-hipertensivas e com PA < 140/90 mmHg). Houve a tentativa de pareamento dos grupos segundo a idade e o nível de escolaridade, mas dada a dificuldade simultânea de se incluir pacientes hipertensos graves com alta escolaridade e pacientes do grupo controle com baixa escolaridade, apenas foi possível fazer o pareamento dos grupos segundo a idade.

A classificação dos pacientes hipertensos por estágios foi feita seguindo os seguintes critérios:

- a) Estágio 1: Pacientes sem tratamento com PAS de 140-159 e/ou PAD de 90-99 mmHg ou pressão arterial <140/90 mmHg em uso de até duas classes de drogas anti-hipertensivas.
- b) Estágio 2: Pacientes sem tratamento com PAS  $\geq$  160 e/ou PAD  $\geq$  100 mmHg, ou pressão arterial < 160/100 mmHg em uso de três ou mais drogas anti-hipertensivas.

Assim três grupos foram comparativamente avaliados: controle, grupo 1 (hipertensão estágio 1) e grupo 2 (hipertensão estágio 2). Entre os pacientes portadores de hipertensão arterial, foi considerada hipertensão controlada quando valores da PAS e/ou PAD fossem menores que 140/90 mmHg em uso de drogas anti-hipertensivas.

### 3.3.1. Dados Clínicos dos Pacientes:

Foram coletadas as seguintes informações por meio de consultas ao prontuário e/ou entrevista clínica com o paciente: (1) dados sócio-demográficos (idade, sexo, raça, estado civil, grau de escolaridade, peso, altura, renda familiar, classe social); (2) dados clínicos (doença de base e comorbidades, tempo de duração da HA, medicações em uso, PAS, PAD); (3) parâmetros de rigidez arterial, avaliadas pela medida da VOP e pela tonometria, pressão central obtida pela tonometria, função e estrutura das artérias carótidas por ultrassom de radiofrequência; 4) parâmetros de fluxo cerebral avaliados pelo Doppler transcraniano; 5) função cognitiva por testes padronizados.

### 3.3.2- Classificação das classes sociais

A classificação dos indivíduos em classes sociais foi feita segundo a divisão proposta no relatório do IBGE que divide a sociedade brasileira segundo a renda familiar conforme a tabela abaixo. (155)

CLASSE	SALÁRIOS MÍNIMOS (SM)	RENDA FAMILIAR (R\$)
A	Acima 20 SM	R\$ 14.500 ou mais
B	10 a 20 SM	De R\$ 7.250,00 a R\$ 14.499,99
C	4 a 10 SM	De R\$ 2.900,00 a R\$ 7.249,99
D	2 a 4 SM	De R\$ 1.450,00 a R\$ 2.899,99
E	Até 2 SM	Até R\$ 1.449,99

Por razões de praticidade de análise, os dados das classes A e B e os das classes D e E foram agrupados respectivamente como classes A/B e D/E.

### **3.3.3- Adesão à medicação**

A adesão à medicação foi avaliada segundo o questionário de Morisky (156,157) que constitui um conjunto de 8 questões com a finalidade de avaliar de forma subjetiva o grau de cumprimento às recomendações no uso da medicação. Por cada resposta negativa é atribuída o valor zero (0) e uma resposta positiva o valor de 1 ponto. O questionário classifica qualitativamente a adesão dos pacientes como sendo baixa ( $\geq 3$ ), moderada (1-2) e alta (0).

### **3.3.4. Avaliação da pressão arterial e da rigidez arterial**

A determinação da pressão arterial sistólica e diastólica braquial foi realizada por meio de aparelho automático Omron®, modelo HEM – 705 CP, no membro superior direito, com o indivíduo sentado, após 5 minutos de repouso, seguindo as orientações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. (100) Para obter as pressões sistólica e diastólica de cada paciente foi calculada a média de três medidas com intervalos de 1 minuto entre elas.

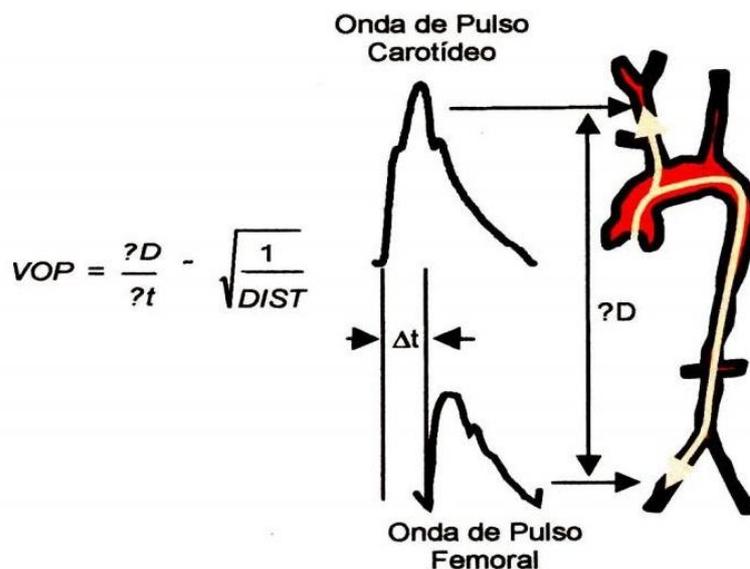
A medida da VOP é o índice reconhecido como padrão ouro para avaliação da rigidez ou distensibilidade aórtica. A VOP é obtida automaticamente pelo registro de ondas de pulsos simultâneas captadas por sensores externos sobre dois pontos conhecidos da árvore arterial e calculada como a distância entre os dois pontos de medida dividida pelo tempo percorrido entre os mesmos, fornecido pelo software do aparelho. O aparelho Complior (Gonesse, France), já validado e utilizado em diversos estudos (158–161) em nosso laboratório, foi utilizado para a obtenção das medidas. A VOP foi avaliada no segmento arterial carotídeo-femoral, representando a medida do trânsito da onda de pulso pela aorta. A medida é feita por meio de posicionamento simultâneo de dois captadores mecanográficos nas artérias

carótida e femoral, situadas a uma distância conhecida (**Figura 1**). Estes captadores contêm membranas que são deformadas sucessivamente pelo choque da onda de pulso, e esta deformação é transformada inicialmente em sinal elétrico e posteriormente transmitida a um programa de cálculo informatizado. Cada onda pulsátil aparece em tempo real na tela do computador, e o aparelho determina o início da onda nos dois locais pela tangente à fase ascendente inicial da onda de pulso, e deduz, em função da distância medida, a velocidade de onda de pulso (Figura 2). (162)



**Figura 1** – Aferição da velocidade de onda de pulso com colocação dos captadores mecanográficos nas artérias carótida e femoral.

### Território Carótido-femoral



**Figura 2.** – Ilustração dos registros para cálculo da velocidade de onda de pulso a partir de curvas de pressão obtidas na artéria carótida e femoral. VOP: velocidade de onda de pulso ?D = distância entre dois pontos de medida de onda de pulso. ?t = tempo entre o início da onda de pulso nas artérias carótida e femoral. DIST = distensibilidade.

Para obter o valor da VOP de cada paciente, foram selecionadas dez curvas, com boa qualidade e então calculada a média. As curvas foram adquiridas com o indivíduo em decúbito dorsal. Todas as medidas foram realizadas pelo mesmo avaliador.

A medida da pressão central foi obtida de modo não invasivo pelo método Sphygmocor® (AtCor, Austrália). Por esse método, um tonômetro de aplanção é aplicado sobre a artéria radial, obtendo-se um registro da onda de pulso da artéria radial, e a partir desta curva, um algoritmo pré-definido e validado com medida intra-arterial, mostra a onda de pulso aórtica. A análise da curva de pulso aórtica permite a obtenção de valores de pressão central e outros parâmetros funcionais, incluindo *augmentation index*, outro índice de rigidez arterial. Este método é aprovado pelo FDA e tem sido usado em ensaios clínicos de tratamento de hipertensão, mostrando melhor correlação com eventos cardiovasculares que as medidas de pressão de artéria braquial. (163) (Figura. 3).

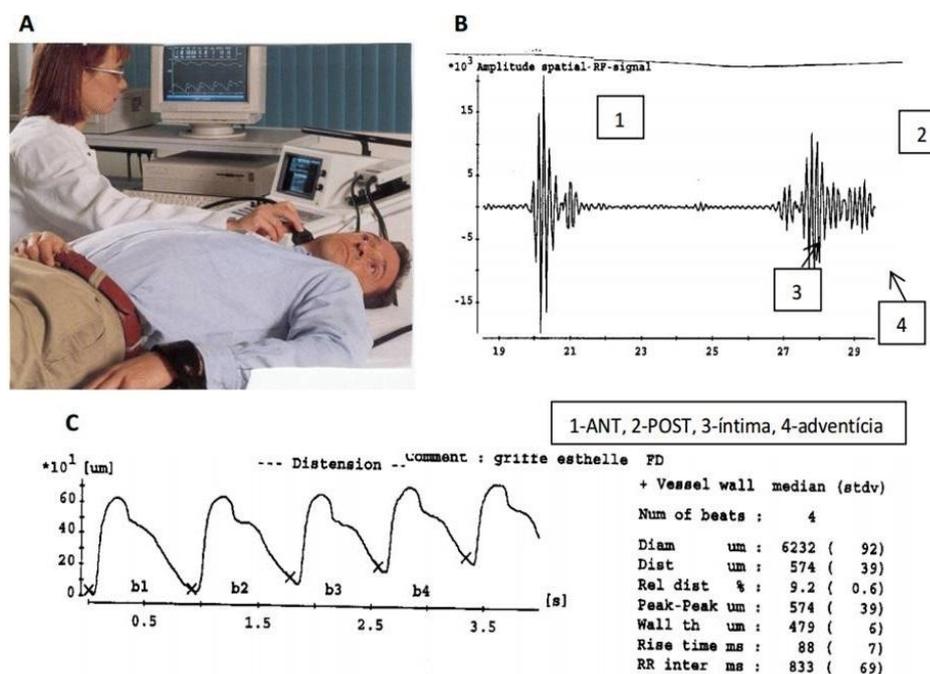


**Figura 3.** SphygmoCor Clinical – A tonometria de aplanção é realizada por colocação de um sensor de pressão sobre a artéria radial. Imagem do dispositivo SphygmoCor de avaliação PWA, cedida por *AtCor Medical, Sydney, Austrália*).

### **3.3.5. Avaliação da espessura da íntima-média da artéria carótida por ultrassom de alta definição com radiofrequência (“método *echotracking*”)**

As propriedades funcionais e anatômicas das artérias carótidas foram avaliadas por um sistema ultrassonográfico pulsátil tipo «*echotracking*» denominado Wall Track System® (PIE MEDICAL, Maastricht, Netherlands) que utiliza análise de sinais de radiofrequência, e foi desenvolvido para medir os movimentos das artérias superficiais a partir da localização pelo modo B da ecografia vascular convencional (**Figura 4**). Nesse sistema, as imagens obtidas no modo M do ultrassom são convertidas em radiofrequência e depois analisadas. O método foi validado e utilizado para vários estudos clínicos na literatura. (164,165) A precisão deste sistema é de 30 $\mu$ m para medida do diâmetro diastólico e < 1 $\mu$ m para variação pulsátil do diâmetro (diferença entre

os diâmetros sistólico e diastólico). Foi analisada a porção distal de ambas as artérias carótidas comuns a 2 cm da bifurcação da carótida, e medidos a espessura íntima medial em  $\mu\text{m}$ , o diâmetro da carótida em  $\mu\text{m}$  que depois foram convertidos em mm, a variação sistó-diastólica da carótida batimento a batimento e o percentual dessa variação sistó-diastólica.



**Figura 4.** A. Foto mostrando a captação de imagem da artéria carótida direita pelo ultrassom modo M. B. Registro de rádio frequência da artéria carótida, onde se visualiza a parede anterior (ANT) e posterior (POST), e os picos correspondentes a íntima e a adventícia. C. Registro das ondas de variação sistó-diastólica do diâmetro da artéria carótida.

### 3.3.6. Avaliação do Fluxo Cerebral pelo Doppler Transcraniano

As medições foram realizadas com os indivíduos em posição supina e cabeça em posição neutra. A PA foi registrada continuamente, de modo não invasivo, através da pletismografia de dedo (Finometer®, Finapres Medical Systems BV, Holanda), instalado no membro superior esquerdo, sendo o braço posicionado ao nível do coração. As velocidades do fluxo sanguíneo de ambas as artérias cerebrais médias foram mensuradas continuamente, utilizando-se equipamentos específicos de Doppler transcraniano e transdutores de 2 MHz

(Doppler-Box, DWL, Alemanha), posicionados em regiões temporais. Os sinais de fluxo sanguíneo nestas artérias foram detectados nas profundidades entre 50 e 55 mm da superfície dos transdutores. Dados referentes à PA e à velocidade do fluxo sanguíneo encefálico (VFSE) foram transferidos continuamente a um computador, para análise.

Os dados da PA e VFSE foram obtidos a uma taxa de amostragem de 200 Hz. Todos os sinais foram visualmente inspecionados para identificar artefatos ou ruídos. As espículas foram eliminadas pelo método de interpolação linear. Utilizou-se frequência de 20 Hz como ponto de corte para a filtragem dos sinais. Foram identificados o início e o final de cada ciclo cardíaco, calculando-se os valores médios da VFSE e PA, batimento a batimento.

O protocolo de aquisição de dados seguiu um padrão para avaliar a autorregulação cerebral tanto a estática quanto a dinâmica, de forma que os parâmetros cerebrovasculares foram obtidos no início e no fim dos seguintes momentos: repouso (3 minutos), período de apneia (30 segundos) e hand-grip (3 minutos).

#### **3.3.6.1. Manobra de preensão manual (hand-grip)**

A manobra de preensão manual (PM) foi realizada com a mão direita por meio de um dinamômetro. Para calcular a força que foi aplicada pelo indivíduo durante esta manobra, os participantes foram orientados a realizar a PM por três vezes com intervalo de dez segundos entre as manobras, utilizando a força máxima de contração muscular. Os valores obtidos foram considerados para o cálculo da média das forças máximas de contração. No experimento, a manobra consistiu na PM durante 3 minutos, com esforço correspondente a 30% do valor médio das forças máximas de contração, em conformidade com publicações anteriores. (166) Os participantes foram solicitados a não movimentar nenhum outro grupo muscular, além dos envolvidos na PM (músculos do antebraço e da mão).

### **3.3.6.2. Teste de Apneia (*breath holding test*) e índice de apneia (*breath holding index - BHI*)**

O teste de apneia (*breath holding test*) foi realizado de acordo com procedimento de Markus e Harrison (167): depois de uma respiração normal do ar ambiente por aproximadamente 4 minutos, os pacientes eram instruídos para segurar a respiração depois de uma inspiração normal. Durante a manobra, a velocidade sanguínea média da ACM foi registrada continuamente. A velocidade média que apareceu imediatamente depois do fim do período de apneia foi registrada como a elevação máxima da velocidade sanguínea média da ACM (durante a apneia). O tempo de apneia foi também registrado. Para a elevação máxima da velocidade média da ACM e para o tempo da apneia, os valores médios de ambos os momentos foram registrados.

O índice de apneia (*breath-holding index - BHI*) foi calculado a partir desses dados como a elevação percentual na velocidade média da ACM registrada pela apneia dividida pelos segundos de apneia ( $[(V_{ap.} - V_{rep})/V_{rep}] \times 100 \times S^{-1}$ ), onde  $V_{ap.}$  é velocidade média da ACM no final de apneia,  $V_{rep}$  a velocidade média da ACM em repouso e  $S^{-1}$  por segundo de apneia. Um valor de BHI  $< 1.12$  é considerado anormal e quando abaixo de 0.69 tem sido interpretado como sinal de exaustão de reserva microvascular do paciente. Contudo, alguns dados da literatura apontam como normal um valor médio de BHI de  $1.45 \pm 0.5$ , enquanto que outros mostram uma tendência na redução de BHI dependente da idade com valores variando entre 1.03 - 1.65, independente do sexo. (168,169)

### **3.3.7. Avaliação Neurológica:**

Os pacientes foram submetidos a uma avaliação neurológica feita por um médico neurologista com o objetivo de descartar alterações neurológicas com comprometimento motor ou sensorial importantes.

### 3.3.8. Avaliação da Função Cognitiva

#### 3.3.8.1. Baterias globais

- **Mini Exame do Estado Mental (MEEM):** É composto por questões agrupadas em sete categorias, planejadas para avaliar funções cognitivas específicas: orientação para tempo, orientação para local, registro de três palavras, atenção e cálculo, lembrança das três palavras, linguagem e capacidade construtiva visual. O escore do MEEM pode variar de um mínimo de zero até um total máximo de 30 pontos. (68) O MEEM é composto por diversas questões tipicamente agrupadas em 7 categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar “funções” cognitivas específicas: *orientação para tempo* (5 pontos), *orientação para local* (5 pontos), *registro de 3 palavras* (3 pontos), *atenção e cálculo* (5 pontos), *lembrança das 3 palavras* (3 pontos), *linguagem* (8 pontos), e *capacidade construtiva visual* (1 ponto).

Em um estudo onde se considerou a realidade brasileira, (170) foi observada uma clara e forte influência da escolaridade sobre os escores totais do MEEM, replicando resultados de trabalhos anteriores em outras populações, em que também se constataram escores menores em indivíduos com níveis educacionais mais baixos. (171–173) Brucki et al. sugeriram novas modificações visando uma adaptação dos pontos de corte do teste para que este servisse para o uso em ambiente hospitalar, consultório ou estudos populacionais. (68)

Um escore de  $\leq 23$  é geralmente um ponto de corte aceito indicando a presença de disfunção cognitiva. (174) Contudo, vários autores recomendam o ajuste de diferentes pontos de corte considerando os anos de escolaridade, e não como um ponto de corte único. Assim, os pontos de corte ajustados para o nível de escolaridade que foram considerados anormais no presente estudo são respectivamente:  $\leq 21$  para pacientes com 8 ou menos anos de escolaridade,  $\leq 23$  para pacientes com o ensino médio e  $\leq 25$  para aqueles com ensino superior. (66,175)

- **Montreal Cognitive Assessment (MoCA):** Este instrumento foi criado para detectar comprometimento cognitivo leve (CCL) e para tal finalidade avalia diversas funções como: memória episódica, habilidades visuais e espaciais, função executiva, atenção, memória de trabalho, linguagem e orientação no tempo e espaço. O teste gera um escore que varia de 0 a 30 pontos com maior pontuação indicando melhor função, sendo o escore de 26 ou mais considerado normal. Para contrabalancear o efeito da baixa escolaridade, para os sujeitos com menos de 12 anos de escolaridade, adiciona-se 1 ponto à pontuação total. Um estudo brasileiro sugeriu que o teste é válido para identificar CCL em idosos brasileiros para um ponto de corte de 25 pontos. (176)

Alguns trabalhos sugerem que, caso o indivíduo tenha entre 4 a 9 anos de escolaridade, o acréscimo na pontuação total do MoCA deveria ser 2 (dois) pontos (177), contudo esse acréscimo não foi adotado na metodologia do presente trabalho.

### 3.3.8.2. Testes Neuropsicológicos

O protocolo de testes do presente estudo segue as recomendações do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network* (178) para os estudos interessados em avaliar alterações neuropsicológicas de pacientes com doenças cerebrovasculares e as recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. (179)

Alguns testes sugeridos pelo consenso foram substituídos por testes semelhantes para os quais há mais dados de validade e confiabilidade ou por serem mais adequados à cultura brasileira. A seguir, encontram-se descritos os testes para cada domínio que foi avaliado.

- **Teste de Nomeação de Boston (BNT):** O BNT é composto por 60 itens desenhados em preto e branco, selecionados segundo critérios de frequência de ocorrência no vocabulário da língua inglesa e ordenados de acordo com o nível de dificuldade do idioma. O teste consiste na apresentação

das diferentes figuras e é solicitado ao indivíduo que nomeie espontaneamente os itens. Nesta pesquisa foram utilizadas as 60 figuras do TNB mais 20 figuras novas sugeridas para o TNB adaptado, (180) num total de 80 estímulos. Nesta pesquisa, as variáveis de interesse foram a soma do número de reconhecimentos espontâneos e os reconhecimentos por pistas semânticas.

- **Teste Auditivo Verbal de Rey (RAVLT):** Trata-se de um teste de memória episódica no qual é apresentada verbalmente uma lista com 15 palavras comuns e, a seguir, o participante é solicitado a repetir as palavras que conseguir lembrar. (181) Este procedimento é repetido cinco vezes consecutivamente para observação da curva de aprendizagem (RAVLT5). Após as cinco tentativas de memorização da lista, o examinador apresenta uma lista com 15 palavras novas e solicita um resgate imediato da nova lista (RAVLT6). Após 30 minutos, o participante é solicitado a recordar-se das 15 palavras iniciais (RAVLT7).

- **Figura Complexa de Rey:** avalia a capacidade de planejamento visuoespacial e estratégia para a elaboração da cópia de figura geométrica complexa. Avalia também a percepção visual e função motora. Pede-se para que o indivíduo copie uma figura geométrica impressa em uma folha (REY-C). As variáveis de interesse são o tempo de realização da cópia, a pontuação da cópia da figura de 0 a 36 pontos e a pontuação do desenho realizado após 30 minutos (REY-30). (182,183)

- **Fluência verbal categoria animais (FV):** Trata-se de teste de fluência verbal com restrição semântica no qual se solicita ao examinado que fale nomes de animais durante 60 segundos. (70,184) O número de animais falado é a variável de interesse.

- **Fluência verbal com restrição fonológica (FAS):** Solicita-se ao examinado que fale palavras que iniciem com as letras F, A e S por 60 segundos para cada letra. A variável de interesse é a soma das palavras faladas para cada letra. (185)

- **Span de Dígitos:** uma das principais tarefas utilizadas na avaliação da memória de curto prazo, em que o examinador pede ao paciente que repita uma série de números (por exemplo: 2-5, 3-6-7). A primeira sequência começa com dois dígitos. Após cada resposta correta, o examinador acrescenta um dígito na sequência seguinte. O teste é composto de duas partes, na ordem direta e inversa ou indireta. A tarefa avalia a capacidade de armazenamento na memória de curto prazo e seu componente executivo, especialmente ao recitar os dígitos em ordem inversa. (186,187)

- **Teste de Trilhas Coloridas (TMT):** Tem por objetivo a avaliação da atenção sustentada e dividida. Na forma 1 (trilha A) solicita-se que o examinado ligue números em ordem crescente impressos em círculos de uma única cor. Na forma 2 (trilha B) o examinado deve ligar números em ordem crescente intercalando as cores rosa e amarela. As variáveis de interesse são o tempo de execução para as formas 1 e 2. (188)

- **Subteste Códigos da Bateria Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III):** Em 120 segundos o participante deve copiar os símbolos de uma legenda (que associa números a símbolos) embaixo de uma sequência de números impressos no protocolo. A variável de interesse é o número de símbolos copiados. (189) Este teste avalia velocidade de processamento e atenção visual.

- **Teste do Desenho do Relógio (TDR):** avalia diversas áreas da cognição como memória, compreensão verbal, orientação espacial, pensamento abstrato, planejamento, atenção, habilidades executivas e habilidades visuoespaciais. (190,191) O teste consiste em solicitar ao indivíduo que desenhe o mostrador de um relógio com todos os números de 1 a 12 e os ponteiros mostrando um horário estabelecido (11:10). Neste estudo, foi utilizada a escala de Shulman. (192) para avaliar os desenhos. As pontuações variam de zero a cinco pontos, onde cinco pontos correspondem ao relógio

desenhado corretamente e zero para aqueles com inabilidade absoluta para representar o relógio. (191)

Para efeito de análise da função cognitiva, os valores brutos de cada paciente foram transformados em escores z que foram calculados usando o grupo normotenso como referência. Foi feito um escore composto para a função cognitiva global (média de escore z de BNT, RAVLT5, RAVLT6, RAVLT7, REY-C, REY-30, VF, FAS, dígito direto, dígito indireto, TMT-A, TMT-B, TDR e códigos), linguagem (BNT), memória (média de escore z de RAVLT5, RAVLT6, RAVLT7 e REY-30), funções executivas (média de escore z de FV, FAS, dígito indireto e TMT-B), habilidades visuoespaciais (média de escore z de REY-C e TDR), atenção (média de escore z de dígito direto e TMT-A) e velocidade de processamento (códigos). Os participantes foram considerados como portadores de déficit cognitivo se tivessem um escore z abaixo de -1,5 DP da média em um ou mais domínios cognitivos.

### **3.4. Critérios de inclusão no estudo**

- Pacientes portadores de Hipertensão arterial (PA  $\geq$  140/90 mmHg e/ou sob uso de tratamento anti-hipertensivo)
- Idade igual ou maior que 18 anos;
- TCLE assinado pelo paciente ou por seu representante legal.

### **3.5. Critérios de exclusão no estudo**

- Antecedentes de doença cerebrovascular (AIT e/ou AVC)
- Diabetes melito
- Estenose de artérias carótidas maior ou igual a 50%
- IC com FE  $<$  35%
- Arritmia

- Tabagismo
- Doença neurodegenerativa e/ou psiquiátrica conhecida
- Pacientes analfabetos
- Indisponibilidade de cumprir com o protocolo

### **3.6. Desfechos Clínicos Avaliados**

O desfecho primário foi a correlação entre a disfunção cognitiva e as alterações vasculares e fluxo cerebral em pacientes hipertensos quando comparados com os pacientes normotensos. Os desfechos secundários foram: alterações vasculares avaliadas pelos parâmetros de rigidez arterial, correlação entre as alterações da rigidez arterial e alterações de fluxo ao Doppler transcraniano, diferenças no desempenho cognitivo entre os diferentes grupos e de acordo com o controle da pressão.

### **3.7. Análise Estatística**

As análises foram feitas usando o programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versão 21.0). A análise da distribuição das variáveis foi feita com o teste de Kolmogorov-Smirnov. Os dados das variáveis com distribuição normal são apresentados como valor médio e desvio padrão e os dados das variáveis com distribuição não uniforme como frequências, mediana e variação. O teste-t para amostras independentes e o teste de Mann Whitney foram usados na comparação das variáveis entre os grupos do estudo conforme a sua distribuição; a análise da variância entre os grupos foi feita usando o teste de ANOVA com análise post-hoc de Bonferroni e o teste Kruskal-Wallis para variáveis com distribuição não uniforme. Os coeficientes de correlação de Pearson ou ordinal de Spearman foram usados para avaliar a correlação entre as variáveis clínicas, vasculares e o desempenho cognitivo. Análises de covariância (ANCOVA) foram feitas sempre que houvesse

necessidade de ajustar alguma variável para uma determinada co-variável. Variáveis com  $p < 0,1$  no modelo univariado foram selecionadas para a análise de modelos de análise de regressão multivariada. Um valor  $p < 0,05$  foi considerado estatisticamente significativo.

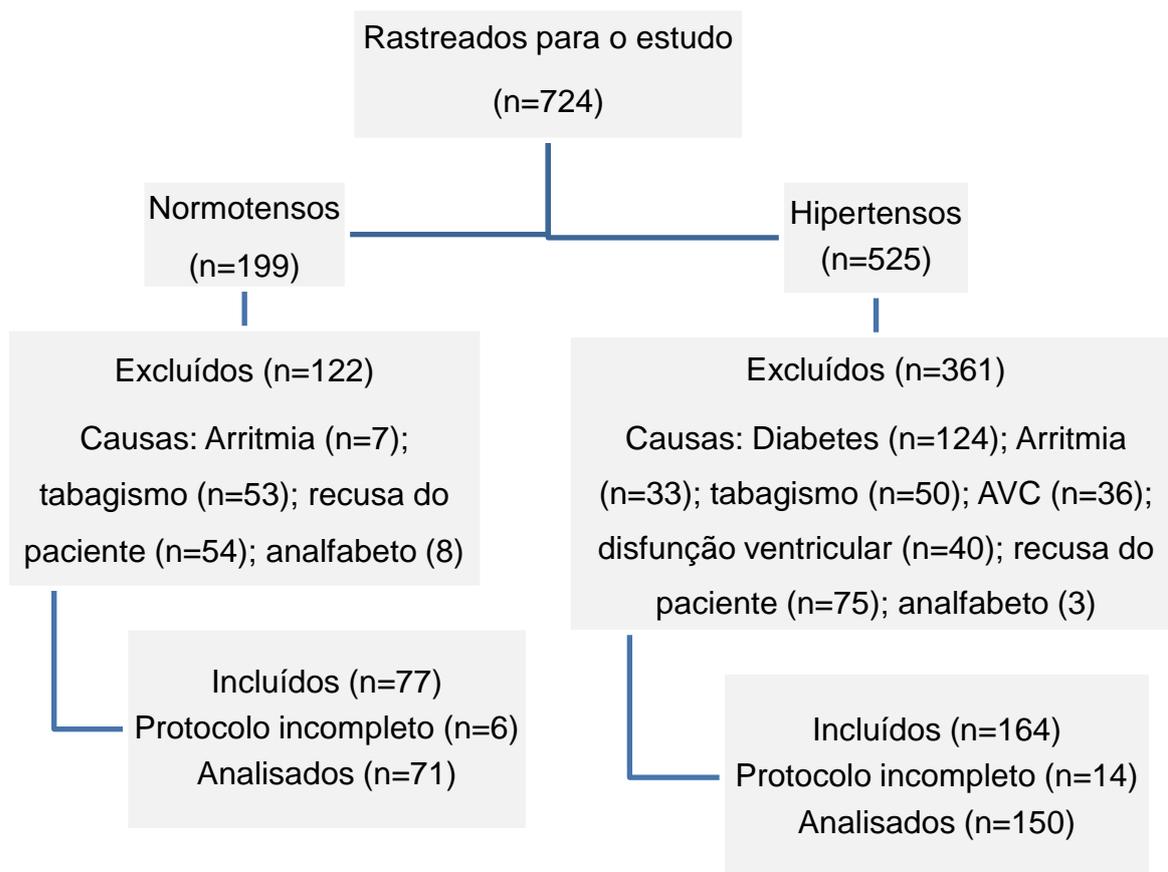
O protocolo da pesquisa foi submetido à apreciação da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo de acordo com Resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e foi aprovado sob o parecer número 188174. Todos os participantes do estudo assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

## **4. RESULTADOS**

---

Entre Junho de 2013 e Dezembro de 2015, foram rastreados para a inclusão no estudo 724 pacientes em acompanhamento nos ambulatórios da Unidade de Hipertensão e Ambulatório Geral no Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da FMUSP. Desses, 241 preencheram os critérios de inclusão e 483 foram excluídos conforme ilustrado no fluxograma abaixo (**Figura 5**). No total, foram incluídos 241 pacientes, tendo ocorrido 20 (2,76%) perdas por não completarem os exames do protocolo e que conseqüentemente foram excluídos da análise final de resultados. Dos pacientes incluídos, 150 (67,9%) foram do grupo de hipertensos e 71 (31,1%) do grupo controle.

**Figura 5.** Fluxograma do estudo



**Nota:** Os pacientes que não completaram o protocolo de avaliação neuropsicológica foram excluídos da análise final.

#### **4.1. Apresentação das Características Gerais**

As características gerais dos participantes do estudo são apresentadas na Tabela 1. A comparação entre os grupos mostrou que o grupo controle teve menor peso, IMC e maior grau de escolaridade e renda familiar. Os grupos não foram diferentes em relação à idade e sexo. O grupo-2 (hipertensão estágio 2) teve maior média de pressão arterial em comparação com os demais grupos.

Em comparação com o grupo-1 (hipertensão estágio 1), o grupo 2 teve maior tempo de duração da doença, precisou de mais drogas antihipertensivas e menor taxa de controle da pressão arterial. A adesão ao tratamento avaliada pelo questionário de Morisky não foi diferente entre os grupos. Os diuréticos foram os anti-hipertensivos mais prescritos, seguidos de bloqueadores de receptores de angiotensina e inibidores de enzima de conversão de angiotensina.

A média e mediana do tempo de duração da doença de todos os pacientes com hipertensão foi de 10 e 9 anos respectivamente. A mediana de tempo no grupo 1 foi de 5 anos e do grupo 2 foi de 10 anos. Na distribuição do tempo de doença por tercís, o primeiro tercil foi estimado em 4.3 anos, o segundo entre 4.3 – 12 anos e o terceiro tercil com >12 anos de doença.

**Tabela 1.** Características demográficas, sociais e clínicas dos participantes do estudo.

Variável	Controle (71)	Grupo 1 (89)	Grupo 2 (61)	p
Idade (anos)	52.13±13.80	52.25±12.94	51.02±10.47	0.824
Sexo, masculino (no., %)	33 (46.50)	39 (43.80)	28 (45.90)	0.939
Raça, branca (no., %)	46 (64.80)	69 (77.50)	36 (59.00)	0.038†
Casados (no., %)	33 (50.70)	59 (66.30)	33 (54.10)	0.080
Peso (kg)	74.72±16.28	77.79±14.63	83.19±13.45	0.005*
Altura (m)	1.66±0.10	1.64±0.09	1.66±0.10	0.577
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	26.87±4.21	28.64±4.93	30.45±4.60	<0.001‡
Educação (anos)	12.92±4.04	11.30±4.20	10.03±4.36	<0.001‡
	3,000	2,000	1,900	
Renda mensal (\$R)	(730-20,000)	(600-14,000)	(500-20,000)	<0.001‡
PAS (mmHg)	122.10±8.27	134.57±13.19	150.07±27.93	<0.001§
PAD (mmHg)	76.65±6.88	82.51±9.46	92.15±15.23	<0.001§
PP (mmHg)	45.45±7.24	51.99±10.67	57.92±16.45	<0.001§
Classe social (no., %)				
A/B	5 (7.00)	4 (4.50)	2 (3.30)	
C	36 (50.70)	39 (32.60)	16 (26.20)	0.003‡
D/E	30 (42.30)	56 (62.90)	43 (70.50)	
Tempos de HAS (anos)	-	5.00 (1-33)	10.00 (1-37)	<0.001
Nº de drogas, média±DP	-	1.40±0.75	3.92±1.20	<0.001
PA controlada (no., %)	-	50 (56.2)	22 (36.1)	<0.001
Adesão (Morisky)				
Alta (no., %)	-	17 (19.10)	8 (10.30)	
Média (no., %)	-	42 (47.20)	35 (44.90)	0.456
Baixa (no., %)	-	18 (20.20)	22 (28.20)	
Drogas mais usadas	-			
BRAs (no., %)	-	30 (33.70)	31 (50.80)	0.037
IECAs (no., %)	-	31 (34.80)	28 (45.90)	0.174
Diuréticos (no., %)	-	41 (46.10)	55 (90.20)	<0.001
BCC (no., %)	-	10 (11.20)	48 (78.70)	<0.001
BB (no., %)	-	10 (11.20)	38 (62.30)	<0.001

**Nota.** Grupo-1 (hipertensão estágio-1); Grupo 2 (hipertensão estágio-2); \* (controle vs. grupo-2); † (grupo-1 vs. grupo-2); ‡ (controle vs. grupo-1 e grupo-2); § (todos os grupos diferentes); \$R (Real); p valor se refere aos testes de Anova de um caminho, Kruskal-Wallis, e Mann-Whitney. BRA=bloqueador de receptor de angiotensina; BB=beta bloqueador; BCC=bloqueador de canal de cálcio; IECA=inibidor de enzima de conversão de angiotensina.

## 4.2. Propriedades estruturais e funcionais dos vasos

A comparação das propriedades arteriais entre o grupo controle e os grupos hipertensos é apresentada na Tabela 2. Os grupos foram diferentes na maioria dos parâmetros vasculares comparados, tanto estruturais quanto funcionais, exceto na distensão e VOP, com diferenças sendo registradas principalmente entre o grupo controle e os demais grupos. Tanto os parâmetros estruturais quanto os funcionais foram piores nos grupos hipertensos em comparação com o grupo controle. As diferenças das variáveis entre os grupos se mantiveram mesmo após o ajuste para idade, respectivamente entre o grupo controle vs. demais grupos [DIAM (6.5 vs. 7.0 vs. 7.2,  $p<0.001$ ) e IMT (0.70 vs. 0.76 vs. 0.77,  $p<0.001$ )], e entre o grupo-2 vs. demais grupos [PASC (111.49 vs. 121.70 vs. 144.13,  $p<0,001$ ) e PADc (76.65 vs. 83.01 vs. 93.73,  $p<0.001$ )]. O Alx e o Alx75 foram corrigidos para idade e PAS e apenas o Alx manteve as diferenças entre o grupo-2 vs. demais grupos: Alx (23.81 vs. 24.55 vs. 28.84,  $p=0.044$ ).

**Tabela 2.** Comparação das propriedades estruturais e funcionais dos vasos segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial.

Variável <sup>a</sup>	Controle	Grupo-1	Grupo-2	p valor
	(69)	(84)	(58)	
Diâmetro, mm	6.5±0.6	7.0±0.8	7.2±0.7	<0.001‡
Distensão, %	4.8±2.1	4.7±2.2	5.0±1.7	0.572
IMT, mm	0.7±0.1	0.8±0.1	0.8±0.1	0.003‡
VOP, m/s	7.5±1.4	7.9±1.2	8.0±1.3	0.100
Alx	22.3±12.9	24.7±12.2	30.4±11.9	0.001#
Alx75	21.1±12.0	24.2±9.9	25.8±9.8	0.038*
PASc, mmHg	111.5±9.5	121.1±14.6	141.1±32.6	<0.001§
PADc, mmHg	76.7±7.8	83.0±10.5	92.7±17.1	<0.001§

**Nota:** a = média±DP; \* (Controle vs. grupo-2); ‡ (controle vs. grupo-1 e grupo-2); # (grupo-2 vs. controle e grupo-1); § (todos os grupos diferentes); Alx=augmentation index; Alx75=augmentation index ajustado para FC de 75 bpm; IMT=espessura íntima médio; PADc=pressão arterial diastólica central; PASc=pressão arterial sistólica central; VOP=velocidade de onda de pulso.

### 4.3. Parâmetros cerebrovasculares ao Doppler Transcraniano

Os parâmetros das velocidades do fluxo cerebral avaliados nos diferentes grupos de estudo pelo Doppler transcraniano no repouso, durante o teste de apneia e manobra de preensão manual (hand-grip) são apresentados na Tabela 3. Não houve diferenças em relação às velocidades de fluxo cerebral avaliadas nos diferentes momentos do exame, e os grupos também tiveram índices de pulsatilidade (IP) e de resistência (IR) semelhantes. Entretanto, foram registradas diferenças entre os grupos em relação ao índice de apneia (BHI) tendo sido notada uma pior resposta ao estímulo de apneia relacionada com a gravidade de hipertensão. (Tabela 3).

**Tabela 3.** Velocidades do Doppler Transcraniano e índice de apneia segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial.

Variável	Controle (59)	Grupo 1 (76)	Grupo 2 (49)	p valor
Repouso (carótida esq.)				
Velocidade inicial (m/s)	57.4±10.8	58.1±13.5	56.7±13.6	0.792
Velocidade final (m/s)	59.3±12.6	60.1±15.5	58.5±13.9	0.817
VPS	82.5±17.4	81.4±19.8	81.3±19.8	0.932
VPD	42.1±9.1	40.9±10.2	40.2±9.2	0.549
IP	0.7±0.1	0.7±0.2	0.7±0.2	0.166
IR	0.7±0.04	0.7±0.2	0.7±0.1	0.687
Manobra de Apneia				
Velocidade inicial (m/s)	57.7±12.4	60.2±13.4	58.7±14.4	0.566
Velocidade final (m/s)	81.4±20.3	79.1±18.2	76.1±21.2	0.393
Índice de Apneia	<b>1.4±0.6</b>	<b>1.1±0.6</b>	<b>1.0±0.6</b>	<b>0.003‡</b>
Manobra de Handgrip				
Velocidade inicial (m/s)	59.2±12.3	60.9±17.1	57.1±15.4	0.414
Velocidade final (m/s)	63.6±15.3	64.5±17.1	60.9±18.9	0.511

**Nota:** grupo-1 (hipertensão estágio 1); grupo-2 (hipertensão estágio 2). ‡ (controle vs. grupo-1 e grupo-2). ACM=artéria cerebral média; IP=índice de pulsatilidade, IR=índice de resistência, HBI (holding breath index)=índice de apneia; VPD=velocidade de pico diastólico; VPS=velocidade de pico sistólico.

#### 4.4. Parâmetros da função cognitiva e pressão arterial

O desempenho cognitivo segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial é apresentado na Tabela 4. O desempenho cognitivo foi melhor no grupo controle em comparação com os demais grupos em todos os domínios cognitivos embora sem significância estatística no domínio da linguagem e habilidades visuoespaciais onde os grupos tiveram um desempenho semelhante. As diferenças no desempenho cognitivo se registraram principalmente entre o grupo controle com os demais grupos. Contudo, após o ajuste para o nível de educação as diferenças no desempenho cognitivo se mantiveram principalmente entre o grupo normotenso com o grupo-2 nas seguintes variáveis: MoCA (**25.05** vs. 24.98 vs. **23.79**,  $p=0.027$ ), Dígitos Indiretos (**-0.13** vs. -0.32 vs. **-0.55**,  $p=0.024$ ), FAS (**-0.14** vs. -0.29 vs. **-0.58**,  $p=0.021$ ), Códigos (**-0.14** vs. -0.38 vs. **-0.51**,  $p=0.047$ ); entre os grupos 1 e 2: RAVLT5 (-0.12 vs. **-0.06** vs. **-0.51**,  $p=0.040$ ) e entre o grupo 2 com os demais: Fluência verbal de animais (-0.14 vs. -0.16 vs. **-0.68**,  $p<0.001$ ).

O desempenho cognitivo agrupado por domínios cognitivos específicos é apresentado na Tabela 5. O grupo 2 teve um desempenho pior que os demais grupos principalmente na função cognitiva global, memória, funções executivas, atenção e velocidade de processamento. Após o ajuste para o nível de educação essas diferenças se mantiveram, exceto no domínio de atenção, principalmente entre o grupo 2 e os demais grupos nas seguintes variáveis: função cognitiva global (-0.13 vs. -0.22 vs. **-0.46**,  $p=0.002$ ), memória (-0.10 vs. -0.12 vs. **-0.42**,  $p=0.036$ ), funções executivas (-0.14 vs. -0.25 vs. **-0.56**,  $p<0.001$ ); e entre o grupo controle e o grupo 2: velocidade de processamento (**0.14** vs. -0.38 vs. **-0.51**,  $p=0.047$ ).

Tanto o MoCA quanto a ANP foram melhores como testes de rastreio do que o MEEM para o diagnóstico de disfunção cognitiva (Figura 6). As frequências de disfunção cognitiva pelos diferentes instrumentos foram respectivamente, grupo controle (7%, 25%, 24%); grupo 1 (8%, 32.7%, 33.7%) e grupo 2 (14.8%, 49.2%, 45.9%) para MEEM, MoCA e ANP.

O desempenho cognitivo considerando os tercis de tempo de evolução da doença é apresentado na Tabela 6. Não houve diferença no desempenho

cognitivo independentemente do tempo de duração da doença nos pacientes com hipertensão arterial.

O desempenho cognitivo segundo o nível de adesão à medicação é apresentado na Tabela 7. Não houve diferença no desempenho cognitivo considerando o nível de adesão dos pacientes à medicação.

A Tabela 8 apresenta uma sub-análise do desempenho cognitivo nos pacientes com mais de 8 anos de escolaridade. Mesmo nesse subgrupo de pacientes o desempenho cognitivo foi pior no grupo de pacientes com hipertensão e o grupo mais grave teve pior desempenho em comparação com os demais grupos do estudo.

O desempenho cognitivo dos pacientes hipertensos considerando o controle dos níveis pressóricos é apresentado na Tabela 9. O desempenho cognitivo foi pior nos pacientes do grupo-2 (pacientes com hipertensão grave) e nesses aqueles com PA não controlada tiveram o pior desempenho de todos os grupos. Após o ajuste para a escolaridade as diferenças se mantiveram entre o grupo-1 com PA controlada e o grupo-2 com PA não controlada para MoCA (**25.12** vs. 24.34 vs. 24.17 vs. **23.18**,  $p=0.029$ ) e entre o grupo-1 com PA controlada e o grupo-2 com PA controlada para as funções executivas (**-0.29** vs. -0.34 vs. **-0.71** vs. -0.57,  $p=0.006$ ).

A análise de subgrupo de pacientes hipertensos com PA controlada mostrou que para o mesmo nível de pressão arterial aqueles pacientes classificados como sendo do grupo-2 tiveram pior desempenho cognitivo.

**Tabela 4.** Desempenho cognitivo segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial.

Variável - média±DP	Controle (71)	Grupo 1 (89)	Grupo 2 (61)	p
MMSE	27.99±1.99	27.45±2.04	26.66±2.13	0.001*
MoCA	25.48±3.21	24.93±2.83	23.36±3.60	0.001#
<b>Linguagem</b>				
BNT	-0.004±0.99	-0.33±1.24	-0.44±1.19	0.069
<b>Memória</b>				
RAVLT5 (soma de 5 testes)	0.001±0.10	-0.08±1.23	-0.64±1.18	0.003#
RAVLT6	0.001± 1.00	-0.23±1.40	-0.71±1.33	0.006*
RAVLT7	0.001±1.00	-0.14±1.17	-0.48±1.17	0.045*
REY – 30	0.003±1.00	-0.09±0.98	-0.43±0.86	0.028*
<b>Funções executivas</b>				
Fluência Verbal de Animais	-0.001±1.00	-0.18±0.95	-0.81±0.69	<0.001#
Dígito indireto	-0.006±0.99	-0.34±0.93	-0.67±0.74	<0.001‡
TMT-B	-0.01±0.97	-0.25±0.81	-0.54±1.17	0.009*
Fluência Verbal Fonológica	-0.004±1.00	-0.30±0.94	-0.72±0.99	<0.001#
<b>Habilidades Visuoespaciais</b>				
REY – C	-0.004±1.00	-0.29±1.02	-0.41±1.16	0.071
TDR	-0.003±1.00	-0.22±1.27	-0.29±1.15	0.322
<b>Atenção</b>				
Dígito Direto	-0.002±0.99	-0.05±0.97	-0.38±0.65	<0.035‡
TMT-A	0.00±1.00	0.37±1.47	-1.05±3.90	0.033*
<b>Velocidade de Processamento</b>				
Teste de códigos	0.002±1.00	-0.39±0.93	-0.65±0.85	<0.001‡

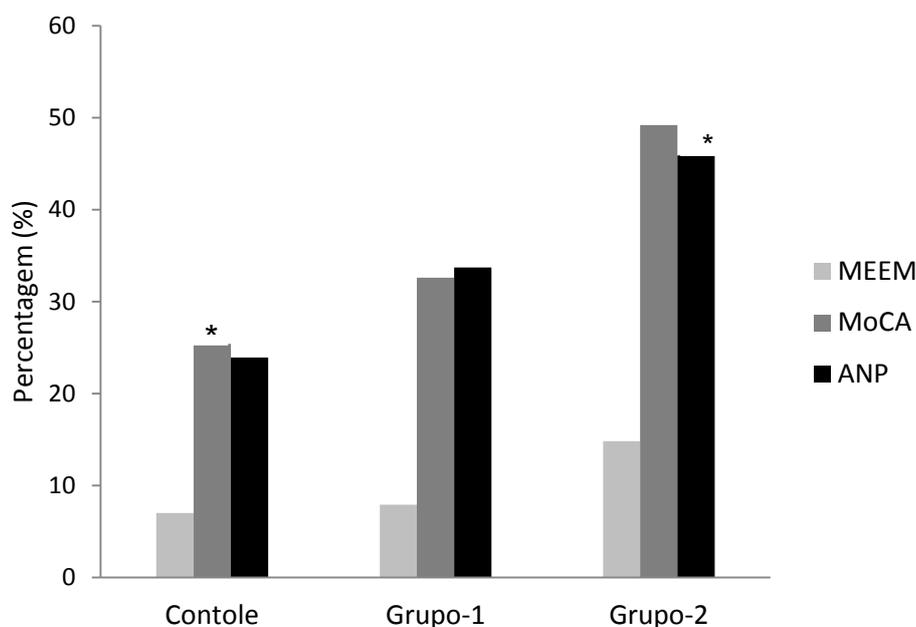
**Nota:** \* (controle vs. grupo-2); ‡ (controle vs. grupo-1 e grupo-2); # (grupo-2 vs. controle e grupo-1). BNT=teste de nomeação de Boston; FAS=teste de fluência verbal de animais; MEEM= mini exame do estado mental; MoCA= Montreal cognitive assessment; RAVLT = teste auditivo verbal de Rey; TDR=teste de desenho de relógio; TMT=teste de trilhas (parte A e B)

**Tabela 5.** Escores compostos à ANP em domínios específicos segundo a presença e gravidade da hipertensão arterial

Domínio Cognitivo – média (DP)	Controle (71)	Grupo 1 (89)	Grupo 2 (61)	p
Função Cognitiva Global	-0.002±0.61	-0.23±0.70	-0.59±0.60	<0.001#
Linguagem	-0.004±0.99	-0.33±1.24	-0.44±1.19	0.069
Memória	0.007±0.77	-1.13±1.03	-0.56±0.92	0.002#
Funções executivas	-0.005±0.76	-0.27±0.66	-0.69±0.62	<0.001#
Habilidades visuoespaciais	-0.002±0.88	-0.25±0.92	-0.35±0.93	0.073
Atenção	-0.001±0.74	-0.21±0.95	-0.47±0.64	0.004*
Velocidade de processamento	0.002±1.00	-0.39±0.93	-0.65±0.85	<0.001‡

**Nota:** \* (controle vs. grupo-2); ‡ (controle vs. grupo-1 e grupo-2); # (grupo-2 vs. controle e grupo-1). p valor se refere ao teste de ANOVA de um caminho com análise post-hoc de Bonferroni. Todas as análises foram ajustadas para o nível de educação.

**Figura 6.** Frequência de disfunção cognitiva segundo a presença e gravidade de hipertensão.



ANP=avaliação neuropsicológica; MEEM=mini exame do estado mental; MoCA=Montreal cognitive assesement. \* controle vs. grupo 2 ( $p < 0.05$ )

**Tabela 6.** Desempenho cognitivo segundo o tercil de tempo de evolução da hipertensão dos pacientes.

Domínio	Tempo de evolução de HAS			Valor p
	1º tercil	2º tercil	3º tercil	
Função cognitiva global	-0.32±0.59	-0.38±0.75	-0.43±0.70	0.701
Linguagem	-0.55±1.32	-0.35±1.02	-0.23±1.28	0.419
Memória	-0.20±0.98	-0.22±1.04	-0.52±0.98	0.205
Funções Executivas	-0.40±0.54	-0.49±0.70	0.42±0.77	0.785
Habilidades visuoespaciais	-0.12±0.68	-0.40±1.10	-0.35±0.92	0.264
Atenção	-0.12±0.60	-0.43±1.03	-0.39±0.81	0.129
Velocidade de processamento	-0.43±0.78	-0.50±1.03	-0.57±0.89	0.769

**Nota:** tercil de tempo de evolução (1º tercil < 4 anos; 2º tercil = 4 a 12 anos; 3º tercil >12 anos).

**Tabela 7.** Desempenho cognitivo segundo a adesão dos pacientes à medicação

Variável	Adesão <sup>a</sup>			Valor p
	Baixa	Média	Alta	
MEEM	27.23±1.94	26.99±2.31	27.61±1.85	0.421
MoCA	24.63±2.70	23.95±3.78	24.82±2.78	0.402
Função cognitiva global	-0.40±0.64	-0.41±0.76	-0.38±0.55	0.973
Linguagem	-0.54±1.49	-0.43±1.18	-0,14±1.01	0.423
Memória	-0.29±1.05	-0.40±1.02	-0.19±0,86	0.612
Funções Executivas	-0.52±0.72	-0.41±0.71	-0,53±0.62	0.616
Habilidades visuoespaciais	-0.34±0.92	-0.29±1.01	-0.36±0.82	0.934
Atenção	-0.31±0.64	-0.32±0.97	-0.48±0.80	0.686
Velocidade de processamento	-0.51±1.03	-0.50±0.92	-0.59±0.84	0.920

**Nota:** a = adesão segundo o questionário de Morisky.

**Tabela 8.** Desempenho cognitivo segundo a presença e gravidade de hipertensão arterial nos pacientes com mais de 8 anos de escolaridade.

<b>Domínio Cognitivo – média±DP</b>	<b>Controle (61)</b>	<b>Grupo 1 (64)</b>	<b>Grupo 2 (39)</b>	<b>p</b>
MEEM	28.30±1.77	27.88±1.82	27.36±1.97	<b>0.048*</b>
MoCA	26.13±2.53	25.42±2.41	24.64±2.93	<b>0.020*</b>
Função Cognitiva Global	0.14±0.49	<b>-0.05±0.59</b>	<b>-0.31±0.44</b>	<b>&lt;0.001#</b>
Linguagem	-0.09±0.89	-0.08±0.95	-0.28±1.29	0.213
Memória	0.14±0.70	-0.04±1.04	-0.31±0.76	<b>0.047*</b>
Funções executivas	<b>-0.12±0.72</b>	-0.10±0.62	<b>-0.42±0.56</b>	<b>&lt;0.001#</b>
Habilidades visuoespaciais	<b>0.18±0.60</b>	<b>-0.07±0.70</b>	-0.13±0.67	<b>0.039*</b>
Atenção	0.14±0.61	-0.08±0.62	-0.26±0.54	<b>0.003#</b>
Velocidade de processamento	<b>0.16±0.90</b>	-0.15±0.87	-0.37±0.88	<b>0.010*</b>

**Nota:** grupo 1 (hipertensão estágio-1); grupo 2 (hipertensão estágio-2); \* (controle vs. grupo-2); ‡ (controle vs. grupo-1 e grupo-2); # (grupo-2 vs. controle e grupo-1).

**Tabela 9.** Desempenho cognitivo de acordo com o controle ou não dos níveis da PA nos pacientes com hipertensão arterial.

<b>Domínio cognitivo</b>	<b>Grupo-1</b>		<b>Grupo-2</b>		<b>p</b>
	Controlada (n=53)	Não controlada (n=36)	Controlada (n=23)	Não controlada (n=38)	
MEEM	27.64±1.84	27.17±2.30	26.74±2.24	26.61±2.09	0.097
MoCA	25.32±2.86	24.36±2.73	24.04±2.53	22.95±4.09	0.006*
Função Cog. Global	-0.16±0.67	-0.34±0.74	-0.54±0.51 <sup>a</sup>	-0.62±0.66	0.009*
Linguagem	-0.23±1.01	-0.49±1.51	-0.51±1.49	-0.40±0.98	0.703
Memória	-0.05±1.07	-0.26±0.98	-0.41±1.03 <sup>a</sup>	-0.65±0.84	0.038*
Funções executivas	-0.22±0.67	-0.33±0.65	-0.75±0.65 <sup>a</sup>	-0.65±0.60	0.002†
Habilid. visuoespaciais	-0.19±0.85	-0.34±1.01	-0.28±0.79	-0.39±1.02	0.766
Atenção	-0.14±0.80	-0.31±1.13	-0.52±0.53 <sup>a</sup>	-0.45±0.71	0.215
Vel. de processamento	-0.31±0.93	-0.53±0.92	-0.77±0.76 <sup>a</sup>	-0.57±0.91	0.189

\* (Pacientes do grupo-1 com PA controlada vs. Pacientes do grupo-2 com PA não controlada; † (Pacientes do grupo-1 com PA controlada vs. Pacientes do grupo-2 com PA controlada e PA não controlada); p valor se refere ao teste de ANOVA de um caminho com análise post-hoc de Bonferroni. a (p<0.05 na comparação dos pacientes hipertensos PA controlada nos grupos 1 e 2). Todas as análises foram ajustadas para o nível de educação.

## **4.5. Análise de correlações e regressão**

### **4.5.1- Função cognitiva e variáveis sociais e clínicas nos pacientes hipertensos.**

As correlações entre os parâmetros da função cognitiva e as variáveis sociais e clínicas são apresentadas na Tabela 10. Na análise bivariada, a idade, tempo de hipertensão, o controle da PA e PAS tiveram correlações negativas com os parâmetros cognitivos nos diferentes domínios. Em contrapartida a renda familiar e a escolaridade tiveram correlações positivas com os testes cognitivos nos diferentes domínios avaliados. Na análise de regressão multivariada (Tabela 11), o nível de educação se associou com melhor desempenho cognitivo enquanto que a idade, o estágio de hipertensão e o tempo de doença se associaram com pior desempenho cognitivo.

**Tabela 10.** Coeficientes de correlação bivariada entre as variáveis clínicas e os testes cognitivos no grupo de pacientes com hipertensão.

Variável	MEEM		MoCA		Linguagem		Memória		Função executiva		Visuoespacial		Atenção		Velocidade de processamento	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Idade	-0.073	0.377	-0.128	0.119	-0.101	0.218	<b>-0.341</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.204</b>	<b>0.012</b>	<b>-0.175</b>	<b>0.033</b>	<b>-0.316</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>-0.445</b>	<b>&lt;0.001</b>
HA tempo	-0.023	0.779	-0.061	0.455	0.085	0.300	-0.135	0.100	-0.020	0.807	<b>-0.163</b>	<b>0.047</b>	-0.139	0.091	-0.088	0.282
Renda mensal	0.144	0.080	0.236	<b>0.004</b>	<b>0.267</b>	<b>0.001</b>	0.114	0.165	<b>0.305</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.136</b>	0.096	<b>0.224</b>	<b>0.006</b>	0.113	0.170
Educação	0.439	<b>&lt;0.001</b>	0.376	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.369</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.285</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.555</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.334</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.475</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>0.437</b>	<b>&lt;0.001</b>
PA controlado	-0.107	0.191	-0.173	<b>0.035</b>	-0.065	0.429	-0.124	0.132	-0.050	0.544	-0.059	0.470	-0.056	0.494	-0.101	0.220
Aderência*	0.052	0.547	0.010	0.908	0.106	0.216	0.029	0.737	-0.001	0.989	-0.005	0.949	-0.061	0.476	-0.025	0.775
PAS	-0.111	0.177	-0.177	<b>0.031</b>	-0.079	0.338	-0.096	0.242	-0.025	0.763	-0.044	0.591	-0.084	0.307	-0.038	0.642
PAD	0.001	0.988	-0.072	0.380	0.009	0.911	-0.011	0.893	0.009	0.913	0.053	0.519	0.038	0.643	0.117	0.156

PA=pressão arterial; PAD=pressão arterial diastólica; HA=hipertensão arterial; PAS=pressão arterial sistólica. MEEM=mini exame do estado mental; MoCA=Montreal cognitive assessment. \*Aderência à drogas par HAS de acordo com o questionário de Morisky.

**Tabela 11.** Análise de regressão linear multivariada com parâmetros cognitivos como variáveis dependentes.

Variável	Parâmetro		
	B	IC de 95% para B	p
MEEM			
Nível de educação	0.215	0.140 a 0.287	<0.001
MoCA			
Estágio de HA	- 1.137	-2.222 a -0.252	0.014
Nível de educação	0.264	0.151 a 0.377	<0.001
Linguagem			
Nível de educação	0.104	0.062 a 0.147	<0.001
Memória			
Idade	-0.026	-0.039 a -0.014	<0.001
Estágio de HA	-0.403	-0.705 a -0.101	0.009
Nível de educação	0.046	0.011 a 0.081	0.011
Funções executivas			
Estádio de HA	-0.315	-0.415 a -0.134	0.001
Nível de educação	0.082	0.061 a 0.103	<0.001
Habilidades visuoespaciais			
Nível de educação	0.073	0.041 a 0.106	<0.001
Tempo de HA	-0.020	-0.036 a -0.003	0.021
Atenção			
Idade	-0.016	-0.026 a -0.006	0.001
Nível de educação	0.084	0.057 a 0.112	<0.001
Velocidade de processamento			
Idade	-0.028	-0.039 a -0.018	<0.001
Nível de educação	0.077	0.048 a 0.115	<0.001

**Nota:** B – Coeficientes não padronizados do modelo indicam o quanto a variável dependente varia com uma variável independente quando todas as outras variáveis independentes são mantidas constantes. Considerar o efeito do nível de educação no MEEM nesse exemplo. O coeficiente não padronizado,  $B_1$ , para o nível de educação é igual a 0.215. Isto significa que para cada aumento de 1 ano no nível de educação o MEEM aumenta em 0.215; HA: hipertensão arterial; IC: intervalo de confiança; MEEM: mini exame do estado mental; MoCA: Montreal Cognitive Assessment.

#### 4.6. Correlação e regressão entre variáveis da função cognitiva, propriedades estruturais e funcionais dos vasos.

As correlações bivariadas entre as variáveis da função cognitiva e as propriedades dos vasos são apresentadas na Tabela 12. As variáveis vasculares funcionais nomeadamente VOP, Alx, Alx75, PAsC e PADc se correlacionaram mais frequente e negativamente com as variáveis cognitivas em comparação com as variáveis estruturais (diâmetro, IMT e distensão).

Na análise de regressão multivariada tendo as variáveis da função cognitivas como dependentes e das variáveis vasculares como independentes (Tabela 13), Alx, Alx75, IMT, PAsC e VOP foram os principais preditores de pior desempenho cognitivo avaliado nos diferentes domínios.

As correlações entre as variáveis da função cognitiva com as variáveis do fluxo cerebral são apresentadas na Tabela 14. As velocidades do fluxo cerebral tiveram correlação negativa com as variáveis cognitivas enquanto que o índice da apneia teve correlação positiva com as variáveis cognitivas. Na análise multivariada o BHI e o IP foram os principais preditores do desempenho cognitivo (Tabela 15).

O quadro abaixo resume os preditores vasculares independentes para cada domínio da função cognitiva avaliado.

<b>Domínio da Função Cognitiva</b>	<b>Variáveis preditoras</b>
MEEM e MoCA	Alx, PAsC, IMT
Função cognitiva global	Alx, IMT e VOP
Linguagem	Alx
Memória	IMT e VOP
Funções executivas	Alx e IMT
Habilidades visuoespaciais	Alx e Alx75
Atenção	Alx e VOP
Velocidade de processamento	Alx, IMT e VOP

**Tabela 12.** Coeficientes de correlação bivariada entre as propriedades arteriais e testes cognitivos na amostra estudada.

Variável	MEEM		MoCA		FCG		Linguagem		Memória		Função executiva		Visuoespacial		Atenção		Velocidade de processamento	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Diâmetro	0.055	0.415	-0.033	0.626	-0.156	<b>0.021</b>	0.048	0.447	-0.209	<b>0.002</b>	-0.094	0.167	-0.050	0.459	-0.110	0.105	-0.158	<b>0.019</b>
Distensão	0.047	0.488	0.065	0.338	0.190	<b>0.005</b>	-0.026	0.705	0.220	<b>0.001</b>	0.162	<b>0.016</b>	0.018	0.788	0.187	<b>0.005</b>	0.178	<b>0.008</b>
IMT	-0.078	0.250	-0.163	<b>0.016</b>	-0.252	<b>0.001</b>	-0.093	0.168	-0.264	<b>0.001</b>	-0.180	<b>0.008</b>	-0.035	0.610	-0.214	<b>0.001</b>	-0.325	<b>0.001</b>
VOP	-0.109	0.115	-0.143	<b>0.037</b>	-0.297	<b>0.001</b>	<b>-0.096</b>	0.165	-0.322	<b>0.001</b>	-0.166	<b>0.016</b>	-0.135	<b>0.050</b>	-0.266	<b>0.001</b>	-0.280	<b>0.001</b>
Alx	-0.237	<b>0.001</b>	-0.201	<b>0.003</b>	-0.347	<b>0.001</b>	-0.314	<b>0.001</b>	-0.186	<b>0.006</b>	-0.293	<b>0.001</b>	-0.230	<b>0.001</b>	-0.324	<b>0.001</b>	-0.268	<b>0.001</b>
Alx75	-0.207	<b>0.002</b>	-0.142	<b>0.038</b>	-0.291	<b>0.001</b>	<b>-0.272</b>	<b>0.001</b>	-0.162	<b>0.018</b>	-0.246	<b>0.001</b>	-0.124	0.071	-0.296	<b>0.001</b>	-0.255	<b>0.001</b>
PASc	-0.167	<b>0.014</b>	-0.214	<b>0.001</b>	-0.278	<b>0.001</b>	-0.129	0.060	-0.156	<b>0.022</b>	-0.179	<b>0.008</b>	-0.184	<b>0.007</b>	-0.215	<b>0.001</b>	-0.172	<b>0.012</b>
PADc	-0.073	0.286	-0.149	<b>0.029</b>	-0.148	<b>0.030</b>	-0.007	0.915	-0.107	0.119	-0.111	0.104	-0.076	0.270	-0.060	0.383	-0.055	0.422

FCG=função cognitiva global; PADc=pressão arterial diastólica central; PASc=pressão arterial sistólica central. MEEM=mini exame do estado mental; MoCA=Montreal cognitive assessment.

**Tabela 13.** Análise multivariada entre as propriedades arteriais como variáveis independentes e os testes cognitivos como variáveis dependentes.

Variável	Parâmetro		
	B	IC de 95% para B	p
MEEM			
Alx	-0.039	-0.060 a -0.017	<0.001
MoCA			
IMT	-3.376	-6.887 a -0.584	0.020
PASc	-0.028	-0.047 a -0.008	0.005
FGC			
Alx	-0.012	-0.019 a -0.006	<0.001
IMT	-0.872	-1.519 a -0.224	0.009
VOP	-0.102	-0.170 a -0.033	0.004
Linguagem			
Alx	-0.028	-0.040 a -0.017	<0.001
Memória			
IMT	-0.403	-0.705 a -0.101	0.009
VOP	-0.046	-0.011 a -0.081	0.011
Funções executivas			
Alx	-0.015	-0.022 a -0.007	<0.001
IMT	-0.871	-1.588 a -0.155	0.017
Habilidades visuoespaciais			
Alx	-0.041	-0.061 a -0.021	<0.001
Alx75	-0.033	-0.009 a -0.057	0.007
Atenção			
Alx	-0.018	-0.026 a -0.009	<0.001
VOP	-0.126	-0.209 a -0.043	0.003
Velocidade de processamento			
Alx	-0.012	-0.022 a -0.002	0.017
IMT	-1.860	-2.836 a -0.893	<0.001
VOP	-0.123	-0.225 a -0.021	0.018

**Nota:** B – Coeficientes não padronizados do modelo indicam o quanto a variável dependente varia com uma variável independente quando todas as outras variáveis independentes são mantidas constantes. Considerar o efeito do nível de educação no MEEM nesse exemplo. O coeficiente não padronizado, B<sub>1</sub>, para o nível de educação é igual a 0.039. Isto significa que para cada aumento de 1 unidade de Alx o MEEM diminui em 0.039; IC: intervalo de confiança. Alx=augmentation index; Alx75=augmentation index ajustado para 75 de FC; FCG=função cognitiva global; IMT=espessura íntima média; PASc=pressão arterial sistólica central; VOP= velocidade de onda de pulso.

**Tabela 14.** Coeficientes de correlação bivariada entre as propriedades do fluxo cerebral e testes cognitivos na amostra estudada.

Variável	MEEM		MoCA		Linguagem		Memória		Funções executivas		Visuoespacial		Atenção		Velocidade de processamento	
	R	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
VmIR	-0.120	0.099	-0.083	0.255	-0.159	<b>0.028</b>	0.101	0.166	-0.103	0.159	-0.054	0.460	-0.056	0.446	0.003	0.996
VmFR	-0.131	0.071	-0.050	0.494	-0.108	0.138	0.125	0.087	-0.021	0.775	-0.020	0.787	-0.027	0.717	0.067	0.358
VPS	-0.115	0.127	-0.134	0.076	-0.157	0.037	0.073	0.335	-0.102	0.176	-0.086	0.276	-0.070	0.354	0.056	0.464
VPD	-0.077	0.310	-0.053	0.484	-0.079	0.298	0.107	0.156	-0.067	0.379	-0.009	0.901	0.029	0.702	0.109	0.151
IP	-0.138	<b>0.067</b>	-0.217	<b>0.004</b>	-0.181	<b>0.016</b>	-0.104	0.170	-0.139	<b>0.066</b>	-0.262	<b>0.001</b>	-0.265	<b>0.001</b>	-0.133	<b>0.078</b>
IR	-0.077	0.310	-0.184	<b>0.014</b>	<b>-0.238</b>	<b>0.001</b>	-0.096	0.205	-0.081	0.284	-0.223	<b>0.003</b>	-0.262	<b>0.001</b>	-0.120	0.112
VmIA	-0.153	<b>0.038</b>	-0.119	0.107	-0.158	<b>0.032</b>	0.071	0.340	-0.115	0.121	-0.107	0.147	-0.054	0.463	0.011	0.882
VmFA	-0.082	0.271	-0.027	0.712	-0.058	0.435	0.158	<b>0.032</b>	-0.008	0.911	-0.052	0.480	0.045	0.541	0.113	0.127
BHI	0.136	<b>0.065</b>	0.166	<b>0.025</b>	0.107	0.148	0.189	<b>0.010</b>	0.173	<b>0.019</b>	0.092	0.212	0.183	<b>0.013</b>	0.233	<b>0.001</b>
VmIH	-0.083	0.257	-0.039	0.590	-0.155	<b>0.033</b>	0.158	<b>0.030</b>	-0.075	0.307	-0.035	0.631	-0.012	0.875	0.063	0.392
VmFH	-0.068	0.354	0.009	0.900	-0.123	<b>0.092</b>	0.153	<b>0.036</b>	-0.063	0.387	-0.012	0.869	-0.030	0.682	0.059	0.421

FCG=função cognitiva global; PADc=pressão arterial diastólica central; PASc=pressão arterial sistólica central. MEEM=mini exame do estado mental; MoCA=Montreal cognitive assessment.

ACM=artéria cerebral média; IP=índice de pulsatilidade, IR=índice de resistência, HBI (holding breath index)=índice de apneia; VmI=velocidade média inicial; VmF=velocidade média final; VPD=velocidade de pico diastólico; VPS=velocidade de pico sistólico.

**Tabela 15.** Análise multivariada entre as propriedades do fluxo cerebral como variáveis independentes e os testes cognitivos como variáveis dependentes.

Variável	Parâmetro		
	B	IC de 95% para B	p
MMSE			
VmIA	-0.025	-0.050 a 0.00	0.046
MoCA			
BHI	0.998	0.230 a 1.792	0.014
IP	-4.455	-7.759 a -1.151	0.009
Linguagem			
IR	-3.395	-6.077 a -0.712	0.013
VmIH	-0.018	-0.030 a -0.006	0.003
Memória			
BHI	0.306	0.079 a 0.532	0.008
Funções executivas			
BHI	0.202	0.015 a 0.389	0.035
Habilidades visuospaciais			
IP	-1.678	-2.603 a -0.752	<0.001
Atenção			
BHI	0.253	0.049 a 0.457	0.015
IP	-1.569	-2.416 a -0.722	<0.001
Velocidade de processamento			
BHI	0.356	0.120 a 0.593	0.003

**Nota:** B – Coeficientes não padronizados do modelo indicam o quanto a variável dependente varia com uma variável independente quando todas as outras variáveis independentes são mantidas constantes. Considerar o efeito do nível de educação no MEEM nesse exemplo. O coeficiente não padronizado,  $B_1$ , para o nível de educação é igual a 0.025. Isto significa que para cada aumento de 1 m/s na velocidade inicial de apneia o MEEM diminui em 0.025; IC: intervalo de confiança. IP=índice de pulsatilidade, IR=índice de resistência, HBI (holding breath index)=índice de apneia; VmIA=velocidade média inicial no teste de apneia; VmIH=velocidade média inicial no handgrip.

## **5- DISCUSSÃO**

---

Os principais achados do estudo foram: 1) a hipertensão arterial se relacionou com menor desempenho cognitivo e foi pior nos pacientes com hipertensão mais grave; 2) o pior desempenho cognitivo no grupo com hipertensão se registrou mesmo no subgrupo daqueles indivíduos com nível elevado de escolaridade; 3) maior rigidez arterial está associada com pior desempenho cognitivo nos diferentes domínios em testes cognitivos nos pacientes hipertensos; 4) a gravidade de hipertensão arterial está associada com maior rigidez arterial, pior vasorreatividade cerebral e menor desempenho em testes cognitivos; 5) o tempo da doença e o grau de adesão ao tratamento não se relacionaram com o desempenho em testes cognitivos nos pacientes hipertensos.

### **5.1- Hipertensão arterial e desempenho cognitivo**

Os nossos dados mostraram que os pacientes com hipertensão arterial tiveram pior desempenho cognitivo em comparação com os seus controles normotensos nos diferentes testes cognitivos e este desempenho se relacionou com a gravidade da doença.

A relação entre hipertensão e função cognitiva é frequentemente estudada comparando o desempenho cognitivo de pessoas com PA normal (ou normotensos) com os hipertensos em algum momento do tempo. Comumente as funções cognitivas avaliadas incluem atenção, aprendizado e memória, funções executivas (ex. comportamentos de autorregulação tais como planejamento e organização, flexibilidade mental, e resposta de inibição), habilidades visuoespaciais e perceptuais, habilidades psicomotoras e linguagem. (193) Outra forma de estudar hipertensão e cognição é avaliar os níveis de pressão arterial numa amostra de indivíduos e examinar a relação entre a pressão arterial e os seus testes de desempenho cognitivo em um ponto no tempo. Resultados de tais estudos geralmente indicam que as elevações da pressão arterial estão associadas com reduções incrementais na função cognitiva. Interessantemente, no entanto, vários estudos têm em vez disso encontrado que baixos níveis de pressão arterial estão associados com pior função cognitiva. Na verdade alguns investigadores encontraram que

tanto a pressão alta quanto a baixa foram associadas com menores níveis de desempenho cognitivo. (194,195)

A evidência mais convincente da relação entre hipertensão e deterioração cognitiva é derivada de um estudo prospectivo dos anos de 1960, onde o tratamento anti-hipertensivo era ainda infrequente. (61) Os autores sugeriram que “as bases do declínio cognitivo associados com o envelhecimento poderiam ser consideradas secundárias a alguns processos patológicos e não meramente como um processo ‘normal’ do envelhecimento”. No *Honolulu-Asia Aging Study*, a PAS elevada na meia idade foi um preditor de redução da função cognitiva na idade posterior, quando os casos de AVC foram incluídos. (196) Similarmente, no *Framingham Study*, níveis de PA não tratada e cronicidade de hipertensão foram inversamente relacionados com o escore cognitivo composto. (197) Em nossos achados, embora a idade não fosse diferente entre os grupos, tanto a idade quanto a pressão arterial se correlacionaram negativamente com pior desempenho nos vários domínios cognitivos avaliados. Além disso, o estágio de hipertensão e a idade foram preditores de pior desempenho cognitivo.

A disfunção cognitiva pela ANP foi principalmente devida a alterações nos domínios de linguagem, seguidas de velocidade de processamento, habilidades visuoespaciais e memória. Estes achados estão em concordância com estudos prévios que descrevem que na disfunção cognitiva vascular, contrariamente ao que ocorre na doença de Alzheimer onde a memória é precocemente afetada, as alterações de outros domínios são as mais registradas. (198,199) Garret et al. (198) relataram que o desempenho neuropsicológico de um pequeno grupo de pacientes com disfunção cognitiva (mas não demência) foi caracterizada por disfunção executiva desproporcional e déficit de recuperação verbal. Dados de Looi et al. (199) também confirmam um perfil geral de déficit de memória menos severa e maior disfunção executiva na demência vascular.

Dados de mais estudos indicam que em contraste com o envolvimento proeminente e precoce da memória na doença de Alzheimer, pacientes com demência vascular têm perda de memória relativamente leve, mas usualmente têm disfunção executiva precoce. (199–203) A perda de controle da função executiva é caracterizada pela falta de planejamento, desorganização de

pensamento, comportamento, ou emoção. (202) A função executiva é mediada por séries de circuitos cortico-subcorticais conectando o cortex prefrontal, o *striatum-pallidum* e o tálamo, com projeções talamo-corticais fechando o circuito. Lesões vasculares podem interromper essas vias em qualquer ponto do circuito, mas o resultado final é similar e leva a uma forma de demência subcortical com perda de atividades metas-direcionadas, incluindo planejamento, direção, e supervisão de comportamento. As atividades completas tais como cozinhar, vestir, e arrumação de casa são predominantemente afetadas em pacientes com disfunção cognitiva que comprometa a função executiva. (202,203)

## **5.2- Escolaridade, hipertensão e função cognitiva.**

Os nossos dados também mostraram que tanto o estágio de hipertensão quanto o nível educacional foram preditores de disfunção cognitiva tendo sido observado melhor desempenho cognitivo naqueles pacientes com maior nível educacional. De igual modo, em sub-análise de pacientes com 9 ou mais anos de escolaridade, onde a diferença de escolaridade foi menor, o desempenho cognitivo foi igualmente pior nos pacientes com hipertensão arterial e também nesses se correlacionou com a gravidade da doença.

Embora a relação entre educação e estado cognitivo seja bem conhecida, evidências do quanto a educação pode moderar a trajetória das alterações cognitivas na idade avançada são conflitantes.

A hipótese de reserva cognitiva afirma que indivíduos idosos com maiores recursos de experiências exibem melhor funcionamento cognitivo e são capazes de tolerar níveis mais elevados de patologia cerebral antes que os sintomas clínicos apareçam. (204,205) Uma das medidas substitutas de reserva de capacidade mais bem estabelecida nos idosos é o grau de escolaridade, que é pensado refletir o uso mais eficaz das redes cerebrais ou paradigmas cognitivos. (206) Em concordância com a hipótese de reserva cognitiva, muitos estudos tanto na América do Norte como na Europa têm sugerido que o grau de escolaridade está associado com melhor desempenho

cognitivo e risco reduzido para disfunção cognitiva e demência no fim da vida. (207–210)

Por outro lado, alguns estudos encontraram que a educação não está relacionada com o declínio cognitivo. Em uma grande coorte longitudinal, a educação foi relacionada com o desempenho cognitivo, mas não com o declínio cognitivo suportando a hipótese de reserva cognitiva passiva com o envelhecimento. (211) O quanto a hipertensão poderia moderar esta hipótese de reserva cognitiva não é claro. Contudo, na nossa análise, os pacientes com hipertensão mais grave tiveram um desempenho cognitivo pior que os pacientes normotensos independente do nível de escolaridade.

As evidências que se acumulam sugerem que a hipertensão é um fator de risco para alteração cognitiva e demência. (212) A hipertensão na meia idade (45-55 anos de idade) pode ser um fator de risco mais forte do que a hipertensão em idade mais avançada, como demonstrada no *Honolulu-Asia Aging Study* (PA da meia idade foi associada com demência) (213) e função cognitiva no fim da vida e em uma coorte Finlandês com demência (214) e desempenho cognitivo. (90) No *Atherosclerosis Risk Communities (ARIC) Study*, a hipertensão foi fortemente associada com hospitalização com um código de demência na alta quando definida na meia idade vs. fim de vida. (215) Outros estudos (216,217) mostraram a hipertensão, especialmente na meia idade, como preditor de declínio em certos domínios cognitivos.

O *Reykjavik Study*, que tem seguido uma população da Islândia desde 1967 encontrou que a relação entre pressão arterial e alterações cerebrais consistentes com disfunção cognitiva no final da vida dependia do quanto o indivíduo tinha uma história de hipertensão na meia vida. (218) Nesta coorte baseada na população, os autores concluem que a PA na idade mais avançada afeta diferentemente a patologia cerebral e desempenho cognitivo, dependendo da história de hipertensão da meia idade. Este estudo sugere que a história de hipertensão é crítica para entender como a PA no final da vida afeta a estrutura e função cerebral.

Os nossos dados indicaram ainda que os pacientes do grupo 2 (hipertensão estágio 2), o grupo que teve pior desempenho cognitivo, tinham menor renda familiar e classe social, menor taxa de controle da pressão

arterial, maior tempo de doença e número de drogas anti-hipertensivas e menor taxa de adesão ao tratamento embora sem que houvesse diferença estatística na taxa de adesão à medicação.

As evidências têm sustentado que as pessoas com menor nível socioeconômico têm maior risco de desenvolver doenças cardíacas do que aquelas que são mais ricas ou com maior educação. (219) Assim, os resultados têm mostrado que este risco persiste mesmo com a longa evolução no tratamento dos fatores de risco tradicionais, tais como o tabagismo, hipertensão arterial e colesterol elevado.

No mesmo sentido, uma variedade de estudos indica uma correlação entre pobreza e comportamento contraproducente. (220–225) Os pobres usam menos os cuidados de saúde preventiva, (221) não aderem aos regimes terapêuticos, (222) são mais atrasados e menos propensos a cumprir compromissos, (223) são trabalhadores menos produtivos, (224) e são pais com menor atenção. (225)

Uma pesquisa recente estimou que 200 milhões de crianças com 5 anos de idade não alcançam o seu potencial no desenvolvimento cognitivo, por causa da pobreza, más condições de saúde e nutrição. (226) Múltiplos estudos epidemiológicos sobre fatores de risco para o retardo mental em países em desenvolvimento têm consistentemente revelado fatores específicos que, juntos ou separadamente, parecem representar muitos casos em que falta uma história de causalidade específica. (227–229) A linha comum e recorrente ligando os fatores de risco nutricionais, ambientais e sociais para o desenvolvimento intelectual prejudicado é a pobreza. (226)

### **5.3- Rigidez arterial, hipertensão e desempenho cognitivo.**

Nossos achados mostraram que a rigidez arterial elevada, medida pela VOP e *augmentation index* foram preditores de pior desempenho cognitivo pelos diferentes domínios nos pacientes hipertensos sendo que tanto o aumento da VOP quanto do Alx se relacionaram com pior desempenho cognitivo nos diferentes domínios avaliados.

A VOP elevada tem sido associada com disfunção cognitiva em muitos estudos tanto em jovens quanto em idosos. (230–232) Contudo, o quanto a hipertensão agrava esta associação não é muito bem conhecido. Mais recentemente os investigadores do *Framingham Third-Generation Cohort Study* (233) exploraram as associações transversais entre a VOP carótido-femoral e função cognitiva e envelhecimento cerebral em jovens adultos e adultos de meia idade (média de idade, 46 anos). Neste estudo a rigidez arterial foi associada com função cognitiva e marcadores de lesão cerebral subclínica em jovens e adultos de meia idade.

Muitas causas podem explicar a maior rigidez arterial e pior desempenho cognitivo no grupo de hipertensos do nosso estudo. A rigidez das artérias elásticas, um processo relacionado com a idade, pode ser acelerada na presença de hipertensão. A hipertensão pode produzir enrijecimento arterial tanto por mecanismos funcionais e estruturais. (234) O enrijecimento agudo e potencialmente reversível da aorta torácica e seus ramos ocorre com a elevação na pressão arterial. A elevação da PA ao longo do tempo pode levar ao remodelamento vascular, hipertrofia, e hiperplasia – alterações estruturais que produzem enrijecimento arterial intrínseco. (235) Assim é plausível acreditar que tanto a VOP quanto a hipertensão possam ter um efeito aditivo no declínio cognitivo.

No *Framingham Third-Generation Cohort Study*, (233) embora só 18% dos indivíduos eram hipertensos, em modelos de regressão ajustada, maior VOP foi associada com pior velocidade de processamento e função executiva principalmente na meia idade, maiores volumes do ventrículo lateral em jovens adultos e um maior impacto na hiper-intensidade da substância branca em adultos de meia idade. Em nítido contraste, a pressão de pulso braquial (outro marcador de rigidez arterial) não foi associada com nenhum desfecho de imagem de ressonância magnética.

#### **5.4- Função cognitiva e tratamento da hipertensão arterial**

Comparativamente ao grupo de pacientes com hipertensão estágio 2, os pacientes com hipertensão estágio 1, além de maior taxa de controle da

pressão arterial, também tiveram um desempenho cognitivo melhor e os pacientes do estágio 2 com PA não controlada tiveram o pior de desempenho de todos os subgrupos. O quanto o tratamento anti-hipertensivo pode ter influenciado para um melhor desempenho cognitivo nesses pacientes não é claro.

Até ao momento não há evidências convincentes de ensaios clínicos identificados que mostrem que a redução da PA na idade adulta previne o desenvolvimento de demência ou disfunção cognitiva em pacientes com hipertensão sem doença cerebrovascular prévia aparente. (107)

A maioria dos estudos longitudinais tem mostrado uma associação inversa entre terapia anti-hipertensiva e incidência de demência e para alguns deles, particularmente para a doença de Alzheimer. (236) Sete ensaios clínicos, randomizados, duplo cego e controlados com placebo avaliaram os benefícios do tratamento anti-hipertensivo sobre a cognição. Três deles encontraram resultados positivos em termos de prevenção de demência (SYST-EUR) (103) ou declínio cognitivo (PROGRESS, HOPE). (237,238) Outros encontraram resultados não significativos (MRC, SHEP, SCOPE, HYVET-COG). (101,102,105,106) Esta discrepância enfatiza a dificuldade de fazer tais estudos: o seguimento tem de ser longo o suficiente para mostrar um benefício, um número grande de pacientes é necessário para esses estudos, e por razões éticas alguns tratamentos anti-hipertensivos são muitas vezes prescritos no grupo placebo.

Os tratamentos anti-hipertensivos podem ser benéficos para a função cognitiva além da redução da pressão arterial e/ou por efeito neuroprotetivo específico. Três principais classes de anti-hipertensivas têm sido associadas com um efeito benéfico além da redução da pressão arterial (bloqueadores de canais de cálcio, inibidores de enzima de conversão de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina-1). (236) Além disso, ensaios clínicos randomizados de longo prazo desenhados especialmente para avaliar a relação entre terapia anti-hipertensiva e declínio cognitivo ou demência são necessários com a cognição como desfecho primário.

### **5.5- Fluxo cerebral, rigidez arterial e desempenho cognitivo.**

Os pacientes com hipertensão arterial tiveram maior rigidez arterial, pior índice de apneia e menor desempenho cognitivo. Este cenário poderia sugerir que a gravidade de hipertensão está associada com maior rigidez arterial que poderia levar a menor resposta de vasorreatividade cerebral e menor desempenho cognitivo.

O sistema arterial enrijece gradualmente por causa dos efeitos combinados da idade, pressão arterial elevada, e outros fatores de risco vascular. (19) Vários estudos têm sido feitos na população geral investigando a associação entre a rigidez arterial e marcadores de doença cerebral de pequenos vasos. (23,239,240) Nossos achados de que a rigidez arterial está associada com pior vasorreatividade cerebral e menor desempenho cognitivo estão em acordo com esses estudos.

Os mecanismos que ligam a rigidez das grandes artérias e manifestações (silenciosas) de doença cerebral de pequenos vasos são complexos e não muito bem entendidos. (25) Além disso, e contrário à rigidez de grandes artérias, o papel da rigidez das pequenas artérias tem sido menos extensivamente estudado. (241) Nossos achados são consistentes com a hipótese de que a doença cerebral de pequenos vasos resulta de pulsações anormais do fluxo para a microcirculação cerebral como uma consequência do enrijecimento aórtico, ligando a grande artéria sistêmica à doença cerebral de pequeno vaso. (242) O cérebro é, sob condições normais, continuamente perfundido ao fluxo de alto volume através da sístole e diástole. (25) Porque a resistência vascular e a reflexão da onda de pulso são muito baixas, pulsações de pressão e fluxo estendem bem para o leito (micro) vascular. (242) Exposição à pressão altamente pulsátil e fluxo aumentado, que existe nas artérias carótidas e vertebrais, como resultado do enrijecimento arterial, pode, assim, levar a lesão microvascular manifestada como disfunção cognitiva e eventualmente ao AVC. (242,243)

As alterações estruturais e funcionais da parede arterial causadas pelo envelhecimento e fatores de risco cardiovascular, resultam em elasticidade diminuída e rigidez aumentada das artérias. (19,20) A resistência vascular e reflexões de ondas de pulso são muito baixas na microcirculação do cérebro e

rins. (242) A rigidez arterial expõe, assim, especialmente os pequenos vasos no cérebro e rins, a pressão pulsátil e fluxo muito alto. É considerado hipoteticamente que essas pulsações anormais do fluxo contribuem para a patogênese da doença cerebral de pequenos vasos. (242) Mecanismos subjacentes comuns, contudo, podem também ser uma possível explicação para as associações encontradas entre rigidez arterial e marcadores de doença cerebral de pequenos vasos. (18)

A vasorreatividade cerebral (VRC) foi associada com pior desempenho cognitivo, e tanto a VRC quanto o desempenho cognitivo foram piores nos pacientes hipertensos em comparação com os indivíduos do grupo controle. É reconhecido que uma VRC reduzida está correlacionada com a gravidade de microangiopatia, que aumenta a resistência vascular. (244,245) A VRC é também influenciada pela aterosclerose por distúrbios na integridade e função da parede arterial, e é plausível sugerir que neste estudo, uma redução na VRC em resposta a hipercapnia foi indicativo de patologia cerebral de pequenos vasos (244,246) uma vez que os indivíduos com estenose carotídea foram excluídos no presente estudo.

As associações que encontramos entre a rigidez arterial e menor índice de apneia foram também mais pronunciadas em pessoas com hipertensão mais severa. Autores sugerem que na presença de hipertensão, as alterações estruturais e funcionais da parede arterial ocorrem precocemente. (19,22) Além disso, é conhecido que indivíduos com hipertensão têm uma prevalência maior de doença cerebral de pequenos vasos. (247–249) Os nossos achados sugerem que nesse grupo de pacientes com hipertensão severa, aqueles com maior rigidez das grandes artérias são mais propensos a ter menor vasorreatividade cerebral e conseqüentemente menor desempenho cognitivo.

Por outro lado, tanto o índice de pulsatilidade (IP) quanto o índice de resistência (IR) se relacionaram negativamente com o desempenho cognitivo na amostra do nosso estudo.

Tem sido sugerido que o IP da artéria cerebral média reflete a resistência vascular na artéria distal ao ultrassom, e aumenta na presença de doença de pequenos vasos, no diabetes melito, no envelhecimento e na demência. (250) Tsivgoulis et al. (251) encontraram, em uma revisão sistemática, que pacientes com demência vascular tinham menores valores de

velocidade média de fluxo e maiores IPs comparados com os pacientes com doença de Alzheimer e controles. Além disso, a disfunção cerebrovascular subjacente associada com a elevação da PA pode levar a FSC reduzido e contribuir para o aumento de risco da doença cerebrovascular. (252) Embora a redução generalizada do FSC ocorra durante o envelhecimento normal (253,254), a relação entre FSC e PA pode influenciar o desenvolvimento da doença cerebrovascular e atrofia cortical, promovendo a vulnerabilidade para a doença neurodegenerativa. (125) O FSC regional reduzido pode ser um dos marcadores precoces de disfunção cerebrovascular, e estudos encontraram consistentemente que doença de Alzheimer está associada com FSC reduzida em áreas específicas do cérebro. (255,256)

A relação entre PA e FSC é definida pelo grau de resistência cerebrovascular (RCV), expressa como a razão entre a pressão arterial (Pa) e FSC ( $RCV = Pa/FSC$ ). (257) Em adultos normais em estado de equilíbrio, os mecanismos de autorregulação modulam a RCV em modos que mantêm o FSC em aproximadamente 45 a 54 mL.100g<sup>-1</sup>.min<sup>-1</sup> através de uma grande variação da PA (PAM de aproximadamente 50 a 150 mmHg). (258)

Contudo, estudos recentes de alterações agudas na PA e FSC em pacientes com DA têm encontrado que a doença está associada com elevação da RCV e disfunção da autorregulação, (259) que por seu turno está associada com a aterosclerose ao nível do círculo de Willis. (260) Esses estudos têm usado o Doppler transcraniano que dá uma valiosa medição fisiológica das alterações agudas na RCV global. (255)

Além dos efeitos agudos da autorregulação, a idade está também associada com uma redução constante no FSC e uma elevação constante da PA em repouso, e ambos estão associados com risco aumentado de disfunção cognitiva e demência. Além disso, recentemente Muller et al. (125) encontraram uma interação significativa entre a PA em repouso e o FSC em repouso como preditores de atrofia cerebral, de tal maneira que em adultos idosos com elevação da PA e a redução do FSC tinham particularmente um risco maior de atrofia. Para muitos autores, esses achados sugerem que uma alteração crônica e insidiosa na razão da PA e FSC em repouso poderia representar um biomarcador de disfunção vascular em evolução da demência de Alzheimer. (255)

## 5.5- Limitações do estudo

Não foi possível parear os grupos em relação ao grau de escolaridade dada a dificuldade simultânea de recrutar pacientes hipertensos graves com alta escolaridade e indivíduos normotensos com baixa escolaridade.

O estudo de desenho transversal não implica uma relação de causalidade, assim nossas observações necessitam de estudos longitudinais e poder estatístico adequado para avaliar a real relação entre a gravidade de hipertensão e desempenho cognitivo. O estudo foi feito numa amostra relativamente selecionada de pacientes referenciados para um hospital universitário de atendimento terciário o que limita a generalização dos achados para outras populações.

A ausência de imagem de ressonância magnética é outra limitação do estudo uma vez que não podemos descartar completamente a doença cerebrovascular subclínica.

Uma das limitações do Doppler transcraniano está relacionada com a estrutura da janela temporal onde o ultrassom do DT é colocado que espessa com a idade tornando o exame mais difícil de ser feito. Um estudo populacional relatou que 25% dos participantes perdem o exame pela dificuldade de se obter um sinal adequado do DT, especialmente em mulheres idosas. (246,261) No presente estudo, 14% dos participantes foram perdidos por causa do sinal inadequado do DT. Essas taxas de perdas devem ser consideradas quando se planificam estudos baseados em DT.

## **6. CONCLUSÕES**

---

Os resultados do presente trabalho nos permitem concluir que:

- 1- A ocorrência de disfunção cognitiva é mais frequente nos pacientes com hipertensão arterial e é diretamente proporcional com a gravidade da hipertensão;
- 2- A correlação entre parâmetros cognitivos e vasculares está mais relacionada com as propriedades funcionais (Alx e VOP) dos vasos do que com as propriedades estruturais;
- 3- A idade e gravidade de hipertensão se relacionaram com pior desempenho dos pacientes nos testes cognitivos enquanto que a escolaridade se relacionou com melhor desempenho cognitivo dos pacientes; contudo o impacto da gravidade de hipertensão parece se sobrepôr ao nível de escolaridade;
- 4- A gravidade de hipertensão foi associada com maior rigidez arterial, menor vasorreatividade e pior desempenho cognitivo;
- 5- A correlação entre velocidades do fluxo cerebral e alterações nos diferentes domínios da função cognitiva não foi evidente ou inexistente. Contudo, os pacientes com hipertensão arterial apresentaram uma pior resposta ao estímulo de apneia o que pode inferir maior comprometimento da vasorreatividade cerebral nesses pacientes;
- 6- A falta de controle da hipertensão arterial se associou com pior desempenho cognitivo;
- 7- O grau de adesão ao tratamento e o tempo de duração da doença não se associaram com o desempenho cognitivo.

## **7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

1. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N, et al. Hypertension prevalence, awareness, treatment and control in national surveys from England, the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013;3(8):e003423.
2. World Health Organization. World Health Statistics 2014. In: World Health Statistics 2014. 2014. p. 175.
3. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005;365:217–23.
4. Cardiogenic Dementia. *Lancet*. 1977;1(8001):27–8.
5. De La Torre JC. Cardiovascular risk factors promote brain hypoperfusion leading to cognitive decline and dementia. *Cardiovascular Psychiatry and Neurology*. 2012; 2012:367516
6. De La Torre JC. Alzheimer's disease is incurable but preventable. Vol. 20, *Journal of Alzheimer's Disease*. 2010. p. 861–70.
7. Bergmann C, Sano M. Cardiac risk factors and potential treatments in Alzheimer's disease. *Neurol Res*. 2006;28(6):595–604.
8. Roher A, Debbins, Malek-Ahmadi M, Pipe, Maze, Belden, et al. Cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;42(10):599.
9. World Health Organization. Dementia: a public health priority. *Dementia*. 2012;112.
10. Larner AJ. Neurological update: Dementia. *J Neurol*. 2014;261(3):635–9.
11. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension. *J Hypertens*. 2011;29(8):1469–77.
12. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neuro*. 2005;4:487-99.

13. Kilander L, Nyman H, Boberg M, Hansson L, Lithell H. Hypertension is related to cognitive impairment: a 20-year follow-up of 999 men. *Hypertension*. 1998;31:780–6.
14. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: The Baltimore longitudinal study of aging. *Hypertension*. 2005;45(3):374–9.
15. Elias MF, D'Agostino RB, Elias PK, Wolf PA. Neuropsychological test performance, cognitive functioning, blood pressure, and age: the Framingham Heart Study. *Exp Aging Res*. 1995;21:369–91.
16. Guo Z, Fratiglioni L, Winblad B, Viitanen M. Blood pressure and performance on the Mini-Mental State Examination in the very old. Cross-sectional and longitudinal data from the Kungsholmen Project. *Am J Epidemiol*. 1997;145:1106–13.
17. Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006;37:33–7.
18. Poels MMF, Zaccai K, Verwoert GC, Vernooij MW, Hofman A, Van Der Lugt A, et al. Arterial stiffness and cerebral small vessel disease: The rotterdam scan study. *Stroke*. 2012;43(10):2637–42.
19. Benetos A, Waeber B, Izzo J, Mitchell G, Resnick L, Asmar R, et al. Influence of age, risk factors, and cardiovascular and renal disease on arterial stiffness: Clinical applications. Vol. 15, *American Journal of Hypertension*. 2002. p. 1101–8.
20. Lee H-Y, Oh B-H. Aging and arterial stiffness. *Circ J*. 2010;74(11):2257–62.
21. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. *Hypertension*. 2005;46:200–4.
22. Paini A, Boutouyrie P, Calvet D, Tropeano AI, Laloux B, Laurent S. Carotid and aortic stiffness determinants of discrepancies. *Hypertension*. 2006;47(3):371–6.

23. Kuo HK, Chen CY, Liu HM, Yen CJ, Chang KJ, Chang CC, et al. Metabolic risks, white matter hyperintensities, and arterial stiffness in high-functioning healthy adults. *Int J Cardiol.* 2010;143(2):184–91.
24. Ochi N, Tabara Y, Igase M, Nagai T, Kido T, Miki T, et al. Silent cerebral microbleeds associated with arterial stiffness in an apparently healthy subject. *Hypertens Res.* 2009;32(4):255–60.
25. Henskens LHG, Kroon AA, Van Oostenbrugge RJ, Gronenschild EHBM, Fuss-Lejeune MMJJ, Hofman PAM, et al. Increased aortic pulse wave velocity is associated with silent cerebral small-vessel disease in hypertensive patients. *Hypertension.* 2008;52(6):1120–6.
26. Leenders KL, Perani D, Lammertsma AA, Heather JD, Buckingham P, Healy MJ, et al. Cerebral blood flow, blood volume and oxygen utilization. Normal values and effect of age. *Brain.* 1990;113 ( Pt 1):27–47
27. Bentourkia M, Bol A, Ivanoiu A, Labar D, Sibomana M, Coppens A, et al. Comparison of regional cerebral blood flow and glucose metabolism in the normal brain: effect of aging. *J Neurol Sci.* 2000;181(1):19–28.
28. Heo S, Prakash RS, Voss MW, Erickson KI, Ouyang C, Sutton BP, et al. Resting hippocampal blood flow, spatial memory and aging. *Brain Res.* 2010;1315:119–27.
29. De La Torre JC. Critically attained threshold of cerebral hypoperfusion: The CATCH hypothesis of Alzheimer’s pathogenesis. In: *Neurobiology of Aging.* 2000. p. 331–42.
30. de la Torre JC. How do heart disease and stroke become risk factors for Alzheimer’s disease? *Neurol Res.* 2006;28(6):637–44.
31. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension, 1988-2008. *JAMA.* 2010;303:2043–50.
32. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA.* 2003;289:2363–9.

33. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72:368–74.
34. Spinelli C, De Caro MF, Schirosi G, Mezzapesa D, De Benedittis L, Chiapparino C, et al. Impaired cognitive executive dysfunction in adult treated hypertensives with a confirmed diagnosis of poorly controlled blood pressure. *Int J Med Sci*. 2014;11:771–8.
35. Duron E, Hanon O. Vascular risk factors, cognitive decline, and dementia. *Vasc Heal Risk Manag*. 2008;4:363–81.
36. Cherbuin N, Reglade-Meslin C, Kumar R, Jacomb P, Eastaer S, Christensen H, et al. Risk factors of transition from normal cognition to mild cognitive disorder: the PATH through Life Study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2009;28:47–55.
37. Knecht S, Wersching H, Lohmann H, Bruchmann M, Duning T, Dziawas R, et al. High-normal blood pressure is associated with poor cognitive performance. *Hypertension*. 2008;51:663–8.
38. Maule S, Caserta M, Bertello C, Verhovez A, Naso D, Bisbocci D, et al. Cognitive decline and low blood pressure: the other side of the coin. *Clin Exp Hypertens*. 2008;30:711–9.
39. Gifford KA, Badaracco M, Liu D, Tripodis Y, Gentile A, Lu Z, et al. Blood pressure and cognition among older adults: A meta-analysis. *Arch Clin Neuropsychol*. 2013;28:649–64.
40. Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovitch H, Ross GW, White LR, et al. Midlife pulse pressure and incidence of dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke*. 2006;37:33–7.
41. Birns J, Kalra L. Cognitive function and hypertension. *J Hum Hypertens*. 2009;23:86–96.
42. Paglieri C, Bisbocci D, Amenta F, Veglio F. Arterial hypertension and cognitive deficit. *Ann Ital Med Int*. 2004;19:163–70.
43. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. *Arch Neurol*. 2007;64:1734–40.

44. Kitagawa K. Cerebral blood flow measurement by PET in hypertensive subjects as a marker of cognitive decline. *J Alzheimers Dis.* 2010;20:855–9.
45. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? *Hypertension.* 2004;44:631–6.
46. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke.* 1998;29:2334–40.
47. Tsivgoulis G, Alexandrov A V, Wadley VG, Unverzagt FW, Go RC, Moy CS, et al. Association of higher diastolic blood pressure levels with cognitive impairment. *Neurology.* 2009;73:589–95.
48. Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet.* 2005;365:217–23.
49. Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gagnon M, Milberg W, Lipsitz LA. Effect of blood pressure on cognitive functions in elderly persons. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2004;59:1191–4.
50. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension.* 2000;36:1079–82.
51. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, Bennett DA, Wilson RS, Glynn RJ, et al. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology.* 2002;21:123–30.
52. Waldstein SR, Katzel LI. Gender differences in the relation of hypertension to cognitive function in older adults. *Neurol Res.* 2004;26:502–6.
53. Elias MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB. Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2003;27:260–8.

54. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001;56:1683–9.
55. Hebert LE, Scherr PA, Bennett DA, Bienias JL, Wilson RS, Morris MC, et al. Blood pressure and late-life cognitive function change: a biracial longitudinal population study. *Neurology*. 2004;62:2021–4.
56. Waldstein SR. Hypertension and neuropsychological function: a lifespan perspective. *Exp Aging Res*. 1995;21:321–52.
57. Elias MF, Robbins MA, Schultz NR, Pierce TW. Is blood pressure an important variable in research on aging and neuropsychological test performance? *J Gerontol*. 1990;45:P128-35.
58. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA*. 1995;274:1846–51.
59. Knopman D, Boland LL, Mosley T, Howard G, Liao D, Szklo M, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56:42–8.
60. Triantafyllidi H, Arvaniti C, Lekakis J, Ikonomidis I, Siafakas N, Tzortzis S, et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. *Am J Hypertens*. 2009;22:525–30.
61. Wilkie F, Eisdorfer C. Intelligence and blood pressure in the aged. *Science*. 1971;172 (3986):959–62
62. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension*. 2009;53:668–73.
63. Ganguli M, Snitz BE, Saxton JA, Chang CC, Lee CW, Vander Bilt J, et al. Outcomes of mild cognitive impairment by definition: a population study. *Arch Neurol*. 2011;68:761–7.

64. Vincelli F, Choi YH, Molinari E, Wiederhold BK, Riva G. Experiential cognitive therapy for the treatment of panic disorder with agoraphobia: Definition of a clinical protocol. *CyberPsychology Behav.* 2000;3:375–85.
65. Kidher E, Harling L, Sugden C, Ashrafian H, Casula R, Evans P, et al. Aortic stiffness is an indicator of cognitive dysfunction before and after aortic valve replacement for aortic stenosis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19(4):595-04
66. 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;12:189–98.
67. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status. *Arq Neuropsiquiatr.* 1994;52:1–7.
68. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil. *Arq Neuropsiquiatr.* 2003;61:777–81.
69. Brucki SMD, Rocha MSG. Category fluency test: Effects of age, gender and education on total scores, clustering and switching in Brazilian Portuguese-speaking subjects. *Brazilian J Med Biol Res.* 2004;37:1771–7.
70. Caramelli P, Carthery-Goulart MT, Porto CS, Charchat-Fichman H, Nitrini R. Category fluency as a screening test for Alzheimer disease in illiterate and literate patients. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2007;21:65–7.
71. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza O V. Contributions of the Computer-Administered Neuropsychological Screen for Mild Cognitive Impairment (CANS-MCI) for the diagnosis of MCI in Brazil. *Int Psychogeriatr.* 2014;1–9.
72. 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;53:695–9.

73. Tatemichi TK, Desmond DW, Stern Y, Paik M, Sano M, Bagiella E. Cognitive impairment after stroke: frequency, patterns, and relationship to functional abilities. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1994;57:202–7.
74. Zadikoff C, Fox SH, Tang-Wai DF, Thomsen T, de Bie RM, Wadia P, et al. A comparison of the mini mental state exam to the Montreal cognitive assessment in identifying cognitive deficits in Parkinson’s disease. *Mov Disord*.
75. Flaks MK, Forlenza O V, Pereira FS, Viola LF, Yassuda MS. Short cognitive performance test: diagnostic accuracy and education bias in older Brazilian adults. *Arch Clin Neuropsychol*. 2009;24:301–6.
76. Torralva T, Roca M, Gleichgerrcht E, Bekinschtein T, Manes F. A neuropsychological battery to detect specific executive and social cognitive impairments in early frontotemporal dementia. *Brain*. 2009;132:1299–309.
77. Allegri RF, Taragano FE, Krupitzki H, Serrano CM, Dillon C, Sarasola D, et al. Role of cognitive reserve in progression from mild cognitive impairment to dementia. *Dement Neuropsychol*. 2010;4:28–34.
78. Foubert-Samier A, Catheline G, Amieva H, Dilharreguy B, Helmer C, Allard M, et al. Education, occupation, leisure activities, and brain reserve: A population-based study. *Neurobiol Aging*. 2012;33(2):423.e15-25.
79. Hototian SR, Lopes MA, Azevedo D, Tatsch M, Bazzarella MC, Bustamante SE, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample from São Paulo, Brazil. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;25:135–43.
80. Spence JD. Cerebral consequences of hypertension: where do they lead? *J Hypertens Suppl*. 1996;14:S139-45.
81. Skoog I. A review on blood pressure and ischaemic white matter lesions. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 1998;9 Suppl 1:13–9.

82. O'Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus HS. Diffusion tensor MRI correlates with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoaraiosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75:441–7.
83. Kalaria RN, Kenny RA, Ballard CG, Perry R, Ince P, Polvikoski T. Towards defining the neuropathological substrates of vascular dementia. *J Neurol Sci*. 2004;226:75–80.
84. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. *Lancet Neurol*. 2005;4:487–99.
85. Cummings JL. Frontal-subcortical circuits and human behavior. *J Psychosom Res*. 1998;44:627–8.
86. Birns J, Markus H, Kalra L. Blood pressure reduction for vascular risk: is there a price to be paid? *Stroke*. 2005;36:1308–13.
87. Tanaka M, Fukuyama H, Yamauchi H, Narita M, Nabatame H, Yokode M, et al. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment. *J Neuroimaging*. 2002;12:112–8.
88. Verghese J, Lipton RB, Hall CB, Kuslansky G, Katz MJ. Low blood pressure and the risk of dementia in very old individuals. *Neurology*. 2003;61:1667–72.
89. Nie H, Xu Y, Liu B, Zhang Y, Lei T, Hui X, et al. The prevalence of mild cognitive impairment about elderly population in China: a meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2011;26:558–63.
90. Kivipelto M, Helkala EL, Hänninen T, Laakso MP, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and late-life mild cognitive impairment: A population-based study. *Neurology*. 2001;56:1683–9.
91. Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: Prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br J Psychiatry*. 2003;182:449–54.

92. Ishikawa T, Ikeda M, Matsumoto N, Shigenobu K, Brayne C, Tanabe H. A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2006;21:134–9.
93. Fisk JD, Merry HR, Rockwood K. Variations in case definition affect prevalence but not outcomes of mild cognitive impairment. *Neurology*. 2003;61:1179–84.
94. Lopes MA, Hototian SR, Bustamante SEZ, Azevedo D, Tatsch M, Bazzarella MC, et al. Prevalence of cognitive and functional impairment in a community sample in Ribeirão Preto, Brazil. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007;22:770–6.
95. Das SK, Bose P, Biswas A, Dutt A, Banerjee TK, Hazra AM, et al. An epidemiologic study of mild cognitive impairment in Kolkata, India. *Neurology*. 2007;68:2019–26.
96. Stephan BC, Brayne C, McKeith IG, Bond J, Matthews FE, Study MRCCF and A. Mild cognitive impairment in the older population: Who is missed and does it matter? *Int J Geriatr Psychiatry*. 2008;23:863–71.
97. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Boehm M, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. *BLOOD Press*. 2013;22:193–278.
98. Chobanian A V, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42:1206–52.
99. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2007;25:1105–87.

100. Sociedade Brasileira de Cardiologia / Sociedade Brasileira de Hipertensão / Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. *Arq Bras Cardiol* 2010; 95(1 supl.1): 1-51
101. SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension: Final Results of the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 1991;265:3255–64.
102. Prince MJ, Bird AS, Blizard RA, Mann AH. Is the cognitive function of older patients affected by antihypertensive treatment? Results from 54 months of the Medical Research Council's trial of hypertension in older adults. *BMJ*. 1996;312:801–5.
103. Forette F, Seux ML, Staessen JA, Thijs L, Birkenhäger WH, Babarskiene MR, et al. Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. *Lancet*. 1998;352:1347–51.
104. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens*. 2003;21:875–86.
105. Skoog I, Lithell H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcomes: Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). *Am J Hypertens*. 2005;18:1052–9.
106. Peters R, Beckett N, Forette F, Tuomilehto J, Clarke R, Ritchie C, et al. Incident dementia and blood pressure lowering in the Hypertension in the Very Elderly Trial cognitive function assessment (HYVET-COG): a double-blind, placebo controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7:683–9.
107. McGuinness B, Todd S, Passmore P, Bullock R. Blood pressure lowering in patients without prior cerebrovascular disease for prevention of cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD004034.

108. Hadjiev DI, Mineva PP. Antihypertensive treatment with cerebral hemodynamics monitoring by ultrasonography in elderly hypertensives without a history of stroke may prevent or slow down cognitive decline. A pending issue. *Med Hypotheses*. 2011;76:434–7.
109. Hadjiev D, Mineva P. Antihypertensive treatment in reducing the risk of dementia. *Stroke*. 2006;37:2869.
110. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Hear J*. 2006;27:2588–605.
111. Choi CU, Park EB, Suh SY, Kim JW, Kim EJ, Rha SW, et al. Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain: assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens*. 2007;20:1163–9.
112. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, Hofman A, van Popele NM, Bos ML, Schalekamp MA, et al. Arterial stiffness and risk of coronary heart disease and stroke: the Rotterdam Study. *Circulation*. 2006;113:657–63.
113. Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp-Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. *Circulation*. 2006;113:664–70.
114. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–41.
115. Mulè G, Cottone S, Vadalà A, Volpe V, Mezzatesta G, Mongiovì R, et al. Relationship between albumin excretion rate and aortic stiffness in untreated essential hypertensive patients. *J Intern Med*. 2004;256:22–9.
116. Kwater A, Gasowski J, Gryglewska B, Wizner B, Grodzicki T. Is blood flow in the middle cerebral artery determined by systemic arterial stiffness? *Blood Press*. 2009;18:130–4.

117. Robertson AD, Tessmer CF, Hughson RL. Association between arterial stiffness and cerebrovascular resistance in the elderly. *J Hum Hypertens.* 2010;24:190–6.
118. Triantafyllidi H, Arvaniti C, Lekakis J, Ikonomidis I, Siafakas N, Tzortzis S, et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22:525–30.
119. Hanon O, Haulon S, Lenoir H, Seux ML, Rigaud AS, Safar M, et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subjects with complaints of memory loss. *Stroke.* 2005;36:2193–7.
120. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arterial stiffness and hypertension: emerging concepts. *Hypertension.* 2010;55:9–14.
121. Poels MM, van Oijen M, Mattace-Raso FU, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC, et al. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke.* 2007;38:888–92.
122. Zazulia AR. Regulation of cerebral blood flow in untreated mild-to-moderate hypertension. *Am J Hypertens.* 2009;22:344.
123. Strandgaard S, Olesen J, Skinhoj E, Lassen NA. Autoregulation of brain circulation in severe arterial hypertension. *Br Med J.* 1973;1:507–10.
124. Novak V, Chowdhary A, Farrar B, Nagaraja H, Braun J, Kanard R, et al. Altered cerebral vasoregulation in hypertension and stroke. *Neurology.* 2003;60:1657–63.
125. Muller M, van der Graaf Y, Visseren FL, Vlek AL, Mali WP, Geerlings MI, et al. Blood pressure, cerebral blood flow, and brain volumes. The SMART-MR study. *J Hypertens.* 2010;28:1498–505.
126. Poels MM, Ikram MA, Vernooij MW, Krestin GP, Hofman A, Niessen WJ, et al. Total cerebral blood flow in relation to cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2008;28:1652–5.
127. Dai W, Lopez OL, Carmichael OT, Becker JT, Kuller LH, Gach HM. Abnormal regional cerebral blood flow in cognitively normal elderly subjects with hypertension. *Stroke.* 2008;39:349–54.

128. Waldstein SR, Lefkowitz DM, Siegel EL, Rosenberger WF, Spencer RJ, Tankard CF, et al. Reduced cerebral blood flow in older men with higher levels of blood pressure. *J Hypertens*. 2010;28:993–8.
129. Beason-Held LL, Moghekar A, Zonderman AB, Kraut MA, Resnick SM. Longitudinal changes in cerebral blood flow in the older hypertensive brain. *Stroke*. 2007;38:1766–73.
130. Zhang R, Witkowski S, Fu Q, Claassen J, Levine B. Cerebral hemodynamics after short- and long-term reduction in blood pressure in mild and moderate hypertension. *Hypertension*. 2007;49:1149–55.
131. Nagata R, Kawabe K, Ikeda K. Olmesartan, an angiotensin II receptor blocker, restores cerebral hypoperfusion in elderly patients with hypertension. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2010;19:236–40.
132. Serrador JM, Sorond FA, Vyas M, Gagnon M, Iloputaife ID, Lipsitz LA. Cerebral pressure-flow relations in hypertensive elderly humans: transfer gain in different frequency domains. *J Appl Physiol*. 2005;98:151–9.
133. van Raamt AF, Appelman APA, Mali WPTM, van der Graaf Y. Arterial blood flow to the brain in patients with vascular disease: the SMART Study. *Radiology*. 2006;240:515–21.
134. Vernooij MW, van der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Vrooman HA, Hofman A, et al. Total cerebral blood flow and total brain perfusion in the general population: the Rotterdam Scan Study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2008;28:412–9.
135. Faraci FM, Brian JE. Nitric oxide and the cerebral circulation. *Stroke*. 1994;25:692–703.
136. Bomboi G, Castello L, Cosentino F, Giubilei F, Orzi F, Volpe M. Alzheimer's disease and endothelial dysfunction. *Neurol Sci*. 2010;31:1–8.
137. Savaskan E. The role of the brain renin-angiotensin system in neurodegenerative disorders. *Curr Alzheimer Res*. 2005;2:29–35.

138. Miners JS, Ashby E, Van Helmond Z, Chalmers KA, Palmer LE, Love S, et al. Angiotensin-converting enzyme (ACE) levels and activity in Alzheimer's disease, and relationship of perivascular ACE-1 to cerebral amyloid angiopathy. *Neuropathol Appl Neurobiol.* 2008;34(2):181–93.
139. Muller M, Van Der Graaf Y, Visseren FL, Mali WPTM, Geerlings MI. Hypertension and longitudinal changes in cerebral blood flow: The SMART-MR study. *Ann Neurol.* 2012;71:825–33.
140. Rodriguez G, Arvigo F, Marengo S, Nobili F, Romano P, Sandini G, et al. Regional cerebral blood flow in essential hypertension: data evaluation by a mapping system. *Stroke.* 1987;18:13–20.
141. Nobili F, Rodriguez G, Marengo S, De Carli F, Gambaro M, Castello C, et al. Regional cerebral blood flow in chronic hypertension. A correlative study. *Stroke.* 1993;24:1148–53.
142. Zétola VF, Lange MC, Muzzio JA, Marchioro I, Nóvak EM, Werneck LC. Transcranial Doppler in the neurological practice. *Arq Neuropsiquiatr.* 2006;64:100–3.
143. Larsen FS, Olsen KS, Hansen BA, Paulson OB, Knudsen GM. Transcranial Doppler is valid for determination of the lower limit of cerebral blood flow autoregulation. *Stroke.* 1994;25:1985–8.
144. Démolis P, Tran Dinh YR, Giudicelli JF. Relationships between cerebral regional blood flow velocities and volumetric blood flows and their respective reactivities to acetazolamide. *Stroke.* 1996;27:1835–9.
145. Bishop CC, Powell S, Insall M, Rutt D, Browse NL. Effect of internal carotid artery occlusion on middle cerebral artery blood flow at rest and in response to hypercapnia. *Lancet.* 1986;1:710–2.
146. Droste DW, Harders AG, Rastogi E. A transcranial Doppler study of blood flow velocity in the middle cerebral arteries performed at rest and during mental activities. *Stroke.* 1989;20:1005–11.
147. Ferrara LA, Mancini M, Iannuzzi R, Marotta T, Gaeta I, Pasanisi F, et al. Carotid diameter and blood flow velocities in cerebral circulation in hypertensive patients. *Stroke.* 1995;26:418–21.

148. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Gerontology*. 1998;44:95–105.
149. Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end-tidal carbon dioxide partial pressure--a transcranial ultrasound Doppler study. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1984;4:368–72.
150. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL. Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke*. 1986;17:913–5.
151. Pott F, van Lieshout JJ, Ide K, Madsen P, Secher NH. Middle cerebral artery blood velocity during a valsalva maneuver in the standing position. *J Appl Physiol*. 2000;88:1545–50.
152. Bullock R, Mendelow AD, Bone I, Patterson J, Macleod WN, Allardice G. Cerebral blood flow and CO<sub>2</sub> responsiveness as an indicator of collateral reserve capacity in patients with carotid arterial disease. *Br J Surg*. 1985;72:348–51.
153. Antelmi I, Chuang EY, Grupi CJ, Latorre M do RD de O, Mansur AJ. Heart rate recovery after treadmill electrocardiographic exercise stress test and 24-hour heart rate variability in healthy individuals. *Arq Bras Cardiol*. 2008;90:380–5.
154. Bortolotto LA. Alterações das propriedades funcionais e estruturais de grandes artérias no diabetes mellitus. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2007;51(2):176-84.
155. INSTITUTO BRASILEIRO DE GEOGRAFIA E ESTATÍSTICA (IBGE). Síntese de indicadores sociais: uma análise das condições de vida da população brasileira 2010. Estudos & Pesquisas: Informação Demográfica e Socioeconômica, número 29. 2012. p. 293

156. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens*. 2008;10(5):348–54.
157. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24:67–74.
158. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131:1379–86.
159. Martinez LRC, Miname MH, Bortolotto LA, Chacra APM, Rochitte CE, Sposito AC, et al. No correlation and low agreement of imaging and inflammatory atherosclerosis' markers in familial hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*. 2008;200:83–8.
160. Guimarães GV, Ciolac EG, Carvalho VO, D'Avila VM, Bortolotto LA, Bocchi EA. Effects of continuous vs. interval exercise training on blood pressure and arterial stiffness in treated hypertension. *Hypertens Res*. 2010;33:627–32.
161. Villacorta H, Bortolotto LA, Arteaga E, Mady C. Aortic distensibility measured by pulse-wave velocity is not modified in patients with Chagas' disease. *J Negat Results Biomed*. 2006;5:9.
162. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485–90.
163. Nelson MR, Stepanek J, Cevette M, Covalciuc M, Hurst RT, Tajik AJ. Noninvasive measurement of central vascular pressures with arterial tonometry: clinical revival of the pulse pressure waveform? *Mayo Clin Proc*. 2010;85(5):460–72.
164. Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. 2001;37:1236–41.

165. Hoeks AP, Willekes C, Boutouyrie P, Brands PJ, Willigers JM, Reneman RS. Automated detection of local artery wall thickness based on M-line signal processing. *Ultrasound Med Biol*. 1997;23:1017–23.
166. Ravits JM. AAEM minimonograph #48: autonomic nervous system testing. *Muscle Nerve*. 1997;20:919–37.
167. Markus HS, Harrison MJ. Estimation of cerebrovascular reactivity using transcranial Doppler, including the use of breath-holding as the vasodilatory stimulus. *Stroke*. 1992;23(5):668–73.
168. Jiménez-Caballero PE, Segura T. [Normal values of cerebral vasomotor reactivity using the Breath-Holding Test]. *Rev Neurol*. 2006;43(10):598–602.
169. Zavoreo I, Demarin V. Breath holding index in the evaluation of the cerebral vasoreactivity. Vol. 43. *Acta Clin Croat*; 2004. p. 15–9.
170. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. O Mini-Exame do Estado Mental em uma população geral. Impacto da escolaridade. *Arq Neuropsiquiatr*. 1994;52(1):1–7.
171. Matallana D, de Santacruz C, Cano C, Reyes P, Samper-Ternent R, Markides KS, et al. The relationship between education level and mini-mental state examination domains among older Mexican Americans. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2011;24:9–18.
172. Black SA, Espino D V., Mahurin R, Lichtenstein MJ, Hazuda HP, Fabrizio D, et al. The influence of noncognitive factors on the Mini-Mental State Examination in older Mexican-Americans: Findings from the Hispanic EPESE. *J Clin Epidemiol*. 1999;52(11):1095–102.
173. Rosselli D. El examen mental abreviado (mini-mental state examination) como prueba de seleccion para el diagnostico de demencia: Estudio poblacional Colombiano. *Rev Neurol*. 2000;30(5):428–32.
174. Dick JP, Guiloff RJ, Stewart A, Blackstock J, Bielawska C, Paul EA, et al. Mini-mental state examination in neurological patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(5):496–9.

175. Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSDM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement Neuropsychol.* 2010;4:35–41.
176. Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza O V. Brief screening for mild cognitive impairment: validation of the Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2013;28:34–40.
177. Chertkow H, Nasreddine Z, Johns E, Phillips N, McHenry C. The Montreal cognitive assessment (MoCA): Validation of alternate forms and new recommendations for education corrections. *Alzheimer's Dementia.* 2011;(7): S157.
178. Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al. National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke.* 2006;37:2220–41.
179. Frota NAF, Nitrini R, Damasceno BP, Forlenza O V., Dias-Tosta E, da Silva AB, et al. Critérios para o diagnóstico de doença de Alzheimer: Recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Dement e Neuropsychol.* 2011;5(3):146–52.
180. Miotto EC, Sato J, Lucia MC, Camargo CH, Scaff M. Development of an adapted version of the Boston Naming Test for Portuguese speakers. *Rev Bras Psiquiatr.* 2010;32:279–82.
181. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli L. S, Fuentes D, Salgado J V. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:324–9.
182. Gallagher C, Burke T. Age, gender and IQ effects on the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Br J Clin Psychol.* 2007;46(Pt 1):35–45.
183. Shin M-S, Park S-Y, Park S-R, Seol S-H, Kwon JS. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc.* 2006;1(2):892–9.

184. Dozzi Brucki SM, Fleury Malheiros SM, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. *Arq Neuropsiquiatr*. 1997;55(1):56–61.
185. Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Tröster AI. Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain Lang*. 2004;89:580–3.
186. Paula JJ de, Schlottfeldt CG, Moreira L, Cotta M, Bicalho MA, Silva MAR, et al. Propriedades psicométricas de um protocolo neuropsicológico breve para uso em populações geriátricas. *Rev Psiquiatr clín*. 2010;37(6):251–5.
187. Leung JLM, Lee GTH, Lam YH, Chan RCC, Wu JYM. The use of the Digit Span Test in screening for cognitive impairment in acute medical inpatients. Vol. 23, *International Psychogeriatrics*. 2011. p. 1569–74.
188. Dugbartey AT, Townes BD, Mahurin RK. Equivalence of the Color Trails Test and Trail Making Test in nonnative English-speakers. *Arch Clin Neuropsychol*. 2000;15:425–31.
189. Nascimento E do, Figueiredo VLM de. WISC-III e WAIS-III: alterações nas versões originais americanas decorrentes das adaptações para uso no Brasil. Vol. 15, *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2002. p. 603–12.
190. Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato J, Yassuda MS. Screening for Alzheimer's disease among illiterate elderly: accuracy analysis for multiple instruments. *J Alzheimers Dis*. 2011;26:221–9.
191. Aprahamian I, Martinelli JE, Neri AL, Yassuda MS. The accuracy of the Clock Drawing Test compared to that of standard screening tests for Alzheimer's disease: results from a study of Brazilian elderly with heterogeneous educational backgrounds. *Int Psychogeriatr*. 2010;22:64–71.
192. Shulman KI. "Dementia in the house." *CMAJ*. 1986;135:1065-70.
193. Waldstein SR. The relation of hypertension to cognitive function. *Curr Dir Psychol Sci*. 2003;12(1):9–12.
194. Glynn RJ, Beckett LA, Hebert LE, Morris MC, Scherr PA, Evans DA. Current and remote blood pressure and cognitive decline. *JAMA*. 1999;281:438–45.

195. Liu H, Gao S, Hall KS, Unverzagt FW, Lane KA, Callahan CM, et al. Optimal blood pressure for cognitive function: Findings from an elderly African-American cohort study. *J Am Geriatr Soc.* 2013;61(6):875–81.
196. Launer LJ, Masaki K, Petrovitch H, Foley D, Havlik RJ. The association between midlife blood pressure levels and late-life cognitive function. The Honolulu-Asia Aging Study. *JAMA.* 1995;274:1846–51.
197. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1993;138:353–64.
198. Garrett KD, Browndyke JN, Whelihan W, Paul RH, DiCarlo M, Moser DJ, et al. The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment--no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol.* 2004;19:745–57.
199. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. *Neurology.* 1999;53(4):670–8.
200. Roman GC, Royall DR. Executive control function: a rational basis for the diagnosis of vascular dementia. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1999;13(3):S69-80.
201. Royall DR. Executive cognitive impairment: a novel perspective on dementia. *Neuroepidemiology.* 2000;19(6):293–9.
202. Royall DR, Lauterbach EC, Cummings JL, Reeve A, Rummans TA, Kaufer DI, et al. Executive control function: A review of its promise and challenges for clinical research. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2002;14(4):377–405.
203. Grigsby J, Kaye K, Baxter J, Shetterly SM, Hamman RF. Executive cognitive abilities and functional status among community-dwelling older persons in the San Luis Valley Health and Aging Study. *J Am Geriatr Soc.* 1998;46(5):590–6.
204. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive reserve: implications for diagnosis and prevention of Alzheimer's disease. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2004;4(5):374–80.

205. Stern Y, Alexander GE, Prohovnik I, Mayeux R. Inverse relationship between education and parietotemporal perfusion deficit in Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 1992;32(3):371–5.
206. Stern Y. Cognitive reserve. Vol. 47, *Neuropsychologia.* 2009. p. 2015–28.
207. Gatz M, Svedberg P, Pedersen NL, Mortimer J a, Berg S, Johansson B. Education and the risk of Alzheimer's disease: findings from the study of dementia in Swedish twins. *Journals Gerontol Ser B Psychol Sci Soc Sci.* 2001;56(5):P292–300.
208. De RD, Palmer K, Pioggiosi P, Atti AR, Berardi D, Ferrari B, et al. The combined effect of age, education, and stroke on dementia and cognitive impairment no dementia in the elderly. *DementGeriatrCogn Disord.* 2007;24(4):266–73.
209. Evans DA, Hebert LE, Beckett LA, Scherr PA, Albert MS, Chown MJ, et al. Education and other measures of socioeconomic status and risk of incident Alzheimer disease in a defined population of older persons. *Arch Neurol.* 1997;54(11):1399–405.
210. Prencipe M, Casini a R, Ferretti C, Lattanzio MT, Fiorelli M, Culasso F. Prevalence of dementia in an elderly rural population: effects of age, sex, and education. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996;60(6):628–33.
211. Zahodne LB, Glymour MM, Sparks C, Bontempo D, Dixon RA, MacDonald SW, et al. Education does not slow cognitive decline with aging: 12-year evidence from the victoria longitudinal study. *J Int Neuropsychol Soc.* 2011;17(6):1039–46.
212. Gottesman RF, Schneider ALC, Albert M, Alonso A, Bandeen-Roche K, Coker L, et al. Midlife Hypertension and 20-Year Cognitive Change. *JAMA Neurol.* 2014;21287(10):1–10.
213. Launer LJ, Ross GW, Petrovitch H, Masaki K, Foley D, White LR, et al. Midlife blood pressure and dementia: the Honolulu-Asia aging study. *Neurobiol Aging.* 2000;21:49–55.
214. Kivipelto M, Helkala E, Laakso MP, Hänninen T, Hallikainen M, Alhainen K, et al. Midlife vascular risk factors and Alzheimer's Disease in later life: Longitudinal, population based study. *BMJ.* 2001;322:1447–51.

215. Alonso A, Mosley Jr. TH, Gottesman RF, Catellier D, Sharrett AR, Coresh J. Risk of dementia hospitalisation associated with cardiovascular risk factors in midlife and older age: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2009;80(11):1194–201.
216. Kohler S, Baars MAE, Spauwen P, Schievink S, Verhey FRJ, van Boxtel MJP. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63(2):245–51.
217. Kaffashian S, Dugravot A, Elbaz A, Shipley MJ, Sabia S, Kivimäki M, et al. Predicting cognitive decline: A dementia risk score vs the framingham vascular risk scores. *Neurology*. 2013;80(14):1300–6.
218. Muller M, Sigurdsson S, Kjartansson O, Aspelund T, Lopez OL, Jonnson P V., et al. Joint effect of mid- and late-life blood pressure on the brain: The AGES-Reykjavik Study. *Neurology*. 2014;82(24):2187–95.
219. Franks P, Winters PC, Tancredi DJ, Fiscella K a. Do changes in traditional coronary heart disease risk factors over time explain the association between socio-economic status and coronary heart disease? *BMC Cardiovasc Disord*. 2011;11(1):28.
220. Mani A, Mullainathan S, Shafir E, Zhao J. Poverty impedes cognitive function. *Science*. 2013;341(6149):976–80.
221. Katz SJ, Hofer TP. Socioeconomic disparities in preventive care persist despite universal coverage. Breast and cervical cancer screening in Ontario and the United States. *JAMA*. 1994;272(7):530–4.
222. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: a meta-analysis. *Med Care*. 2002;40(9):794–811.
223. Neal RD, Lawlor DA, Allgar V, Colledge M, Ali S, Hassey A, et al. Missed appointments in general practice: Retrospective data analysis from four practices. *Br J Gen Pract*. 2001;51(471):830–2.

224. Kim J, Sorhaindo B, Garman ET. Relationship between financial stress and workplace absenteeism of credit counseling clients. *J Fam Econ Issues*. 2006;27(3):458–78.
25. McLoyd VC. Socioeconomic disadvantage and child development. *Am Psychol*. 1998;53(2):185–204.
226. Grantham-McGregor S, Cheung YB, Cueto S, Glewwe P, Richter L, Strupp B. Child development in developing countries 1 - Developmental potential in the first 5 years for children in developing countries. *Lancet*. 2007;369(9555):60–70.
227. Drews CD, Yeargin-Allsopp M, Decouflé P, Murphy CC. Variation in the influence of selected sociodemographic risk factors for mental retardation. *Am J Public Health*. 1995;85(3):329–34.
228. Semba RD, de Pee S, Sun K, Sari M, Akhter N, Bloem MW. Effect of parental formal education on risk of child stunting in Indonesia and Bangladesh: a cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9609):322–8.
229. Black RE, Allen LH, Bhutta ZA, Caulfield LE, de Onis M, Ezzati M, et al. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences. *Lancet*. 2008;371(9608):243-60
230. van Sloten TT, Protogerou AD, Henry RMA, Schram MT, Launer LJ, Stehouwer CDA. Association between arterial stiffness, cerebral small vessel disease and cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev*. 2015;53:121-30.
231. Rabkin SW. Arterial stiffness: detection and consequences in cognitive impairment and dementia of the elderly. *J Alzheimers Dis*. 2012;32(3):541–9.
232. Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, Boudreau RM, Hardy SE, Simonsick EM, et al. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(12):1336-42.

233. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, Beiser A, Maillard P, Tsao C, et al. Association of Aortic Stiffness With Cognition and Brain Aging in Young and Middle-Aged Adults: The Framingham Third Generation Cohort Study. *Hypertension*. 2016;67(3):513–9.
234. Franklin SS. Arterial stiffness and hypertension: a two-way street? *Hypertension*. 2005;45(3):349–51.
235. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, Larson MG, Weber M a, Kannel WB, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure. The Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308–15.
236. Duron E, Hanon O. Antihypertensive treatments, cognitive decline, and dementia. *J Alzheimers Dis*. 2010;20(3):903-14.
237. Tzourio C, Anderson C, Chapman N, Woodward M, Neal B, MacMahon S, et al. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebrovascular disease. *Arch Intern Med*. 2003;163:1069–75.
238. Starr JM, Whalley LJ, Deary IJ. The effects of antihypertensive treatment on cognitive function: results from the HOPE study. *J Am Geriatr Soc*. 1996;44(4):411–5.
239. Hatanaka R, Obara T, Watabe D, Ishikawa T, Kondo T, Ishikura K, et al. Association of arterial stiffness with silent cerebrovascular lesions: The Ohasama study. *Cerebrovasc Dis*. 2011;31(4):329–37.
240. Ohmine T, Miwa Y, Yao H, Yuzuriha T, Takashima Y, Uchino A, et al. Association between arterial stiffness and cerebral white matter lesions in community-dwelling elderly subjects. *Hypertens Res*. 2008;31(1):75–81.
241. Laurent S, Boutouyrie P. Recent advances in arterial stiffness and wave reflection in human hypertension. *Hypertension*. 2007;49(6):1202–6.
242. O'Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: Cause and logic of therapy. In: *Hypertension*. 2005;46(1):200-4

243. Hirata K, Yaginuma T, O'Rourke MF, Kawakami M. Age-related changes in carotid artery flow and pressure pulses: possible implications for cerebral microvascular disease. *Stroke*. 2006;37(10):2552–6.
244. Terborg C, Gora F, Weiller C, Röther J. Reduced vasomotor reactivity in cerebral microangiopathy: a study with near-infrared spectroscopy and transcranial Doppler sonography. *Stroke*. 2000;31(4):924–9.
245. Kidwell CS, el-Saden S, Livshits Z, Martin N a, Glenn TC, Saver JL. Transcranial Doppler pulsatility indices as a measure of diffuse small-vessel disease. *J Neuroimaging*. 2001;11(3):229–35.
246. Ruitenbergh A, Den Heijer T, Bakker SLM, Van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, et al. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: The Rotterdam Study. *Ann Neurol*. 2005;57(6):789–94.
247. Vernooij MW, Van Der Lugt A, Ikram MA, Wielopolski PA, Niessen WJ, Hofman A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: The Rotterdam Scan Study. *Neurology*. 2008;70(14):1208–14.
248. de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002;125:765–72.
249. Vermeer SE, Koudstaal PJ, Oudkerk M, Hofman A, Breteler MM. Prevalence and risk factors of silent brain infarcts in the population-based Rotterdam Scan Study. *Stroke*. 2002;33(1):21–5.
250. Altmann M, Thommessen B, Rønning OM, Benth JŠ, Reichenbach AS, Fure B. Middle Cerebral Artery Pulsatility Index is Associated with Cognitive Impairment in Lacunar Stroke. *J Neuroimaging*. 2016 Jul;26(4):431-5.
251. Tsivgoulis G, Katsanos AH, Papageorgiou SG, Dardiotis E, Voumvourakis K, Giannopoulos S. The role of neurosonology in the diagnosis of vascular dementia. *J Alzheimers Dis*. 2014;42 (3):S251-7.
252. Sabayan B, Westendorp RG, Grond J van der, Stott DJ, Sattar N, van Osch MJP, et al. Markers of endothelial dysfunction and cerebral blood flow in older adults. *Neurobiol Aging*. 2014;35(2):373–7.

253. Martin AJ, Friston KJ, Colebatch JG, Frackowiak RS. Decreases in regional cerebral blood flow with normal aging. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1991;11(4):684–9.
254. Wierenga CE, Clark LR, Dev SI, Shin DD, Jurick SM, Rissman RA, et al. Interaction of age and APOE genotype on cerebral blood flow at rest. *J Alzheimer's Dis.* 2013;34(4):921–35.
255. Nation DA, Wierenga CE, Clark LR, Dev SI, Stricker NH, Jak AJ, et al. Cortical and subcortical cerebrovascular resistance index in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2013;36(4):689–98.
256. Alsop DC, Dai W, Grossman M, Detre JA. Arterial spin labeling blood flow MRI: Its Role in the early characterization of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2010;20(3):871-80.
257. Buxton RB. Introduction to Functional Magnetic Resonance Imaging: Principles and Techniques. *Energy.* 2002;24(2):xi, 523 .
258. Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans - a review of measurement methods. *Physiol Meas.* 1998;19(3):305.
259. Gommer ED, Martens EGHJ, Aalten P, Shijaku E, Verhey FRJ, Mess WH, et al. Dynamic cerebral autoregulation in subjects with Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, and controls: evidence for increased peripheral vascular resistance with possible predictive value. *J Alzheimers Dis.* 2012;30(4):805–13.
260. Roher AE, Tyas SL, Maarouf CL, Dausgs ID, Kokjohn TA, Emmerling MR, et al. Intracranial atherosclerosis as a contributing factor to Alzheimer's disease dementia. *Alzheimer's Dement.* 2011;7(4):436–44.
261. Bakker SLM, De Leeuw FE, Den Heijer T, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MMB. Cerebral haemodynamics in the elderly: The Rotterdam study. *Neuroepidemiology.* 2004;23(4):178–84.