



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-Graduação em Ciência da Saúde

EROS DA MOTA DIAS

**HIPERTENSÃO ARTERIAL E DEFICIT
COGNITIVO**

São José do Rio Preto
2012

Eros da Mota Dias

Hipertensão Arterial e Deficit Cognitivo

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina de São
José do Rio Preto para obtenção
do título de Mestre no Curso de
Pós-Graduação em Ciências da
Saúde Eixo temático Medicina
Interna

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

**São José do Rio Preto
2012**

Dias, M, Eros

Hipertensão Arterial e Déficit Cognitivo / Eros da Mota Dias

São José do Rio Preto, 2012

69 p. 29,7 cm

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo

1.Hipertensão Arterial; 2.Déficit Cognitivo; 3.Espessura Íntima –
Média de Carótidas; 4. Pressão Sistólica Central.

EROS DA MOTA DIAS

Hipertensão Arterial e Deficit Cognitivo

**BANCA EXAMINADORA
DISSERTAÇÃO DE MESTRADO**

**Presidente e Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Yugar
Toledo**

1º Examinador: Prof. Dr. Olavo de Carvalho Freitas.

2º Examinador: Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin

Suplentes: Prof. Dr Heitor Moreno Junior

Profa. Dra Lúcia Helena Bonalume Tácito

São José do Rio Preto, 25 / 07/ 2012.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos.....	iii
Epígrafe.....	v
LISTA DE TABELAS.....	vi
LISTA DE FIGURAS.....	vii
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.....	ix
RESUMO.....	xiii
ABSTRACT.....	xv
1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1.Considerações Gerais.....	02
1.2. Hipertensão Arterial (HAS).....	02
1.2.1.Fatores de Risco para HAS.....	03
1.2.2.Epidemiologia da HAS.....	03
1.3. Déficit Cognitivo (DC).....	04
1.3.1. Fatores de risco para DC.....	06
1.3.2. Epidemiologia do DC.....	07
1.4. Hipertensão Arterial e Déficit Cognitivo.....	07
1.5. Espessura Íntima-Média de Carótidas.....	11
1.6. Tonometria de Aplanção Arterial e Pressão Arterial Central.....	13
2. OBJETIVOS.....	15

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	17
3.1. Comitê de Ética em Pesquisa.....	18
3.2. Seleção de voluntários.....	18
3.2.1. Grupos de voluntários.....	18
Grupo 1 – Controles.....	18
Grupo 2 – Hipertensos com déficit cognitivo.....	18
Grupo 3 – Hipertensos sem déficit cognitivo.....	18
3.2.2. Critérios de inclusão.....	19
3.2.3. Critérios de exclusão.....	19
3.3. Avaliação clínica.....	20
3.4. Exames laboratoriais complementares.....	20
3.4.1. Glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada.....	20
3.4.2. Perfil lipídico.....	21
3.4.3. Função renal.....	21
3.5. Protocolos de pesquisa.....	21
3.5.1. Déficit Cognitivo.....	21
3.5.1.1. Mini-Exame do Estado Mental.....	22
3.5.2. Pressão Arterial.....	23
3.5.3. Espessura íntima-média de Carótida Comum.....	25
3.5.4. Tonometria de Aplanção de artéria radial.....	29
3.5.5. Análise estatística.....	31

4. RESULTADOS.....	33
4.1. Dados demográficos e antropométricos.....	34
4.2. Características hemodinâmicas.....	35
4.3. Perfil bioquímico.....	36
4.4. Mini-Exame do Estado Mental.....	38
4.5. Avaliação da Espessura íntima média de carótidas.....	40
4.6. Pressão sistólica central e <i>Augmentation Index</i>	42
5. DISCUSSÃO.....	44
6. CONCLUSÕES.....	50
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	52
8. ANEXOS.....	72
8.1. Termo de Aprovação da Comissão de Ética em Pesquisa.....	73
8.2. Protocolo do Mini Exame do Estado Mental.....	74
8.3. Termo de Esclarecimento Livre e Pós Esclarecido.....	75

DEDICATÓRIA

A três mulheres:

Priscila da Mota Dias; Neverita da Mota Dias e

Edith Biancuzzi Martins Tavares

Priscila da Mota Dias;

Mulher de inúmeros paradoxos.

Alma de beleza maior que no sofrimento nunca viu motivo de desvios.

Nordestina, viúva e analfabeta apesar do nome; sempre teve o semblante altivo.

Analfabeta e mãe, educou os filhos, sete, transformando-os em cidadãos e profissionais em nível superior.

Na lógica de pessoa simples, nunca se motivou com o malfeito.

À sua mesa, a ÉTICA sempre ocupou lugar na cabeceira!

Neverita da Mota Dias;

Síntese da bondade e do desapego.

Ajudou a tantos, mesmo àqueles que lhe faltaram.

Jamais se amargurou à cata de reconhecimento.

Foi-nos retirada de forma trágica...

A quem serei eternamente grato.

Edith Biancuzzi Martins Tavares;

Ainda criança, conheceu os horrores da Europa nazista.

Imigrante no Brasil, foi feliz em terras das Gerais, ensinando que Paz e Trabalho são bênçãos que não têm preço.

Mulher nobre, amiga e confidente, estará sempre presente em minha vida.

AGRADECIMENTOS

A toda a equipe do Ambulatório de Hipertensão Arterial (HAS) da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, SP (FAMERP), especial aceno a LUIZ TADEU GIOLLO JR, sem cuja ajuda teríamos encontrado imensas dificuldades na consecução de nosso trabalho.

Ao Prof. Dr. José Fernando Vilela Martin, pesquisador, educador e chefe da Clínica de Hipertensão Arterial (HAS) da FAMERP que, além da sempre valiosa presença, disponibilizou-nos toda a estrutura de seu serviço para a realização de nosso trabalho.

Ao Prof. Dr. Domingo Marcolino Braile, Diretor do Departamento de Pós-Graduação da FAMERP, cirurgião presente por décadas na solução das necessidades de nossos pacientes e das nossas angústias de médico, pelo estímulo que nos motivou a buscar titulação acadêmica em fase avançada da vida profissional.

Ao Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo, que esteve sempre presente no dia-a-dia de nosso trabalho, tornando-o sempre mais ameno e estimulante. Afirmo, reconhecidamente, não ousar imaginar a conclusão de nossas metas sem a sua ajuda. Foi de tal valor a sua presença que, inicialmente, na condição de orientador, tornou-se, na sequência, especial amigo. Muito obrigado.

A estes e a todos que, em seu dia-a-dia, promovem a formação e a difusão do saber em nosso meio, ousou homenagear buscando, no romantismo da literatura oitocentista, os versos do poeta Castro Alves:

“ Oh bendito o que semeia

Livros...livros à mão cheia...

E manda o povo pensar!

O livro caindo n'alma

É germe que faz a palma,

É chuva que faz o mar”.

Ao irrequieto cultivo da curiosidade,
ao desejo do saber e
a vergonha de não ter o que dizer.

A tudo e a todos aqueles que, de
alguma forma e por quaisquer meios ou
motivos, tenham em mim sedimentados os
princípios supracitados.

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1:** Características demográficas e antropométricas de hipertensos 34 com déficit cognitivo (HA-DC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).
- Tabela 2:** Características hemodinâmicas de indivíduos hipertensos com 35 déficit cognitivo (HA-DC), hipertensos sem deficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).
- Tabela 3:** Valores médios e desvios padrão para perfil bioquímico de 37 indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).
- Tabela 4:** Valores médios, desvios-padrão e intervalo de confiança 95% 38 para escore do Mini Exame do Estado Mental de indivíduos.
- Tabela 5:** Valores médios, desvios-padrão e intervalo de confiança 95% 42 para pressão sistólica central e *Augmentation Index (AI 75)* com correção para frequência cardíaca média de 75 bpm de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1:** Interrelação e intersecção entre diferentes tipos de demências. 5
- Figura 2:** Imagens comparativas de encéfalo acometido por atrofia por demência de Alzheimer com encéfalo “normal”. 6
- Figura 3:** Ilustração das túnicas arteriais em cortes transversal e longitudinal. 12
- Figura 4:** Imagens de microscopia óptica de cortes transversais de artérias patológica e normal para evidenciar o complexo íntima-média. 12
- Figura 5:** Metodologia de aferição da Pressão Arterial, figura modificada de EERP / USP Setor de Informática – Maio / 99. 25
- Figura 6:** Equipamento Terason T 3000-CV – Ultrassonógrafo portátil digital utilizado no estudo da espessura íntima-média (EIMc). 26
- Figura 7:** Esquema representativo do método de avaliação EIMc da carótida comum com ultrassom de alta resolução e transdutor de 5,0 – 12,0 MHz. Adaptado de LONN (2001). 27
- Figura 8:** Imagem de ultrassom de carótida incidente com onda R do ECG 28
- Figura 9:** Imagem de ultrassom mostrando técnica de medida digital com a qual se estudam até 500 pontos por centímetro de extensão do espaço selecionado para análise. 29
- Figura 10:** Equipamento OMRON de tonometria de aplanção arterial e 30

transdutor ultrassônico radial.

- Figura 11:** Gráfico ilustrativo de resultados obtidos. 31
- Figura 12:** Escore de avaliação do Mini-Exame do Estado Mental nos 39 grupos NT, HA e HA-DC. Média \pm Desvio Padrão de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).
- Figura 13:** Gráfico de correlação linear entre escore de avaliação do Mini- 40 Exame do Estado Mental versus Idade de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC). Coeficiente de Pearson $r=0,40$ $P=0,0093$.
- Figura 14:** Resultados da avaliação a espessura íntima-média de carótidas 41 (EIMc) de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT), valores expressos em média \pm DP.
- Figura 15:** Resultados da avaliação da pressão sistólica central (PSC) de 43 indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT); valores expressos em média \pm DP. NS=Não significativo.

LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

<	Menor
>	Maior
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
μl	Microlitro
%	Porcentagem
AI	<i>Augmentation Index</i>
AVC	Acidente Vascular Cerebral
AVE	Acidente Vascular Encefálico
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
DC	Déficit Cognitivo
DAOP	Doença Aterosclerótica Obstrutiva Periférica
DP	Desvio Padrão
EIM	Espessura Íntima Média
EIMc	Espessura Íntima Média de carótidas
FC	Frequência Cardíaca

HA	Hipertenso sem Déficit Cognitivo
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HA-DC	Hipertenso com Déficit Cognitivo
HDLc	Fração de Colesterol da Lipoproteína de Alta Densidade
IAM	Infarto Agudo do Miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IMC	Índice de Massa Corpórea
IRC	Insuficiência Renal Crônica
Kg	Kilograma
L	Litro
LDLc	Fração de Colesterol da Lipoproteína de Baixa Densidade
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
MEEM	Mini Exame do Estado Mental
mL	Mililitro
mM	MiliMolar
N	Número

NS	Não Significante
NT	Normotenso
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	Probabilidade
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAM	Pressão Arterial Média
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PET	Tomografia por Emissão de Pósitrons
PP	Pressão de Pulso
PSA	Pressão Sistólica em Aorta Ascendente
PSC	Pressão Sistólica Central
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
TA	Tonometria de Aplanção
TC	Tomografia Computadorizada
TFGe	Taxa de Filtração Glomerular estimada
TG	Triglicérides

U	Unidade
US	Ultrassonografia
V DBHA	Quinta Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial
VI DBHA	Sexta Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial
VLDLc	Fração de Colesterol da Lipoproteína de Muito Baixa Densidade

RESUMO

Introdução- O papel da Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) no desenvolvimento de disfunção cognitiva é controverso. Reconhece-se sua relação com o aumento da resistência vascular cerebral e com lesões difusas e infartos lacunares múltiplos na substância branca. **Objetivos-** Avaliar a relação entre HAS e Déficit Cognitivo (DC), identificar fatores de risco associados a DC e identificar marcadores precoces de doença vascular e DC em hipertensos.

Casuística e métodos- Foram avaliados 198 indivíduos com idades entre 40 e 80 anos, dos quais 150 eram hipertensos subdivididos em dois grupos, Hipertensos com DC (HA-DC) e Hipertensos sem DC (HA) e 48 indivíduos normotensos (NT). Todos foram submetidos à avaliação clínica, exame físico completo e exames bioquímicos de sangue. O DC foi investigado mediante o Mini Exame do Estado Metal (MEEM) segundo os critérios cujo uso é recomendado no Brasil. A repercussão da HAS no leito arterial foi rastreada por meio da identificação e quantificação de alteração na Espessura Íntima Média (EIMc) das carótidas com Ultrassonografia Vascular Digital e análise da Pressão Arterial Central (PSC) e do *Augmentation Index* (AI) mediante Tonometria por Aplanção (TA) da artéria radial. **Resultados-** As concentrações plasmáticas do colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL) e triglicérides (TG) nos três grupos estudados não mostraram diferenças significantes. Os valores de creatinina sérica e a Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) encontram-se dentro da faixa de normalidade nos três grupos. Entretanto valores maiores foram observados nos grupos HA-DC e

HA, quando comparados ao grupo NT ($p < 0,05$). O grupo HA-DC confirmou redução significativa do escore do MEEM quando comparado aos grupos HA e NT ($p < 0,05$). Avaliação da EIMc mostrou diferença significativa entre os grupos HA e HA-DC ($p=0,0124$). Por outro lado, também observamos diferença significativa para EIMc entre hipertensos e controles ($p < 0,0001$). Os grupos HA-DC e HA evidenciaram aumento significativo da pressão sistólica central (PSC), quando comparados ao grupo NT ($p < 0,0001$). Os resultados do *Augmentation Index 75* (corrigido para FC), avaliados nos três grupos (HA, HA-DC e NT) não apresentaram diferença significativa. Os resultados do presente estudo mostraram: presença de alterações morfológicas caracterizadas por aumento da espessura íntima média das carótidas e alterações funcionais qualificadas como elevação da pressão sistólica central no grupo de hipertensos com DC. Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de DC apenas a idade foi associada com déficit do escore do MEEM. **Conclusões-** Hipertensos com DC apresentam alterações morfológicas vasculares caracterizadas por aumento da espessura íntima média das carótidas e comprometimento hemodinâmico funcional manifesto por elevação de pressão sistólica central.

Palavras-Chave: Hipertensão Arterial, Déficit Cognitivo, Espessura Íntima Média Carótidas, Pressão Sistólica Central.

ABSTRACT

Introduction- The role of hypertension in the loss of cognitive function is controversial. Relationships of hypertension with increases in cerebral vascular resistance, diffused lesions and multiple lacunars infarct of the white matter are well known. **Objectives-** To evaluate the relationship between hypertension and cognitive deficiency (CD), identify risk factors associated with the development of CD and determine the association between markers of early vascular disease and CD in hypertensive individuals. **Methods-** One hundred and ninety eight individuals aged between 40 and 80 years old were evaluated. Forty eight participants were normotensive (NT). The remaining 150 hypertensive patients were subdivided into two groups, those with CD (HCD) and those without CD (HNCD). All participants underwent clinical evaluations and complete physical examinations and biochemical blood tests were performed. CD was investigated using the Mini Mental State Examination (MMSE) following the guidelines for its use in Brazil. The impact of hypertension on the arterial bed was assessed by identifying and measuring changes in the intima-media thickness (IMT) by vascular ultrasonography of the carotid arteries and analyses of the central blood pressure and Augmentation Index by applanation tonometry of the radial artery. **Results-** There were no significant differences in the plasma concentrations of total cholesterol, high density lipoprotein cholesterol and triglycerides of the three groups. The serum creatinine and estimated glomerular filtration rate were within normal ranges for all three groups. However, significantly higher values were found for the HCD and HNCD Groups compared to the NT Group (p -value < 0.05). A significantly lower MMSE score was recorded for the HCD Group compared to the HA and NT Groups (p -

value < 0.05). The IMT was significantly different between the HNCD and HCD Groups (p-value = 0.0124). A significant difference in the IMT was also observed between hypertensive patients and the NT Group (p-value < 0.0001). The central systolic pressure was significantly higher in the HCD and HNCD Groups compared to NT Group (p-value < 0.0001). There were no significant differences in the Augmentation Index (corrected for heart rate) between the three groups (HNCD, HCD and NT). **Conclusions-** Hypertensive patients with CD have changes in the vascular morphology characterized by an increased carotid IMT and hemodynamic functional impairment manifested by elevated central systolic blood pressure.

Key words: Hypertension, cognitive impairment, intima-media thickness, carotid, central systolic pressure.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Considerações Gerais

O avanço econômico e científico da humanidade como um todo e dos países desenvolvidos em particular teve como produto final o aumento da expectativa de vida com queda da fecundidade e da mortalidade, levando com maior ou menor rapidez ao envelhecimento populacional com o respectivo aumento da população de adultos e idosos na pirâmide etária. ⁽¹⁾ Tal fenômeno social trouxe o aumento da prevalência das doenças degenerativas, particularmente das cardio-cerebro-vasculares, Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e suas complicações, gerando necessidade imprescindível de que se investiguem aspectos epidemiológicos, clínicos, terapêuticos e preventivos relacionados a tais doenças.

1.2 Hipertensão Arterial Sistêmica

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) segundo a Sexta Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (VI DBHA) é uma condição clínica multifatorial caracterizada por níveis elevados e sustentados de Pressão Arterial (PA). A linha demarcatória que define HAS considera valores de PA sistólica ≥ 140 mm Hg e / ou a PA diastólica (PAD) ≥ 90 mm Hg, obedecidos os critérios de mensuração também definidos naquela Diretriz ⁽⁷⁹⁾.

Além de doença é um dos principais fatores de risco para outras doenças cardiovasculares, tais como o acidente vascular cerebral (AVC), principalmente o hemorrágico, doença coronariana (infarto agudo do miocárdio - IAM), hipertrofia de ventrículo esquerdo (HVE), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), dissecção da aorta, insuficiência renal crônica (IRC) e

doença aterosclerótica obstrutiva vascular periférica (DAOP). Sobretudo, o IAM e o AVC apresentam taxas de morbidade e mortalidade elevadas na idade adulta e produtiva e principalmente em idosos ⁽²⁻⁵⁾.

1.2.1 Fatores de Risco para HAS

A HAS nas sociedades modernas está relacionada com fatores étnicos, tendo incidência e prevalência maiores nas populações Afrodescendentes, nas quais também se concentram as maiores prevalências dos casos de HAS malignas e / ou de difícil controle.

Grande número de pesquisas também relaciona a maior ocorrência de HAS ao aumento da obesidade e correlatamente à maior oferta de calorias e com a resistência insulínica. Há correlação ainda de HAS com o maior aporte dietético de Sódio (Na) em diversas sociedades; com o consumo excessivo de álcool e com o sedentarismo. ^(54, 79, 90).

1.2.2 Epidemiologia da HAS

A HAS (variável de exposição avaliada nesta investigação) é doença cardiovascular de alta prevalência na população adulta mundial, principalmente ocidental, apresentando um aumento dessa prevalência concordante com o envelhecimento⁽¹⁾, com ampla variação de sua incidência em diferentes regiões e diferentes grupos populacionais. Estima-se, para população com idade superior aos 60 anos, uma prevalência média em torno de 50%⁽⁶⁾, o que reforça a importância da investigação do problema nesse grupo populacional.

Estudos populacionais estimaram que no ano de 2000, 26,4% (IC 95%) da população adulta mundial com idade igual ou superior a 20 anos era de

hipertensos (26,6% para homens e 26,1% para mulheres), com estimativa de que naquele ano existissem 972 milhões de hipertensos. Projeta-se que para o ano de 2025 ocorra um aumento em torno de 60% no número total de hipertensos com expectativa da ocorrência de 1,56 bilhão de indivíduos hipertensos⁽⁹⁰⁾.

No Brasil não há dados populacionais globais e, em virtude da miscigenação racial da sociedade, ocorre ampla variação de incidência e prevalência, conforme o que foi observado nos estudos localizados disponíveis de cidades ou estados. O estudo realizado na cidade de Pelotas – RS estabeleceu para a população entre 20 anos e 69 anos prevalência de 19,8% de hipertensos^(7-8, 90).

1.3 Déficit Cognitivo

Entende-se por função cognitiva a interrelação harmônica do conjunto de dimensões intelectuais e psíquicas, como memória, atenção/concentração, linguagem, raciocínio/abstração, julgamento/crítica, orientação, cálculo, praxia, gnosia e funções executivas que definem o comportamento humano^(9, 12).

Disfunção cognitiva, expressa clinicamente os vários níveis do contínuo de um fenômeno que, desde formas mínimas à demência, leva a um “déficit persistente ou permanente em alguma ou várias dessas dimensões, de modo a interferir nas atividades sociais ou econômicas normais do indivíduo”⁽¹⁰⁾. O Manual Estatístico e Diagnóstico dos Distúrbios Mentais utiliza a expressão “síndrome cerebral orgânica” (*American Psychiatric Association, APA-1994*), para se referir aos estados de déficit cognitivo (DC) no contínuo de seus níveis e para diferenciar a existência de DC de outros distúrbios de função cognitiva; como a deficiência mental, episódios reversíveis de amnésia ou

outras alterações focais de elementos componentes da função cognitiva, como os distúrbios de linguagem⁽¹¹⁾.

O estudo do deficit cognitivo deve sempre levar em consideração a possibilidade da intercorrença de multiplas causas em sua origem, um exemplo de impacto é representado na **Figura 1**, que expressa a interrelação de varias origens em alguns casos demenciais.

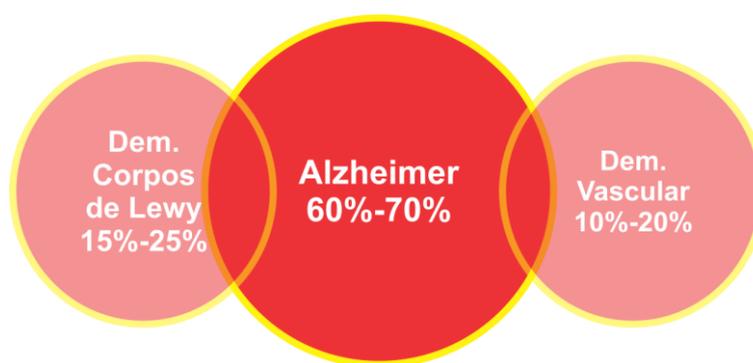


Figura 1- Interrelação e intersecção entre diferentes tipos de demencias.

Característica marcante do envolvimento encefalico no Déficit Cognitivo, a presença de hipotrofia da Substância Branca, tem na **Figura 2** um exemplo extremo, comparando cortes de encefalos de portador de Demencia de Alzheimer com o “encefalo normal”.

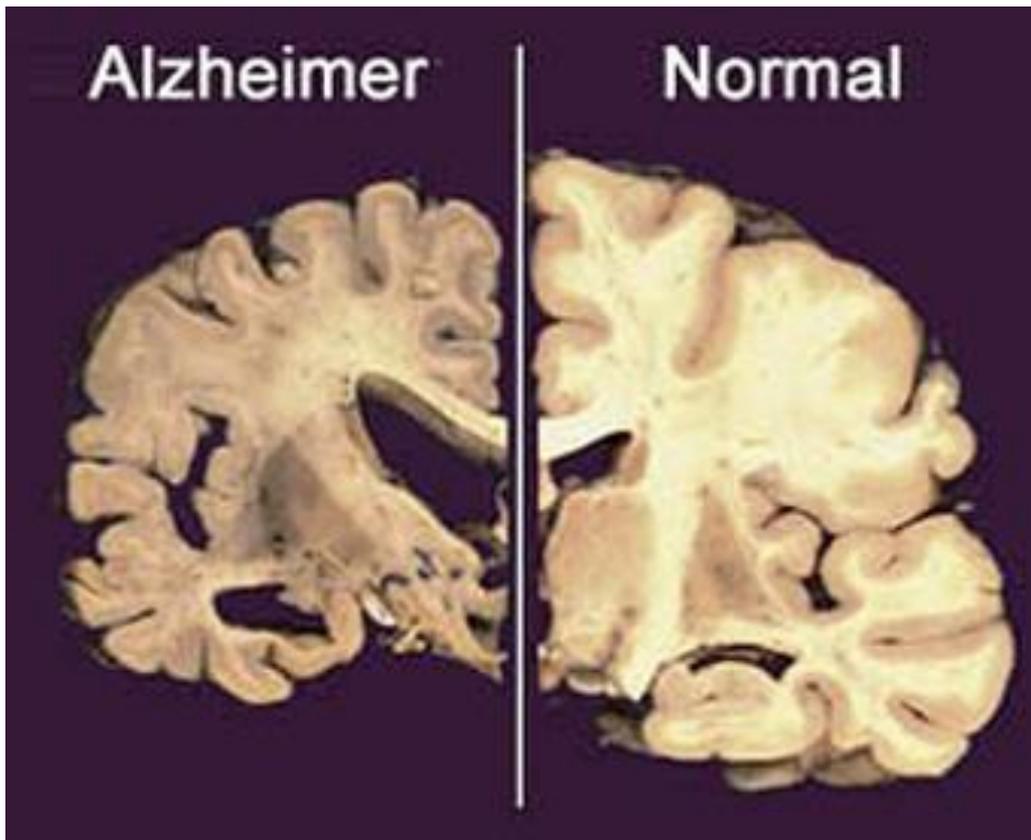


Figura 2- Imagens comparative de encéfalo acometido por atrofia por Demencia de Alzheimer com “encefalo normal”.

1.3.1 Fatores de Risco para Déficit Cognitivo

Muitos fatores têm sido associados à perda de função cognitiva em idosos, o nível educacional é considerado um de seus determinantes mais importantes, conforme muitos estudos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ (*Canadian Study of Health and Aging*, 1999)⁽¹¹⁾. Os indivíduos com menor escolaridade, de acordo com esses autores, estão mais propensos a apresentarem disfunção cognitiva. A idade também tem sido associada, relacionando-se de forma direta, porém não absoluta, ao DC⁽¹⁷⁻²²⁾. Em razão disso, as medidas de função cognitiva, realizadas por meio de testes psicométricos, levam em consideração a idade

e/ou a escolaridade do indivíduo para firmar o diagnóstico ou mesmo a suspeita diagnóstica⁽²³⁻²⁹⁾.

Outros fatores também são destacados nos estudos: sexo feminino⁽²¹⁾, tabagismo^(29-30, 62), presença de aterosclerose^(28,31-32), diabetes melito^(31, 33), história familiar de demência⁽³⁴⁾ e baixa renda^(16, 35). Dessa maneira, provavelmente, o DC é determinado por uma associação complexa de fatores que inclui condições individuais e sociais.

1.3.2 Epidemiologia do Déficit Cognitivo

O DC (variável resposta ou desfecho considerado nesta investigação) é um problema de saúde de grande importância para a população idosa, sendo o grupo etário acima de 60 anos o mais afetado^(14, 36-37). A prevalência de DC aumenta com a idade à semelhança do que ocorre com a HAS^(13, 16, 18). Em indivíduos acima 65 anos estima-se prevalência de até 6% de casos de demência e entre 10-15% de DC de intensidades leve a moderada; a prevalência em geral duplica a cada 5 anos depois da idade de 65 anos⁽³⁶⁾. Apenas a demência de Alzheimer, isoladamente, tem projeção de quadruplicar nos próximos 40 anos, afetando 1 em cada 85 habitantes da Terra, atingindo a prevalência de 100 milhões de pessoas no ano 2050⁽⁹⁾.

1.4 Hipertensão Arterial e Déficit Cognitivo

O papel da HAS na determinação do DC não está bem definido. Reconhece-se sua relação com o aumento da resistência vascular cerebral e com lesões difusas e infartos lacunares múltiplos na substância branca –

especialmente na região subcortical – detectáveis histopatologicamente e visíveis à Ressonância Nuclear Magnética (RNM). Tais infartos têm sido relacionados à demência em idosos^(34, 36-40). No atual estágio científico e tecnológico, exames diagnósticos mais acurados, como Tomografias por Emissão de Pósitrons (PET), possibilitam melhor estudo das alterações da estrutura cerebral humana, relacionadas à HAS, além de experimentos com animais que permitem a visualização histopatológica de lesões assemelhadas⁽⁴¹⁾.

Atualmente já existe volume significativo de pesquisas que comprovam a base fisiopatológica descrita⁽⁴²⁻⁴⁸⁾. Por exemplo, o Estudo de Rotterdam, Holanda, identifica associação entre vários fatores de risco cardiovasculares, entre eles a HAS⁽⁴³⁾, lesões de substância branca cerebral e pior desempenho em testes neuro-psicométricos^(15, 24, 49-51).

Também Ikeda, T., *et al.*⁽⁵²⁾, em sua análise de 76 hipertensos não tratados, 173 hipertensos tratados e 69 normotensos, apontaram que os hipertensos não tratados tiveram prevalências maiores de lacunas cerebrais assintomáticas à Tomografia Computadorizada (TC), comparados aos normotensos. Nesse estudo, a gravidade e a duração da hipertensão tiveram correlação direta com as complicações vasculares cerebrais.

Estudos com grandes amostras apresentaram achados comparáveis. Liao *et al.*⁽⁵³⁾, por exemplo, estudaram 1920 indivíduos usando ressonância nuclear magnética (RNM). A HAS, o hábito de fumar e a idade estiveram associados à maior prevalência de lesões de substância branca cerebral, embora os autores não tenham investigado a associação entre essas lesões e o déficit cognitivo (DC).

Estudos clínicos e epidemiológicos também apresentaram resultados positivos na análise dessa associação. Kuusisto *et al.*⁽⁵⁴⁾ analisaram 744 idosos não diabéticos, demonstrando que os hipertensos apresentaram piores escores nos testes psicométricos. Nesse estudo, a hiperinsulinemia foi uma variável de interação, potencializando o efeito da HAS sobre a função cognitiva.

Starr *et al.*⁽⁵⁵⁾, em um estudo transversal de 598 idosos, identificaram médias do escore do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) menores para os indivíduos com pressão arterial sistólica (PAS) alta, em comparação com os grupos de PAS normal ou baixa.

Prince *et al.*⁽⁵⁶⁾ realizaram um estudo caso-controle em um ensaio clínico planejado para a investigação do tratamento da HAS em idosos. Uma subamostra de 50 casos de demência e 223 controles foi selecionada, em que a HAS sistólica isolada (sem aumento da PAD) foi apontada como fator de risco para a demência.

Launer *et al.*⁽⁵⁷⁾ identificaram aumento de 8% do risco de ocorrência de déficit cognitivo para cada acréscimo de 10 mmHg da PAS, entre 3735 norte-americanos de origem japonesa.

Freidl *et al.*⁽²⁶⁾, estudando uma amostra de 1927 idosos saudáveis nos Estados Unidos, encontraram entre as 16 variáveis sociodemográficas ambientais e comportamentais investigadas, apenas a idade e a presença de HAS associadas ao pior desempenho cognitivo.

Kilander *et al.*⁽⁵⁸⁾ realizaram um estudo de seguimento de 999 homens idosos por 20 anos, concluindo que quanto maior a pressão arterial diastólica (PAD), medida no início do estudo, maior o risco de alteração de função cognitiva, ao longo do tempo.

Alguns estudos, no entanto, não comprovaram o papel da HAS na determinação de DC em idosos, apesar de terem identificado associação entre outros fatores de risco e o comprometimento da função cognitiva.

Desmond *et al.*⁽⁵⁹⁾ estudaram 249 voluntários sem antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC), para testar a associação entre fatores de risco cardiovasculares e DC. A HAS não esteve associada ao DC, enquanto o diabetes melito e a hipercolesterolemia apresentaram-se fortemente associados.

Comparando 589 indivíduos hispânicos e anglo-saxões nos Estados Unidos, Haan e Weldon⁽⁶⁰⁾ encontraram apenas a escolaridade e o diabetes melito associados ao maior grau de DC; e a HAS, que também foi avaliada, não apresentou associação com DC.

No estudo de Madden e Blumenthal⁽⁶¹⁾, com 99 adultos e idosos, a HAS foi relacionada ao pior desempenho no teste psicométrico de habilidade manual apenas abaixo dos 60 anos, o que foi considerado pelos autores como um possível efeito de interação entre HAS e idade.

Assim, apesar da base fisiopatológica já bem estabelecida, nem sempre existe correlação entre a alteração estrutural relacionada à HAS e o déficit cognitivo. O efeito do tratamento anti-hipertensivo sobre a função cognitiva em idosos também é controverso. Alguns estudos sugerem que o tratamento melhora a função cognitiva, enquanto outros encontraram ausência de efeito e, até mesmo, o efeito oposto.

De maneira geral, os autores têm dificuldade em distinguir qual é a influência da HAS e de seu tratamento sobre a função cognitiva. Isso ocorre porque, por múltiplas razões em geral não se obtém um controle adequado da PA com os tratamentos utilizados, quer em função da não adesão ao

tratamento quer pela eventual escolha inadequada do anti-hipertensivo⁽⁶²⁾. A HAS deve ser tratada com associações de medicamentos quando não se obtém o efeito desejado de queda da PA com uma única medicação. (*The Seventh Report of the Joint National Comitee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*)⁽⁶³⁻⁶⁴⁾.

A observação clínica gerou o entendimento não consensual de que a HAS, nas suas múltiplas formas de expressão e consequências de suas complicações nos órgãos-alvo (entre as quais o enrijecimento da parede vascular e formação de placas ateroscleróticas originando micro e macro infartos na substância branca), emerge como importante agente do DC^(42, 44, 51, 59, 65).

1.5 Espessura Íntima-Média de Carótidas

A avaliação da espessura íntima-média (EIM) das paredes anterior e posterior da carótida, utilizando ultrassonografia (US) de alta resolução (um método seguro, preciso, reprodutível de baixo custo e amplamente disponível), vem sendo utilizada na detecção precoce de remodelamento vascular e como marcador precoce de aterosclerose. Desde os primeiros trabalhos descritos por Pignoli *et al.*, em 1986⁽⁶⁶⁾, vários estudos populacionais e casos-controle têm demonstrado excelente segurança, fidedignidade, acurácia e replicabilidade⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾. Na prática clínica a avaliação da EIM das carótidas não é realizada de rotina; porém sua aplicabilidade, em estudos de prevenção primária e estratificação de risco cardiovascular, encontra-se plenamente estabelecida.

A EIM é definida como a distância entre a interface lúmen – íntima e a interface média – adventícia da artéria (fig 3 e 4).

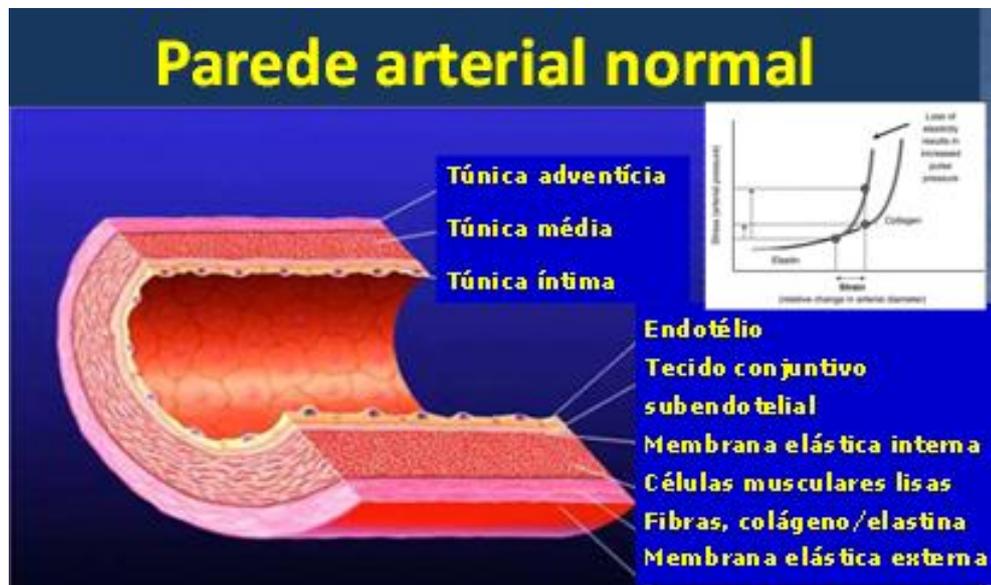


Figura 3- Ilustração das túnicas arteriais em cortes transversal e longitudinal.

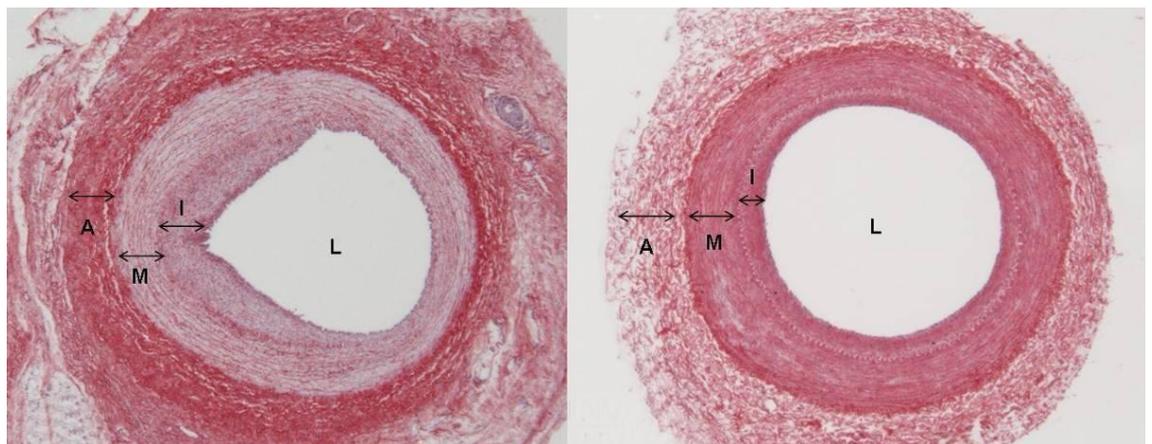


Figura 4- Imagens de microscopia óptica de cortes transversais de artérias patológica e normal para evidenciar o complexo íntima-média.

A mensuração da EIM é realizada, utilizando US de alta resolução com transdutor linear multifrequencial de 5 a 12 MHz e protocolo de aquisição de imagens, no segmento distal das carótidas comuns. Está padronizada a mensuração no mínimo de 100 pontos ou de uma extensão mínima de 1,0 cm da artéria em sentido longitudinal, excluindo o bulbo carotídeo.^(69, 70, 72). O método de escolha para a medida das estruturas nas imagens obtidas é o automatizado, utilizando-se programa de análise que por meio das diferenças nas densidades de cinza entre as estruturas (escala de cinza) e um algoritmo específico de reconhecimento tissular, fornece uma mensuração automática sem dependência do leitor.

1.6 Tonometria de Aplanação Arterial e Pressão Arterial Central

A compreensão da fisiologia da tonometria de aplanção arterial (TA) exige o reconhecimento do perfil da onda de pressão de pulso arterial. O contorno da onda de pressão, em qualquer artéria, é a soma vetorial da transmissão do impulso anterógrado (pressão intracardíaca) com a onda de reflexão retrógrada gerada pelo sistema vascular periférico na interface entre as grandes artérias e os vasos de resistência (arteríolas e metarteríolas)⁽⁷³⁻⁷⁴⁾. A onda retrógrada tem alta velocidade e é refletida para as artérias centrais durante o mesmo ciclo cardíaco.

Dessa maneira, a pressão registrada em qualquer lugar do sistema arterial, é a resultante da onda anterógrada que varia em função da amplitude e duração da ejeção ventricular e da onda retrógrada, que está sob influência da amplitude e da velocidade da onda refletida na periferia. Esses parâmetros influenciam e são influenciados pela pressão arterial central, que aumenta com

a idade e a frequência cardíaca, e pela altura (distância percorrida pela onda) do indivíduo⁽⁷⁵⁻⁷⁶⁾.

A pressão arterial central pode ser estimada medindo-se o pico e o vale da onda de pressão arterial obtida pela TA. A elevação da pressão arterial central pode ser considerada como a quantidade de pressão adicionada ao pico de pressão sistólica com base na onda refletida. Essa pressão é referida como aumento da pressão (AP). A relação AP para Pressão de Pulso central (PP = pressão sistólica – pressão diastólica) é referida como o *Augmentation Index* (AI) e é expresso em percentual de acréscimo. Essa medida representa o percentual de pressão de pulso que é devido à adição da pressão da onda retrógrada ao pico da pressão sistólica central. Para facilidade de comparação e padronização, o AI é frequentemente relatado normalizado para FC de 75 batimentos / min (AI75)⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾.

Tendo em vista o quadro apresentado e a escassez de estudos sobre o tema, faz necessário o aprofundamento do conhecimento sobre a associação entre HAS e DC. A compreensão dos mecanismos relacionados com essas condições constituíram um estímulo para o desenvolvimento deste projeto.

2. OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo foram:

- 1- Avaliar a relação entre HAS e Déficit Cognitivo (DC).
- 2- Identificar fatores de risco associados ao desenvolvimento de DC: idade, gênero, IMC, dislipidemia, diabetes melito e doença renal crônica.
- 3- Determinar a associação entre marcadores precoces de doença vascular – espessura íntima-média de carótidas, elasticidade e rigidez vascular, assim como pressão arterial central e DC em indivíduos hipertensos.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Comitê de ética em pesquisa

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto - FAMERP (Parecer CEP:3420/2007/2011).

3.2. Seleção de voluntários

Foram avaliados 322 indivíduos, dos quais 124 foram excluídos, de acordo com os critérios de exclusão e eventuais falhas na conclusão de algum dos métodos de avaliação programados.

Foram incluídos em estudo transversal, sequencial e não randomizado 198 indivíduos de ambos os sexos e com idades entre 40 e 80 anos, dos quais 150 eram hipertensos moderados controlados e em tratamento farmacológico. Os demais 48 constituíram o grupo-controle. O tamanho da amostra populacional foi estimado com base em um poder de teste de 80% e alfa de 5%.

3.2.1. Grupos de voluntários:

- Grupo 1 - Controles: 48 indivíduos saudáveis, normotensos, na mesma faixa etária e mesma distribuição em relação ao gênero (NT).

- Grupo 2 - 42 indivíduos hipertensos nos quais se identificou presença de déficit cognitivo (HA-DC).

- Grupo 3 - 108 indivíduos hipertensos sem déficit cognitivo (HA).

3.2.2 Critérios de inclusão

Os participantes dos grupos de hipertensos deste estudo foram selecionados no Ambulatório de HAS – FAMERP, segundo os critérios utilizados na Sexta (VI DBHA, 2010) Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial (HAS)⁽⁷⁹⁾.

Os critérios para inclusão de pacientes no estudo foram:

- Estar em seguimento médico regular no Ambulatório de HAS-FAMERP há pelo menos seis meses;
- Concordar em participar do estudo;
- Assinar o Termo de Consentimento Livre e Pós Esclarecido (TELPE);

Todos os participantes deste estudo preencheram um questionário padrão para avaliação de fatores de risco e foram extensivamente informados a respeito da natureza do estudo. Assinaram, na sequência TELPE (Anexo 2).

3.2.3 Critérios de exclusão

- HAS secundária;
- Acidente vascular encefálico (AVE);
- Diagnóstico prévio de demências de causas bem definidas e não relacionadas com a HAS (ex Alzheimer, Corpos de Levi, Fronto-Temporal);
- Uso de medicamentos anticolinesterásicos;
- Infecção aguda ou recente, com o objetivo de excluir casos de estado confusional agudo;

- História familiar de doença de Alzheimer (pais e irmãos);
- Doença psiquiátrica;
- História de adição de drogas ilícitas.

3.3 Avaliação clínica

Todos os voluntários foram submetidos à avaliação clínica, exame físico completo e investigação de antecedentes familiares para doença cardiovascular. Esses indivíduos foram inicialmente cadastrados utilizando-se um questionário no qual constavam idade, gênero, peso, altura, além de um eletrocardiograma (ECG) e dos resultados de exames bioquímicos de sangue. Os participantes não receberam qualquer medicação além daquelas de uso regular e não ingeriram bebidas alcoólicas nas 24 horas anteriores à data em que foram estudados.

3.4 Exames laboratoriais complementares

3.4.1 Glicemia em jejum e hemoglobina glicosilada

O diagnóstico de Diabetes Mellito foi feito conforme os critérios atuais, quais sejam:

- Duas dosagens de glicemias de jejum iguais ou superiores ao nível de corte de 126 mg/dl;
- Teste de tolerância à sobrecarga de dextrosol maior ou igual a 200 mg/dl;
- Tratamento em curso para Diabetes Mellito;
- Conhecimento previamente estabelecido da moléstia ⁽⁸⁰⁻⁸¹⁾.

Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagens dos níveis séricos de glicemia e porcentagem de hemoglobina glicosilada A1c.

3.4.2 Perfil lipídico

Foram coletadas amostras de sangue venoso de indivíduos em jejum para dosagens dos níveis séricos de colesterol total, colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL) e triglicérides (TG). O sangue coletado, cerca de 20 ml por indivíduo, foi distribuído em dois tubos de ensaio sem anticoagulante e centrifugado por 10 minutos a 3.000 rpm, para separação do soro. Uma parte do soro foi destinada à dosagem dos níveis de colesterol, HDL, LDL e TG. O soro restante foi mantido separado e congelado em tubos de Ependorff, para posterior contraprova.

3.4.3 Função renal

A avaliação da função renal foi realizada por meio de dosagem sanguínea de creatinina a partir da amostra coletada previamente e cálculo da Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe) pela fórmula do MDRD.

3.5 Protocolos de pesquisa

3.5.1 Déficit cognitivo.

Para detecção e rastreamento de DC, utilizou-se o teste do Mini-Exame do Estado Mental (MEEM) dentro dos critérios que seu uso é recomendado no Brasil (Anexo 2)⁽⁸²⁾. O MEEM é instrumento amplamente difundido nos estudos clínicos e epidemiológicos populacionais de DC em virtude de sua fácil

aplicação como elemento de rastreamento, incluindo o CERAD (*Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Diseases*) e CAMDEX (*Cambridge Mental Disorders of the Elderly Examination*)^(24-27, 82).

3.5.1.1 Miniexame do Estado Mental

O MEEM é teste cujo projeto utiliza dois tipos específicos de respostas, verbais e não verbais, para identificar casos de ocorrência de déficit cognitivo (DC). Não é instrumento para diagnosticar tipos específicos de doenças demenciais (por exemplo, Alzheimer) e sim para identificar a presença de DC. As respostas são estudadas com:

- Subtestes Verbais: Medem a orientação tempo-espacial, memória imediata, atenção e cálculo, linguagem e evocação, por meio de questionamentos / procedimentos simples tais como: Que horas são? Onde estamos? Repetição de três palavras de fácil memorização. Subtrações fáceis entre pequenos valores numéricos ou contagem / quantificação de poucos objetos. Conversações de fáceis entendimentos etc. Tais questionamentos / procedimentos foram adequados aos diferentes níveis educacionais da amostragem.

- Subtestes Não Verbais: avaliam a coordenação perceptivo-motora e entendimento de instruções, por meio de comandos simples, para realização de ações também simples como pegar algum pequeno objeto de um local e colocá-lo em outro.

Trata-se de quantificação de respostas por critérios simples, de uso fácil e compatível com a aplicação e administração em cerca de 5 a 10 minutos por profissionais devidamente capacitados. O teste é dependente de grau de

escolaridade do examinado e consta de escore de 30 pontos onde originalmente se utilizava escore de 24 pontos e, quanto menor o escore maior o Déficit Cognitivo⁽⁸²⁾

Em virtude do entendimento atual da dependência do grau de escolaridade nos resultados, foram adotados escores distintos para diferentes níveis de escolaridade.

-E1 – Analfabetos.

-E2 – Primário (4 anos de escolaridade).

-E3 – Fundamental (8 anos de escolaridade).

-E4 – Médio (11 anos de escolaridade).

-E5 – Superior (variável).

Após análise inicial com estratificação pelo nível de escolaridade, o prosseguimento da análise foi feito com algumas variações em relação à versão original do teste, da seguinte forma:

- **Orientação Temporal:** a grandeza semestre foi substituída por hora aproximada.

- **Orientação Espacial:** os subitens nome do hospital e andar foram substituídos por local geral e local específico.

- **Memória Imediata:** ao invés de avaliada por três palavras previamente determinadas, ela o foi por palavras não previamente relacionadas, desde que de fácil aprendizado, a critério dos avaliadores (Anexo 1).

3.5.2 Pressão arterial

A base necessária para avaliação da hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a acurácia da mensuração da pressão arterial (PA). A quantificação

pressórica foi feita pela média de três medidas das pressões arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), tomadas por técnica indireta com equipamento OMRON, utilizando manguitos com dimensões adequadas ao perímetro do braço, na proporção 1:2 para largura / comprimento.

As tomadas pressóricas foram feitas com o indivíduo em ambiente calmo, as mensurações foram precedidas de um período de relaxamento de 5 a 15 minutos e no mínimo de 60 minutos após ingestão de café ou de 30 minutos após consumo de cigarro, uma vez que os principais componentes químicos de ambos – cafeína e nicotina – elevam a pressão arterial.

O voluntário permaneceu sentado confortavelmente, com o braço apoiado num suporte, mantendo-o à altura do ápex cardíaco (**Figura 5**), ou deitado em decúbito dorsal horizontal, sendo necessárias no mínimo três medidas em cada braço, com intervalos regulares para maior precisão do método. Foi adotado como PA o valor pressórico médio (média das pressões), obtido no membro superior com maiores valores. A avaliação e análise dos dados de pressão arterial foram realizadas segundo os princípios estabelecidos na V DBHA, sendo evolutivamente adequadas à VI DBHA⁽⁷⁹⁾, cujas diferenças são pouco significativas e, no que se referem a conceitos e valores pressóricos mantêm-se semelhantes.

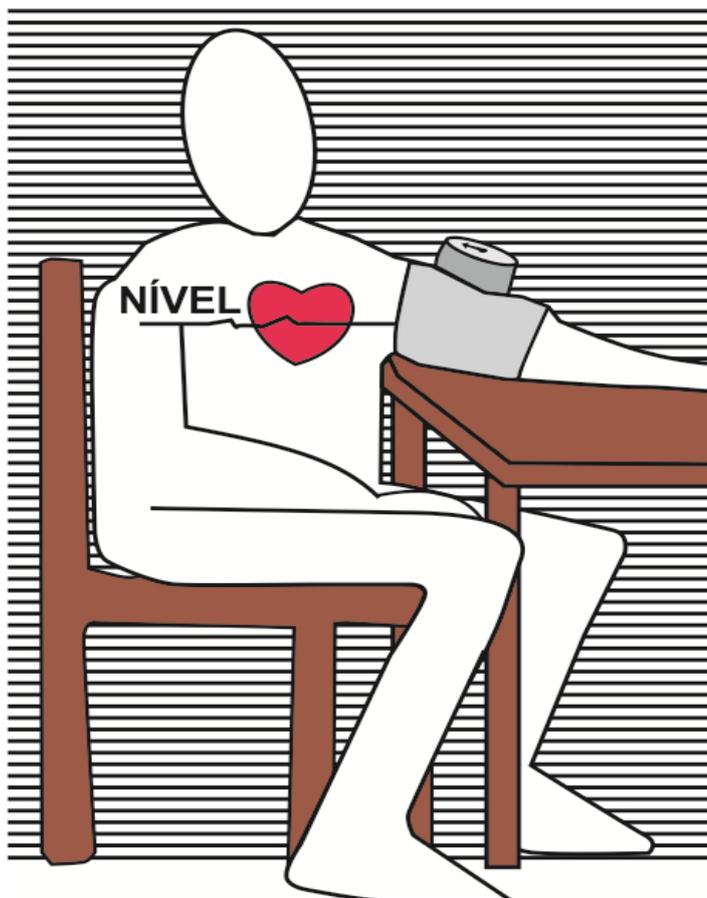


Figura 5- Técnica de aferição da Pressão Arterial. Figura modificada de EERP/USP Setor de Informática - Maio/99.

3.5.3 Espessura íntima-média de carótidas

Foi realizada a avaliação da espessura íntima-média (EIMc) das paredes anterior e posterior da carótida comum bilateralmente, utilizando equipamento de ultrassom digital de alta resolução de fabricação norte-americana, marca Teratech, modelo Terason T 3000-CV (**figura 6**), com registro ANVISA, cuja portabilidade permitiu a execução do exame no mesmo ambiente ambulatorial onde os demais exames do projeto foram realizados, na mesma data e em horários próximos.



Figura 6- Equipamento Terason T 3000 CV - Ultrassonógrafo portátil digital utilizado no estudo de EIMc.

Este método encontra-se estabelecido e padronizado de acordo com o relatório do “34^o Bethesda Conference Task Force # 3 Noninvasive Atherosclerosis Measurement”⁽⁸³⁾.

A análise ultrassonográfica foi realizada por médico experiente em estudos vasculares, desconhecedor dos dados clínicos do paciente. O exame foi realizado segundo protocolo previamente estabelecido (Yugar-Toledo *et al.*)⁽⁷¹⁾, padronizado para ambas as artérias carótidas. Consistiu na aquisição de imagens no segmento distal da carótida comum para mensuração, no mínimo de 100 pontos ou de uma extensão mínima de 1,0 cm da artéria em sentido longitudinal (**figura 7**), excluindo o bulbo carotídeo^(69, 72, 84).

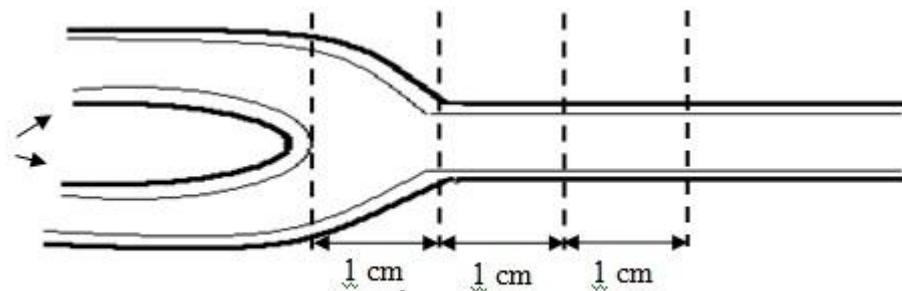


Figura 7- Esquema representativo do método de avaliação da espessura íntima-média (EIMc) da carótida comum com ultrassom de alta resolução e transdutor de 5-12 MHz. Adaptado de LONN (2001).

Utilizando transdutor linear de 5-12 MHz e ultrassom de alta resolução, os indivíduos foram examinados sempre no período matutino, das 07:00 h às 11:00 h, na posição supina e com a cabeça lateralizada em torno de 45° sobre um apoio.

Os dados da EIMc foram analisados *off-line* por dois observadores independentes, utilizando programa computadorizado de análise de EIM (M'ATh – Metris-France), que permite mensuração automatizada da EIM, a partir das imagens previamente obtidas durante quatro ciclos cardíacos incidentes com a onda R do ECG (**figura 8**).

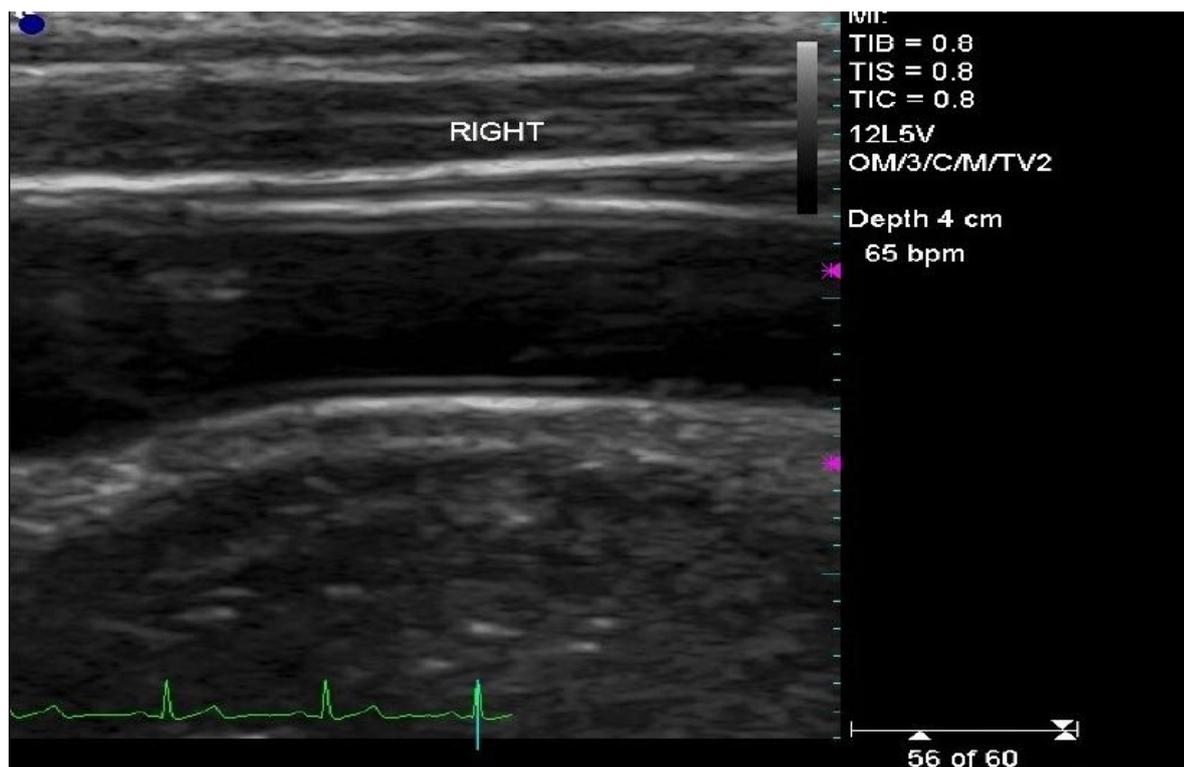


Figura 8- Imagem de ultrassom de carótida incidente com onda R do ECG.

A análise é baseada na densidade da escala de cinza da imagem ultrassonográfica da carótida por meio de um algoritmo específico de reconhecimento tissular, que permite uma mensuração automática sem dependência do leitor, estudando até 500 pontos da área selecionada (**figura 9**). A variabilidade entre as medidas da EIM deveria ser menor que 2%, o que realmente ocorreu.

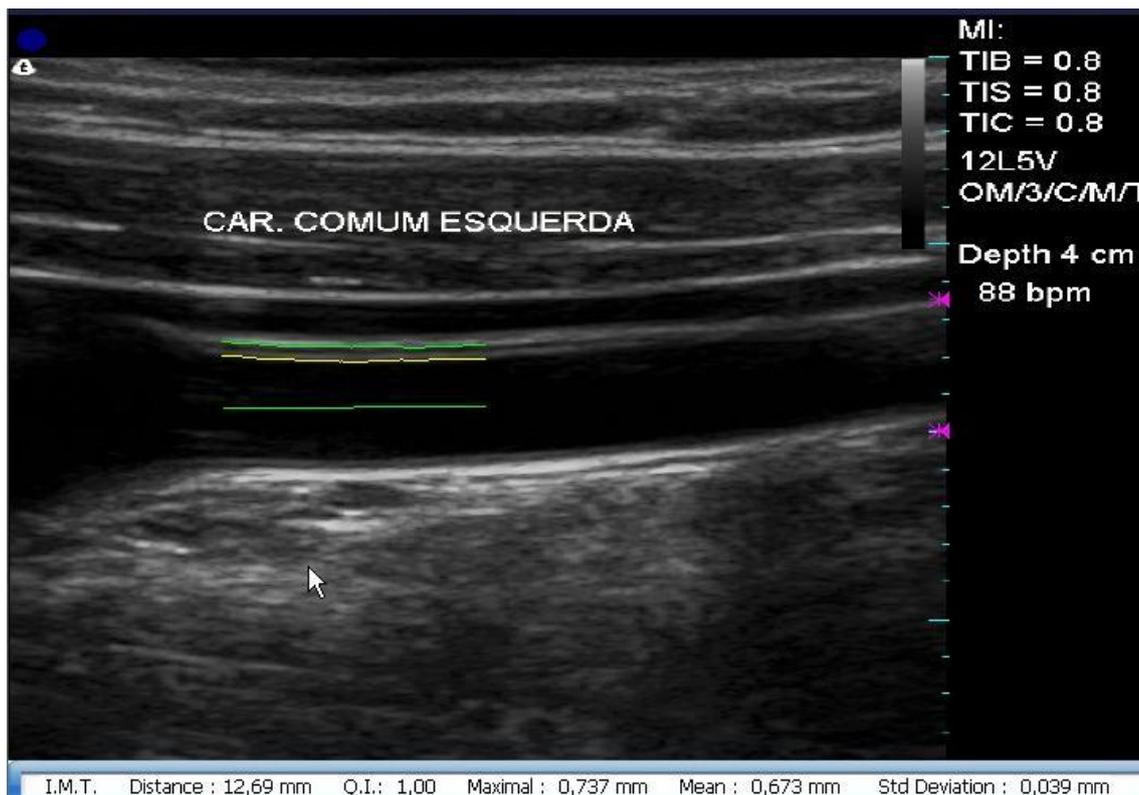


Figura 9- Imagem de ultrassom, mostrando técnica de medida digital com a qual se estudam até 500 pontos do espaço selecionado para análise.

3.5.4 Tonometria de Aplanção de artéria radial

A rigidez arterial é um dos principais determinantes para o aumento da pressão de pulso e pressão sistólica central (PSC), variável essa considerada preditora de risco cardiovascular. A Tonometria de Aplanção (TA) da artéria radial é método que oferece informações sobre a condição funcional do vaso arterial pela análise do índice de incremento, *Augmentatin Index* (AI), o qual detecta e calcula a razão entre a onda refletida e a onda de ejeção. Partindo da seguinte premissa: quanto mais rígida a parede arterial maior será a velocidade com que essas ondas percorrerão esses vasos. Assim, distúrbios endoteliais com redução funcional podem ser detectados precocemente pelo sistema de TA (85-88).

O exame para avaliação da TA foi feito com o voluntário em ambiente calmo, repousando há pelo menos 5 minutos, sentado com pernas descruzadas, com bexiga esvaziada e afastado de elementos estressantes agudos, do uso de etílicos e sem tabagismo de qualquer espécie há no mínimo 30 minutos e sem ingestão de café nos últimos 60 minutos. A **Figura 10** mostra o equipamento OMRON de tonometria por aplanção utilizado, que possui transdutor ultrassônico radial e manguitos com dimensões adequadas à circunferência do braço na proporção correta. A **Figura 11** apresenta um gráfico ilustrativo de resultados obtidos.



Figura 10- Equipamento OMRON de tonometria por aplanção arterial e transdutor ultrassônico radial.

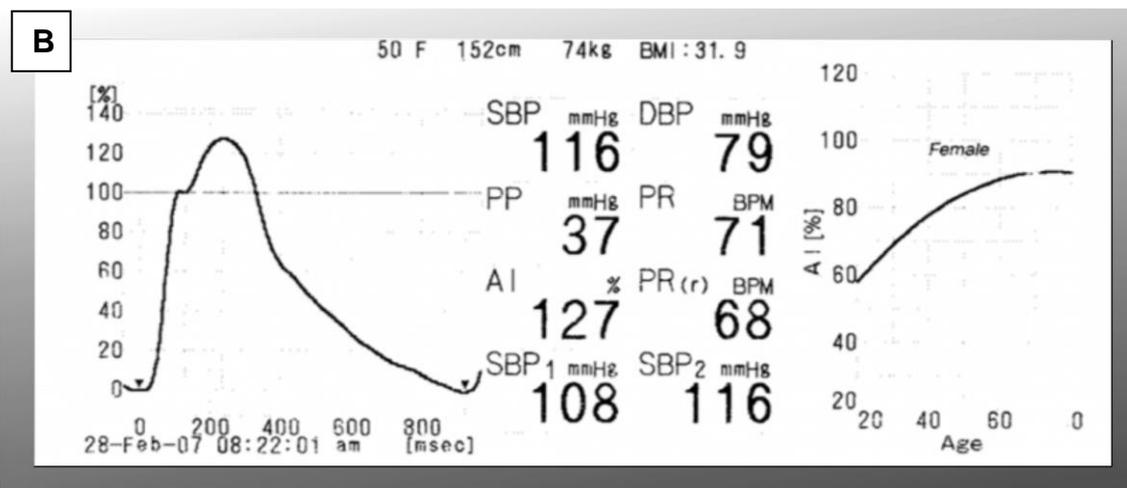


Figura 11- Gráfico ilustrativo de resultados obtidos.

3.5.5 Análise Estatística

Foi realizada estatística descritiva das características clínicas e avaliação bioquímica dos níveis de glicemia, colesterol total, colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL), colesterol de lipoproteína de alta densidade (HDL), triglicérides (TG), creatinina, potássio plasmático, sódio urinário de 24 horas e Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe), os valores calculados expressos como média, desvio padrão da média e intervalo de confiança 95%.

O teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov foi aplicado aos três grupos. O Teste T não pareado foi aplicado ao grupo de indivíduos com HAS para análise das variáveis paramétricas. Regressão multivariada e correlação de Pearson foram realizadas para avaliação da associação de DC com fatores de risco cardiovascular.

A análise comparativa da EIMc, PSC e AI nos três grupos foi realizada por análise de variância (ANOVA), para medidas independentes. Para medidas repetidas, o teste de comparação entre os grupos com correção de Welch foi utilizado. O programa GraphPad InStat, versão 5.0, (La Jolla – USA) foi utilizado.

Foi admitido erro α de 5% para nível de significância.

4. RESULTADOS

4.1 Dados demográficos e antropométricos

Com relação à idade, observou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos HA-DC, HA e NT ($p < 0,0001$); também houve diferença estatisticamente significativa para o IMC⁽⁸⁹⁾ entre os grupos HA-DC e NT ($p < 0,0001$) e os grupos HA e NT ($p < 0,0001$), conforme o que foi assinalado na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Características demográficas e antropométricas de hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).

	HA - DC	HA	NT
Idade (a)	63,22 ± 9,3*	55,75 ± 8,66*	44,56 ± 7,93
Sexo: F/M	26/16	58/50	30/18
Altura	1,62±0,11	1,65±0,09	1,63±0,24
Peso	75,56±15,95	80,69±16,18	71,58±18,25
IMC (kg/m²)	29,04 ± 6,81*	29,57 ± 5,2*	25,83 ± 4,91
N	42	108	48

Os valores são expressos em média ± DP.

Teste t não pareado * $p < 0,0001$ HA-DC/ HA VS NT.

N= número de indivíduos; HA-DC= hipertensão arterial com déficit cognitivo; HA= hipertensão arterial sem déficit cognitivo; NT= normotenso controle; IMC= índice de massa corporal; M= masculino; F= feminino.

4.2 Características hemodinâmicas

Os valores médios de PAS, PAD, PAM e PP nos grupos HA-DC e HA, obtidos durante a consulta ambulatorial, foram superiores aos observados no grupo NT. Houve diferença estatística significativa para PAS e PP entre HA-DC e HA *versus* NT ($P < 0,001$). Não houve diferença estatística significativa para PAD e frequência cardíaca (FC) nos 3 grupos estudados (**Tabela 2**).

Tabela 2 - Características hemodinâmicas de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).

	HA - DC	HA	NT
PAS (mm Hg)	132,9 ± 24,29*	128,4 ± 16,66†	115,4 ± 20,61
PAD (mm Hg)	73,26 ± 15,24	73,65 ± 13,32	70,49 ± 13,25
PAM (mm Hg)	93,13 ± 16,61	91,90 ± 13,12	85,44 ± 15,45
PP (mm Hg)	59,61 ± 18,41*	54,75 ± 13,17†	44,96 ± 9,53
FC (bpm)	68,00 ± 13,1	71,91 ± 11,29	72,78 ± 11,08
N	42	108	48

Os valores são expressos em média ± DP.

Nota: A PAM foi automaticamente fornecida pelo aparelho.

Teste t não pareado * $p < 0,0001$ HA-DC *versus* NT; † $P < 0,002$ HA *versus* NT.

N= número de indivíduos; HA-DC = hipertensão arterial com déficit cognitivo; HA= hipertensão arterial sem déficit cognitivo; NT= normotenso controle; PAS = pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM= pressão arterial média; PP= pressão de pulso; FC= frequência cardíaca.

4.3. Perfil bioquímico

Os valores bioquímicos dos três grupos estudados: HA-DC, HA e NT estão descritos na **Tabela 3**. Os níveis de glicemia mostraram diferença estatisticamente significativa entre o grupo HA e NT ($p < 0,05$). Não houve diferença entre HA-DC e HA.

As concentrações plasmáticas de colesterol total, HDL e triglicérides nos três grupos estudados não mostraram diferença estatisticamente significativa. Entretanto, os níveis de LDL colesterol encontram-se significativamente maiores no grupo NT, quando comparados aos grupos HA-DC e HA, ($p < 0,05$).

Os valores de creatinina sérica encontram-se dentro da faixa de normalidade nos três grupos estudados; entretanto, valores significativamente maiores foram observados nos grupos HA-DC e HA, quando comparados ao grupo NT ($p < 0,05$). Não houve diferença entre HA-DC e HA.

A Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe), obtida por MDRD, mostra valores menores nos grupos HA-DC e HA, quando comparados ao grupo NT ($p < 0,05$). A concentração plasmática de potássio nos três grupos estudados não mostrou diferença significativa.

Valores maiores de excreção urinária de sódio em 24 horas foram observados nos grupos HA-DC e HA, quando comparados ao grupo NT ($p < 0,05$). Não houve diferença entre HA-DC e HA.

Tabela 3 - Valores médios e desvios padrão para perfil bioquímico de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).

	HA - DC	HA	NT
Glicemia (mg/dL)	106,7 ± 23,26	116,9 ± 42,71*	91,04 ± 25,62
Colesterol total (mg/dL)	186,9 ± 36,59	184,6 ± 38,62	201,9 ± 44,82#
LDL colesterol (mg/dL)	102,6 ± 30,71	96,62 ± 28,96	124,4 ± 34,94
HDL colesterol (mg/dL)	57,68 ± 12,59	51,16 ± 13,19	54,28 ± 14,37
Triglicérides (mg/dL)	159,5 ± 12,91	153,1 ± 138,2	121,1 ± 58,31
Creatinina (mg/dL)	1,08 ± 0,17 †	1,13 ± 0,28 †	0,76 ± 0,21
TFGe	70,14 ± 21,77	73,31 ± 22,65	98,16 ± 18,9 ‡
Microalbuminúria mg/24h	49,24 ± 72,76	64,60 ± 202,7	8,6 ± 13,8
Potássio (mEq/L)	4,27 ± 0,27	4,28 ± 0,42	4,24 ± 0,08
Sódio Urinário 24 h (mEq/24h)	206,0 ± 72,83 ≠	204,2 ± 80,82 ≠	169,1 ± 55,23
N	41	108	48

Os valores são expressos em média ± DP.

ANOVA one-way* # † ‡ ≠ $P < 0,05$.

N= número de indivíduos; HA-DC= hipertensão arterial com déficit cognitivo; HA= hipertensão arterial sem déficit cognitivo; NT= normotenso controle; LDLc= fração do colesterol de lipoproteína de baixa densidade; HDLc= fração do colesterol de lipoproteína de alta densidade. TFGe= Taxa de Filtração Glomerular estimada.

4.4 Mini-Exame do Estado Mental

Os resultados do MEEM nos três grupos estudados (HA, HA-DC e NT) expressos como valores médios \pm DP estão sumarizados na **Tabela 4**.

Tabela 4 - Valores médios, desvios padrão e intervalo de confiança 95% para escore do Mini-Exame do Estado Mental de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).

Grupos	Média	DP	IC 95%
NT	28,60	1,37	28,18 – 29,02
HA	28,44	1,30	28,19 - 28,69
HA-DC	22,02*	2,39	21,27 - 22,78

Os valores são expressos em média \pm DP. N= número de indivíduos; HA-DC = hipertensão arterial com déficit cognitivo; HA = hipertensão arterial sem déficit cognitivo; NT = normotenso controle.

ANOVA one-way * $p < 0,05$ = HA-DC e HA vs. NT.

O grupo HA-DC confirmou redução estatisticamente significativa do escore do Mini-Exame do Estado Mental, quando comparado aos grupos HA e NT. (Figura 12).

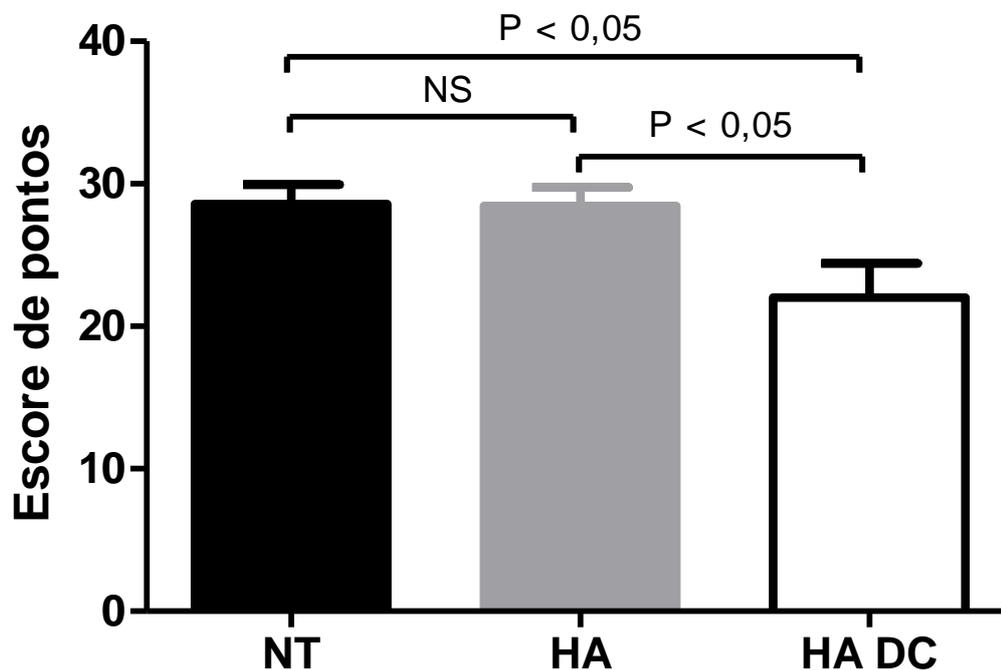


Figura 12- Escore de avaliação do Mini-Exame do Estado Mental nos grupos NT, HA e HA-DC. Média \pm Desvio Padrão de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT). ANOVA one-way nível de significância $p < 0,05$.

Análise de regressão multivariada dos fatores de risco para associação de DC em indivíduos hipertensos – idade, gênero, altura, peso, IMC, glicemia, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol, triglicérides, creatinina, Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe), microalbuminúria, potássio plasmático e sódio urinário 24 h – mostra que apenas a idade foi associada com declínio do escore do Mini-Exame do Estado Mental. Coeficiente de Pearson $r = 0,40$; $p = 0,0093$. (Figura 13).

NT, apresentou diferença estatística significativa ($0,89 \pm 0,2$ mm versus $0,69 \pm 0,1$ mm; $p < 0,0001$). Por outro lado, também se observou diferença estatística para EIMc entre os grupos HA e HA-DC ($0,99 \pm 0,2$ mm versus $0,89 \pm 0,2$ mm $p = 0,0124$).

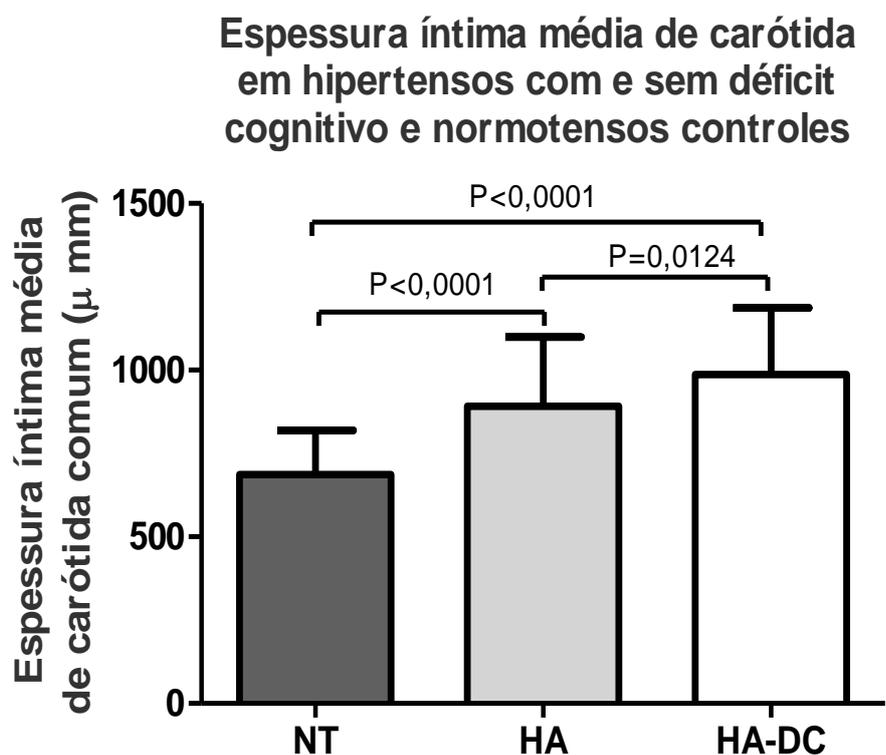


Figura 14- Resultados da avaliação da espessura íntima-média de carótidas (EIMc) de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT) valores expressos em média \pm DP.

ANOVA one way $p < 0,05$.

4.6 Pressão sistólica central e *Augmentation Index* (AI)

Os valores da pressão sistólica central (PSC) e do *Augmentation Index* (AI-75), corrigidos para frequência cardíaca média \pm DP encontrados nos três grupos estudados (HA, HA-DC e NT), estão sumarizados na **Tabela 5**.

Tabela 5 - Valores médios, desvios padrão e intervalo de confiança 95% para pressão sistólica central e *Augmentation Index* (AI-75) com correção para frequência cardíaca média de 75 bpm de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT).

Grupos		Média	DP	IC 95%
NT	PSC 2 (mmHg)	103,6	18,99	80,93 – 90,50
	Ai 75 (mmHg)	85,11	15,96	80,48 -89,75
HA	PSC 2 (mmHg)	118,8*	15,99	15,6 – 121,9
	Ai 75 (mmHg)	88,85	9,77	86,93 – 90,77
HA-DC	PSC 2 (mmHg)	120,9*	28,56	111,5 -130,3
	Ai 75 (mmHg)	89,04	17,15	86,28 – 94,68

HA-DC = hipertensão arterial com déficit cognitivo; HA = hipertensão arterial sem déficit cognitivo; NT = normotenso controle.

ANOVA one-way * $p < 0,05$ =HA-DC e HA vs. NT.

Os resultados da mensuração da PSC, observados nos três grupos (HA, HA-DC e NT), são apresentados na **Figura 15**.

O grupo HA-DC evidenciou aumento estatisticamente significativo da pressão sistólica central, quando comparado ao grupo NT ($123,8 \pm 3,91$ mmHg

versus $105,5 \pm 2,0$ mm Hg; $p < 0,0001$). Da mesma forma, o grupo HA, quando comparado com o grupo NT, apresentou diferença estatisticamente significativa ($118,5 \pm 1,58$ mm Hg *versus* $105,5 \pm 2,0$ mm Hg; $p < 0,0001$). Por outro lado, não se observou diferença para pressão sistólica central entre os grupos HA e HA-DC ($123,8 \pm 3,91$ mmHg *versus* $118,5 \pm 1,58$ mmHg $p = 0,245$).

Os resultados da mensuração do AI-75, corrigidos para FC nos três grupos (HA, HA-DC e NT), não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

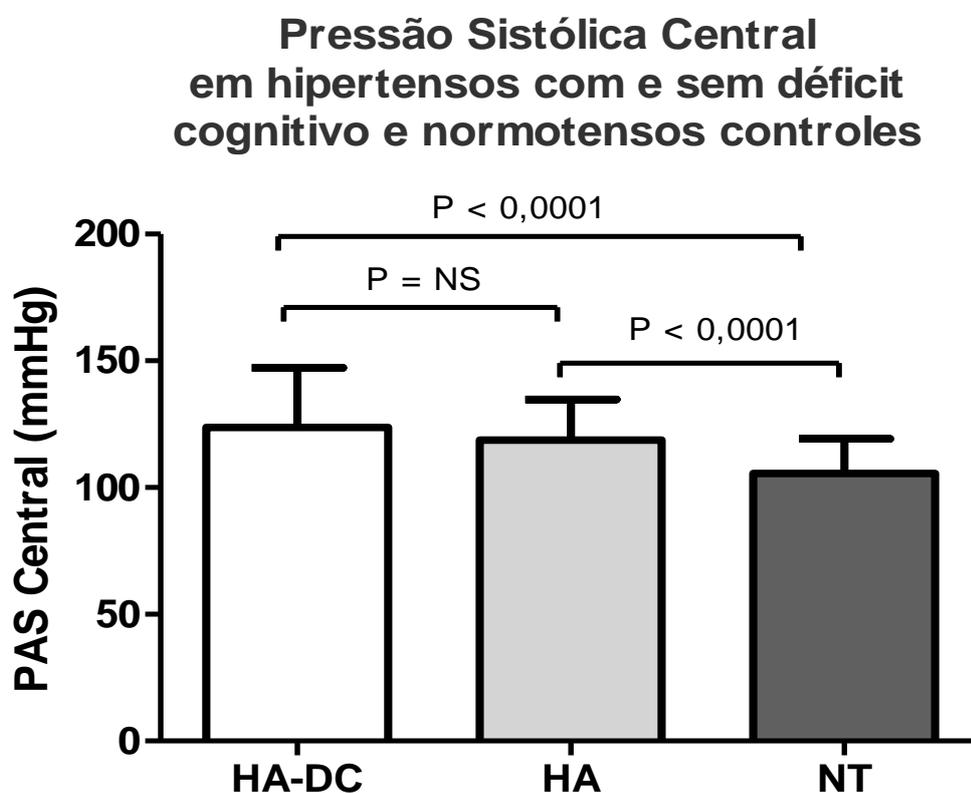


Figura 15 - Resultados da avaliação da pressão sistólica central de indivíduos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DAC), hipertensos sem déficit cognitivo (HA) e indivíduos normotensos (NT); valores expressos em média \pm DP. NS = não significativa. ANOVA one way $p < 0,05$.

5. DISCUSSÃO

Os principais resultados do presente estudo mostraram:

- 1- Presença de alteração estrutural caracterizada por aumento da espessura íntima-média das carótidas (EIMc) nos indivíduos hipertensos com e sem déficit cognitivo (DC).

- 2- Modificação hemodinâmica qualificada como elevação da pressão sistólica central em pacientes hipertensos com déficit cognitivo.

- 3- Entre os fatores de risco para o desenvolvimento de déficit cognitivo, apenas a idade foi associada significativamente com declínio do escore do Mini Exame do Estado Mental.

Muitos fatores têm sido associados DC em idosos, no entanto o nível educacional é considerado um de seus determinantes mais importantes, conforme muitos estudos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾ (*Canadian Study of Health and Aging*, 1999)⁽¹¹⁾. Os indivíduos com menor escolaridade, de acordo com esses autores, estão mais propensos a apresentarem DC. A idade também tem sido associada, de maneira direta, à diminuição da função cognitiva⁽¹⁷⁻²²⁾.

Outros fatores também são destacados nos estudos epidemiológicos: sexo feminino^(21, 31), tabagismo^(29-30, 62), presença de aterosclerose^(28, 31-32), diabetes melito^(31,33), história familiar de demência⁽³⁴⁾ e baixa renda^(16, 35).

Neste estudo, após análise de regressão multivariada dos fatores de risco para associação com DC em pacientes hipertensos [idade, gênero, altura, peso, IMC, glicemia, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol,

triglicérides, creatinina, Taxa de Filtração Glomerular estimada (TFGe), microalbuminúria, potássio plasmático e sódio urinário 24 h], somente idade foi associada significantemente com declínio do escore do MEEM.

De maneira análoga a vários estudos, entre os quais se destacam:

Freidl *et al.*⁽²⁶⁾, em amostra de 1927 idosos saudáveis nos Estados Unidos, encontraram que entre as 16 variáveis investigadas – sociodemográficas, ambientais e comportamentais – apenas a idade e a presença de HAS estão associadas ao pior desempenho cognitivo.

Prince *et al.*⁽⁵⁶⁾, em estudo caso-controle planejado para a investigação do tratamento da HAS em idosos, avaliou uma sub-amostra de 50 casos de demência e 223 controles, em que a HAS sistólica isolada foi considerada fator de risco para demência. Nossos achados corroboram esses resultados, enfatizando a importância da idade na progressão do DC em indivíduos hipertensos.

Launer *et al.*⁽⁵⁷⁾, por outro lado, identificaram aumento de 8% na ocorrência de DC para cada acréscimo de 10 mmHg na PAS, entre 3735 americanos de origem japonesa.

Kilander *et al.*⁽⁵⁸⁾ realizaram um estudo de seguimento de 999 homens idosos por 20 anos, concluindo que quanto maior a pressão arterial diastólica (PAD), medida no início do estudo, maior o risco de ocorrência de DC ao longo do tempo.

Starr *et al.*⁽⁵⁵⁾, em um estudo transversal de 598 idosos, identificaram médias do escore do MEEM menores nos indivíduos com pressão arterial

sistólica (PAS) alta, em comparação com os grupos de PAS normal ou baixa.

Outros estudos, no entanto, não comprovaram o papel da HAS na determinação de disfunção cognitiva em idosos, apesar de terem identificado associação entre outros fatores de risco de DC.

Desmond *et al.*⁽⁵⁹⁾ estudaram 249 voluntários sem antecedentes de acidente vascular cerebral (AVC), para testar a associação entre fatores de risco cardiovasculares e DC. A HAS não esteve associada à DC, enquanto o diabetes melito e a hipercolesterolemia apresentaram-se fortemente associados.

Haan e Weldon⁽⁶⁰⁾, comparando 589 indivíduos hispânicos e anglo-saxões nos Estados Unidos, encontraram apenas a escolaridade e o diabetes melito associados ao maior grau de DC; e a HAS, que também foi avaliada, não apresentou associação com o DC.

Madden e Blumenthal⁽⁶¹⁾, em estudo com 99 adultos e idosos, concluíram que a HAS foi relacionada com pior desempenho em teste psicométrico de habilidade manual apenas abaixo dos 60 anos, o que foi considerado pelos autores como um possível efeito de interação entre HAS e idade. Desse modo a idade, como importante fator de risco para declínio do escore do MEEM, independe de valores pressóricos, marcadores bioquímicos e variáveis antropométricas.

Por outro lado, remodelamento vascular avaliado mediante estimativa da EIMc tem sido relacionado a maior risco de eventos cardiovasculares totais, coronarianos e encefálicos. Entre as várias explicações fisiopatológicas

descritas, destaca-se a associação do aumento da espessura íntima-média à maior variabilidade pressórica encontrada em hipertensos com remodelamento vascular.

A observação clínica também gerou o entendimento não consensual de que a HAS, nas suas múltiplas formas de expressão e como consequência de suas complicações nos órgãos-alvo, relacionadas entre outras com o enrijecimento da parede vascular e formação de placas ateroscleróticas, associa-se à origem de micro e macro enfartes na substância branca, emergindo como provável agente causal de DC ^(42, 44, 51, 59, 65).

Entretanto, não há na literatura estudos sobre associação de aumento da espessura íntima média de carótidas e déficit cognitivo em indivíduos hipertensos.

Nossos resultados demonstraram que hipertensos com deficit cognitivo apresentam maior aumento da EIMc que os hipertensos sem deficit, apesar do tratamento não farmacológico e farmacológico com classes de antipertensivos semelhantes e valores pressóricos comparáveis aos indivíduos normotensos.

Em relação às alterações hemodinâmicas detectadas em hipertensos com déficit cognitivo, também há escassez de publicações na literatura.

Nosso estudo evidenciou que o grupo dos hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC) apresentou aumento estatisticamente significativa da PSC, quando comparado ao grupo normotenso. O grupo hipertenso sem déficit cognitivo (HA) também revelou alteração da pressão sistólica central, quando comparado com o grupo normotenso (NT).

Os resultados da mensuração do *Augmentation Index 75* (AI-75), corrigidos para FC de 75 bpm e avaliados nos três grupos (HA, HA-DC e NT), não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

Várias hipóteses têm sido levantadas para explicar a ausência de diferença significativa do *Augmentation Index 75* entre hipertensos com e sem déficit cognitivo, porém com resultados apenas parcialmente satisfatórios. A terapia anti-hipertensiva com fármacos bloqueadores do sistema renina-angiotensina-aldosterona em seus diversos locais e com os bloqueadores dos canais de cálcio interfere com o comportamento hemodinâmico da pressão arterial, central e periférica. Dessa forma, favorece a redução da amplificação da onda de pressão central, reduzindo o *Augmentation Index* e a pressão sistólica central nos indivíduos hipertensos em uso desses antipertensivos. Entretanto, essa interferência não invalida o importante achado representado pela principal alteração estrutural encontrada no grupo de hipertensos com déficit cognitivo (HA-DC), o remodelamento vascular caracterizado pelo aumento da EIMc.

Este estudo tem algumas limitações, entre as quais o fato de ter um desenho transversal, o que gera a necessidade de uma abordagem longitudinal complementar para ratificar a influência da idade sobre as alterações encontradas. Outrossim, não estudamos a influencia dos fatores genéticos envolvidos na fisiopatologia do déficit cognitivo em hipertensos.

Entretanto, novas perspectivas de avaliação estrutural e hemodinâmica funcional são apresentadas para futuros estudos com populações de hipertensos.

6. CONCLUSÕES

Indivíduos com HAS e DC, além da já estabelecida associação com a idade, apresentam:

- Alterações morfológicas vasculares indicativas de remodelamento vascular, caracterizadas por aumento da espessura íntima-média das carótidas.
- Comprometimento hemodinâmico manifesto por elevação da pressão sistólica central, independente do valor pressórico periférico.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 1996 May 22-29;275(20) :1571-6.
2. Kannel WB. Cardiovascular risk factors in the older adult. Hosp Pract (Minneap) . 1996 Nov 15;31(11) :135-8, 43-4, 47-8,.
3. Kannel WB, Wolf PA, Verter J, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke: the Framingham Study. 1970. JAMA. 1996 Oct 16;276(15) :1269-78.
4. Brand FN, Larson M, Friedman LM, Kannel WB, Castelli WP. Epidemiologic assessment of angina before and after myocardial infarction: The Framingham study. Am Heart J. 1996 Jul;132(1 Pt 1) :174-8.
5. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progression from hypertension to congestive heart failure. JAMA. 1996 May 22-29;275(20):1557-62.
6. Bobrie G, Potter JF. The elderly hypertensive population: what lies ahead of us? J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2002 Sep;3 Suppl 1:S4-9.

7. de Lolio CA, Pereira JC, Lotufo PA, de Souza JM. [Arterial hypertension and possible risk factors]. *Rev Saude Publica*. 1993 Oct;27(5) :357-62.
8. Vilela-Martin JF, Vaz-de-Melo RO, Kuniyoshi CH, Abdo AN, Yugar-Toledo JC. Hypertensive crisis: clinical-epidemiological profile. *Hypertens Res*. 2010 Dec 16.
9. Ciril Rozman Borstnar`, In: *Medicina Interna Farreras-Rozman`, 15ª Ed.) ELSEVIER`, Madrid-Espanha`, 2004.*
10. Wang AM, Ramsdell JW. Diagnosis and management of diseases causing cognitive dysfunction. *Compr Ther*. 1992 May;18(5) :17-23.
11. Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, et al. Canadian Consensus Conference on Dementia: a physician's guide to using the recommendations. *CMAJ*. 1999 Jun 15;160(12) :1738-42.
12. Stahl`, Stephen M. In: *Essential Psychopharmacology ` Neuroscientific Basis and Practical Applications`, Third edition`, Press of the University of Cambridge`, England`, 2008.*

13. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CM, Damasceno BP, Brucki SM, Anghinah R. [Diagnosis of Alzheimer's disease in Brazil: diagnostic criteria and auxiliary tests. Recommendations of the Scientific Department of Cognitive Neurology and Aging of the Brazilian Academy of Neurology]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2005 Sep;63 (3A) :713-9.
14. Fritsch T, McClendon MJ, Smyth KA, Lerner AJ, Friedland RP, Larsen JD. Cognitive functioning in healthy aging: the role of reserve and lifestyle factors early in life. *Gerontologist*. 2007 Jun;47(3) :307-22.
15. Fratiglioni L, Grut M, Forsell Y, Viitanen M, Grafstrom M, Holmen K, et al. Prevalence of Alzheimer's disease and other dementias in an elderly urban population: relationship with age, sex, and education. *Neurology*. 1991 Dec;41(12) :1886-92.
16. Inouye SK, Albert MS, Mohs R, Sun K, Berkman LF. Cognitive performance in a high-functioning community-dwelling elderly population. *J Gerontol*. 1993 Jul;48(4) :M146-51.

17. Patterson CJ, Gauthier S, Bergman H, Cohen CA, Feightner JW, Feldman H, et al. The recognition, assessment and management of dementing disorders: conclusions from the Canadian Consensus Conference on Dementia. *CMAJ*. 1999 Jun 15;160(12 Suppl) :S1-15.
18. Sulkava R, Erkinjuntti T. [Aging and dementia]. *Duodecim*. 1985;101(19) :1841-6.
19. Jin H, Zhang MY, Qu OY, Wang ZY, Salmon DP, Katzman R, *et al*. Cross-cultural studies of dementia: use of a Chinese version of the Blessed-Roth Information-Memory-Concentration test in a Shanghai dementia survey. *Psychol Aging*. 1989 Dec;4(4) :471-9.
20. Katzman DA. Medical education in the United States: a century of change. *JAMA*. 1989 Apr 7;261(13) :1975, 8.
21. Katzman R, Aronson M, Fuld P, Kawas C, Brown T, Morgenstern H, *et al*. Development of dementing illnesses in an 80-year-old volunteer cohort. *Ann Neurol*. 1989 Apr;25(4) :317-24.

22. Kokmen E, Ozsarfati Y, Beard CM, O'Brien PC, Rocca WA. Impact of referral bias on clinical and epidemiological studies of Alzheimer's disease. *J Clin Epidemiol.* 1996 Jan;49(1) :79-83.
23. Berkman LF. The association between educational attainment and mental status examinations: of etiologic significance for senile dementias or not? *J Chronic Dis.* 1986;39(3) :171-5.
24. Brayne C, Calloway P. The association of education and socioeconomic status with the Mini Mental State Examination and the clinical diagnosis of dementia in elderly people. *Age Ageing.* 1990 Mar;19(2) :91-6.
25. Crum RM, Anthony JC, Bassett SS, Folstein MF. Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level. *JAMA.* 1993 May 12;269(18) :2386-91.
26. Freidl W, Schmidt R, Stronegger WJ, Fazekas F, Reinhart B. Sociodemographic predictors and concurrent validity of the Mini Mental State Examination and the Mattis Dementia Rating Scale. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1996;246(6) :317-9.

27. Freidl W, Schmidt R, Stronegger WJ, Irmeler A, Reinhart B, Koch M. Mini mental state examination: influence of sociodemographic, environmental and behavioral factors and vascular risk factors. *J Clin Epidemiol.* 1996 Jan;49(1) :73-8.
28. Semplicini A, Amodio P, Leonetti G, Cuspidi C, Umilta C, Schiff S, et al. Diagnostic tools for the study of vascular cognitive dysfunction in hypertension and antihypertensive drug research. *Pharmacol Ther.* 2006 Jan; 109(1-2) :274-83.
29. Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, Petersen RC, Kokmen E, Kurland LT, et al. The Mini-Mental State Examination in general medical practice: clinical utility and acceptance. *Mayo Clin Proc.* 1996 Sep;71(9) :829-37.
30. Shaji S, Promodu K, Abraham T, Roy KJ, Verghese A. An epidemiological study of dementia in a rural community in Kerala, India. *Br J Psychiatry.* 1996 Jun;168(6) :745-9.

31. Petrova M, Prokopenko S, Pronina E, Mozheyko E. Diabetes type 2, hypertension and cognitive dysfunction in middle age women. *J Neurol Sci.* 2010 Dec 15;299(1-2) :39-41.
32. Preobrazhenskaia IS, Iakhno NN. [Cognitive dysfunction in elderly patients: diagnosis and treatment]. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova.* 2006;106(11) :33-8.
33. Umegaki H. Pathophysiology of cognitive dysfunction in older people with type 2 diabetes: vascular changes or neurodegeneration? *Age Ageing.* 2010 Jan;39(1) :8-10.
34. Patterson C, Feightner JW, Garcia A, Hsiung GY, MacKnight C, Sadovnick AD. Diagnosis and treatment of dementia: 1. Risk assessment and primary prevention of Alzheimer disease. *CMAJ.* 2008 Feb 26;178(5) :548-56.
35. Inouye SK, Acampora D, Miller RL, Fulmer T, Hurst LD, Cooney LM, Jr. The Yale Geriatric Care Program: a model of care to prevent functional decline in hospitalized elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* 1993 Dec;41(12) :1345-52.

36. Chertkow H. Diagnosis and treatment of dementia: introduction. Introducing a series based on the Third Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. CMAJ. 2008 Jan 29;178(3) :316-21.
37. Efimova N, Chernov VI, Efimova I, Afanas'eva NL, Lishmanov Iu B. [Cognitive dysfunction and brain perfusion in patients with arterial hypertension: possibilities of pharmacological therapy]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2008;108(11) :10-5.
38. Scheinberg P. Dementia due to vascular disease--a multifactorial disorder. Stroke. 1988 Oct;19(10) :1291-9.
39. Scheinberg P. Controversies in the management of cerebral vascular disease. Neurology. 1988 Oct;38(10) :1609-16.
40. Sulkava R, Erkinjuntti T, Palo J. Head injuries in Alzheimer's disease and vascular dementia. Neurology. 1985 Dec;35(12) :1804.
41. Fujishima M, Saku Y, Ibayashi S, Sadoshima S. [Stroke in the elderly]. Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 1993 Dec;30(12) :1005-10.

42. Breteler MM, van Swieten JC, Bots ML, Grobbee DE, Claus JJ, van den Hout JH, et al. Cerebral white matter lesions, vascular risk factors, and cognitive function in a population-based study: the Rotterdam Study. *Neurology*. 1994 Jul;44(7) :1246-52.
43. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. *BMJ*. 1994 Jun 18;308(6944) :1604-8.
44. Breteler MM, van Amerongen NM, van Swieten JC, Claus JJ, Grobbee DE, van Gijn J, et al. Cognitive correlates of ventricular enlargement and cerebral white matter lesions on magnetic resonance imaging. The Rotterdam Study. *Stroke*. 1994 Jun;25(6) :1109-15.
45. Katzman R. Alzheimer's disease is a degenerative disorder. *Neurobiol Aging*. 1989 Sep-Oct;10(5) :581-2; discussion 8-90.
46. Gottesman RF, Hillis AE. Predictors and assessment of cognitive dysfunction resulting from ischaemic stroke. *Lancet Neurol*. 2010 Sep;9(9) :895-905.

47. Guthrie BL. Commentary on "Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction?". *Am J Surg.* 2010 Jun;199(6) :791.
48. Maeshima S, Osawa A, Kunishio K. Cognitive dysfunction in a patient with brainstem hemorrhage. *Neurol Sci.* 2010 Aug;31(4) :495-9.
49. Beardsall L, Brayne C. Estimation of verbal intelligence in an elderly community: a prediction analysis using a shortened NART. *Br J Clin Psychol.* 1990 Feb;29 (Pt 1) :83-90.
50. Brayne C, Beardsall L. Estimation of verbal intelligence in an elderly community: an epidemiological study using NART. *Br J Clin Psychol.* 1990 May;29 (Pt 2) :217-23.
51. Fratiglioni L, Inzitari D, Arfaioli C, Nencini P, Ginanneschi A, Pracucci G, et al. Risk factors for transient ischemic attacks in middle-age. A population-based case-control study. *Acta Neurol Scand.* 1991 Apr;83(4) :214-20.

52. Ikeda T, Gomi T, Kobayashi S, Tsuchiya H. Role of hypertension in asymptomatic cerebral lacunae in the elderly. *Hypertension*. 1994 Jan;23(1 Suppl) :1259-62.
53. Liao D, Cooper L, Cai J, Toole J, Bryan N, Burke G, et al. The prevalence and severity of white matter lesions, their relationship with age, ethnicity, gender, and cardiovascular disease risk factors: the ARIC Study. *Neuroepidemiology*. 1997;16(3) :149-62.
54. Kuusisto J, Koivisto K, Mykkanen L, Helkala EL, Vanhanen M, Hanninen T, et al. Essential hypertension and cognitive function. The role of hyperinsulinemia. *Hypertension*. 1993 Nov;22(5) :771-9.
55. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering PA. Blood pressure and cognitive function in healthy old people. *J Am Geriatr Soc*. 1993 Jul;41(7) :753-6.
56. Prince M, Cullen M, Mann A. Risk factors for Alzheimer's disease and dementia: a case-control study based on the MRC elderly hypertension trial. *Neurology*. 1994 Jan;44(1) :97-104.

57. 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 Dec 20;274(23) :1846-51.
58. 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 Mar;31(3) :780-6.
59. Desmond DW, Tatemichi TK, Paik M, Stern Y. Risk factors for cerebrovascular disease as correlates of cognitive function in a stroke-free cohort. *Arch Neurol*. 1993 Feb;50(2) :162-6.
60. Haan MN, Weldon M. The influence of diabetes, hypertension, and stroke on ethnic differences in physical and cognitive functioning in an ethnically diverse older population. *Ann Epidemiol*. 1996 Sep;6(5) :392-8.
61. Madden DJ, Blumenthal JA. Interaction of hypertension and age in visual selective attention performance. *Health Psychol*. 1998 Jan;17(1) :76-83.

62. McNagny SE, Ahluwalia JS, Clark WS, Resnicow KA. Cigarette smoking and severe uncontrolled hypertension in inner-city African Americans. *Am J Med.* 1997 Aug;103(2) :121-7.

63. Al-Azzam SI, Najjar RB, Khader YS. Awareness of physicians in Jordan about the treatment of high blood pressure according to the seventh report of the Joint National Committee (JNC VII). *Eur J Cardiovasc Nurs.* 2007 Sep;6(3) :223-32.

64. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003 May 21;289(19) :2560-72.

65. Kokmen E, Whisnant JP, O'Fallon WM, Chu CP, Beard CM. Dementia after ischemic stroke: a population-based study in Rochester, Minnesota (1960-1984). *Neurology.* 1996 Jan;46(1) :154-9.

66. Pignoli P, Longo T. Ultrasound evaluation of atherosclerosis. Methodological problems and technological developments. *Eur Surg Res.* 1986;18(3-4) :238-53.
67. Baldassarre D, Tremoli E, Amato M, Veglia F, Bondioli A, Sirtori CR. Reproducibility validation study comparing analog and digital imaging technologies for the measurement of intima-media thickness. *Stroke.* 2000 May;31(5) :1104-10.
68. Riley WA, Barnes RW, Evans GW, Burke GL. Ultrasonic measurement of the elastic modulus of the common carotid artery. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Stroke.* 1992 Jul;23(7) :952-6.
69. Simon A, Gariépy J, Chironi G, Megnien JL, Levenson J. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. *J Hypertens.* 2002 Feb;20(2) :159-69.
70. Touboul PJ, Vicaud E, Labreuche J, Acevedo M, Torres V, Ramirez-Martinez J, et al. Common carotid artery intima-media thickness: the

Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America (CARMELA)

study results. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(1) :43-50.

71. Yugar-Toledo JC, Bonalume Tacito LH, Ferreira-Melo SE, Sousa W, Consolin-Colombo F, Irigoyen MC, et al. Low-renin (volume dependent) mild-hypertensive patients have impaired flow-mediated and glyceryl-trinitrate stimulated vascular reactivity. *Circ J.* 2005 Nov;69(11) :1380-5.

72. Lonn E. Use of carotid ultrasound to stratify risk. *Can J Cardiol.* 2001 May;17 Suppl A:22A-5A.

73. 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 May;85(5) :460-72.

74. O'Rourke MF, Seward JB. Central arterial pressure and arterial pressure pulse: new views entering the second century after Korotkov. *Mayo Clin Proc.* 2006 Aug;81(8) :1057-68.

75. Lowe A, Harrison W, El-Aklouk E, Ruygrok P, Al-Jumaily AM. Non-invasive model-based estimation of aortic pulse pressure using suprasystolic brachial pressure waveforms. *J Biomech.* 2009 Sep 18;42(13) :2111-5.
76. Avolio AP, Butlin M, Walsh A. Arterial blood pressure measurement and pulse wave analysis--their role in enhancing cardiovascular assessment. *Physiol Meas.* 2010 Jan;31(1) :R1-47.
77. O'Rourke MF. Arterial pressure waveforms in hypertension. *Minerva Med.* 2003 Aug;94(4) :229-50.
78. O'Rourke MF, Adji A. An updated clinical primer on large artery mechanics: implications of pulse waveform analysis and arterial tonometry. *Curr Opin Cardiol.* 2005 Jul;20(4) :275-81.
79. [VI Brazilian Guidelines in Arterial Hypertension.]. *Arq Bras Cardiol.* 2010; 95 (1 supl. 1) :1-51, Jul,2010.
80. Gavi S, Hensley J. Diagnosis and management of type 2 diabetes in adults: a review of the ICSI guideline. *Geriatrics.* 2009 Jun;64(6) :12-7, 29.

81. Arai H. [Guideline for the treatment of diabetes, hyperlipidemia, and ischemic heart disease in elderly patients]. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi*. 2006 Mar;43(2) :197-9.

82. Brucki SM, Nitrini R, Caramelli P, Bertolucci PH, Okamoto IH. [Suggestions for utilization of the mini-mental state examination in Brazil]. *Arq Neuropsiquiatr*. 2003 Sep;61(3B) :777-81.

83. Redberg RF, Vogel RA, Criqui MH, Herrington DM, Lima JA, Roman MJ. 34th Bethesda Conference: Task force #3--What is the spectrum of current and emerging techniques for the noninvasive measurement of atherosclerosis? *J Am Coll Cardiol*. 2003 Jun 4;41(11) :1886-98.

84. Lonn E, Yusuf S, Dzavik V, Doris C, Yi Q, Smith S, et al. Effects of ramipril and vitamin E on atherosclerosis: the study to evaluate carotid ultrasound changes in patients treated with ramipril and vitamin E (SECURE) . *Circulation*. 2001 Feb 20;103(7) :919-25.

85. Zhang MH, Ye P, Luo LM, Xiao WK, Wu HM, Liu DJ. [Associations and related factors between pulse wave velocity and arterial system and

augmentation index measured on different sites in a healthy population].

Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi. 2010 Nov;38(11) :998-1005.

86. Schneider MP, Ott C, Raff U, Ritt M, Schmieder RE. Change in augmentation index during NOS inhibition, an index of basal NO production, is an independent determinant of large-artery function. *Kidney Blood Press Res.* 2010;33(5) :343-51.

87. Gedikli O, Kiris A, Yilmaz H, Ozturk S, Baykan M, Durmus I, et al. The relationship between endothelial damage and aortic augmentation index. *Clin Exp Hypertens.* 2010 Jan;32(1) :29-34.

88. Janner JH, Godtfredsen NS, Ladelund S, Vestbo J, Prescott E. Aortic augmentation index: reference values in a large unselected population by means of the SphygmoCor device. *Am J Hypertens.* 2010 Feb;23(2) :180-5.

89. Broide E, Schopan A, Zaretzky M, Kimchi NA, Shapiro M, Scapa E. Intima-media thickness of the common carotid artery is not significantly higher in Crohn's disease patients compared to healthy population. *Dig Dis Sci.* 2011 Jan; 56(1) :197-202.

90. Ribeiro, A.B. e Plavnick, F.L., Atualização em hipertensão arterial: clínica, diagnóstica e terapêutica. 2ª Ed., São Paulo Atheneu 2007, v1, 500p.

1. ANEXOS

8.1.1 Anexo 1:

Termo de Aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa.



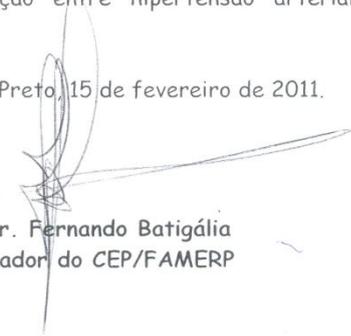
FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto está de acordo com a solicitação de atualização datada de 01 de fevereiro de 2011; referente ao protocolo n.º 3420/2007 sob a responsabilidade de **José Fernando Vilela Martin** com o título "Relação entre hipertensão arterial e função cognitiva".

São José do Rio Preto, 15 de fevereiro de 2011.


Prof. Dr. Fernando Batigália
Coordenador do CEP/FAMERP

8.1.2 Anexo 2.

Protocolo do Miniexame do Estado Mental

Tabela 1. Mini Exame do Estado Mental

Orientação temporal (5 pontos) – Que dia é hoje? Em que mês estamos? Em que ano estamos? Em que dia da semana estamos? Qual a hora aproximada?
Orientação espacial (5 pontos) – Em que local nós estamos? (consultório, sala, corredor) Que local é este aqui? (hospital, ambulatório) Em que bairro nós estamos ou qual o nome de uma rua próxima? Em que cidade nós estamos? Em que Estado nós estamos?
Memória imediata (3 pontos)– Eu vou dizer três palavras e você irá repeti-las a seguir.
Cálculo (5 pontos) – Subtração de setes seriadamente (100-7; 93-7; 86-7; 79-7; 72-7) ou soletrar a palavra MUNDO ao contrário.
Evocação (3 pontos) – Repetir as três palavras ditas anteriormente.
Linguagem (9 pontos) Nomeação (2 pontos): nomear dois objetos mostrados (relógio, caneta); Repetição (1 ponto): repetir a frase “Nem aqui, nem ali, nem lá”; Comando (3 pontos): pegar uma folha de papel com a mão direita, dobrar ao meio e colocar no chão; Leitura (1 ponto): mostrar a frase “FECHE OS OLHOS” e pedir para o indivíduo fazer o que está sendo mandado; Frase (1 ponto): pedir pro indivíduo escrever uma frase; Cópia de desenho (1 ponto): pedir pro indivíduo copiar um desenho

8.1.3 Anexo 3.

TERMO DE ESCLARECIMENTO LIVRE E PÓS-ESCLARECIDO

1) Dados de identificação do paciente

Nome:.....

Documento de Identidade:.....

Sexo:.....

Data de Nascimento:...../...../.....

Endereço:.....

Bairro:.....Cidade:.....Estado:.....

CEP:.....Telefone: (.....).....

2) Dados sobre a pesquisa científica:

Título do projeto: **Hipertensão Arterial e Déficit Cognitivo: fatores de risco, avaliação vascular hemodinâmica e estrutural**

Pesquisador: Dr. Eros da Mota Dias

Instituição: Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto

Endereço: Avenida Brigadeiro Faria Lima, 5416

Telefone para contato: (17) 32015700, Ramal 5837

Você está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa denominada **Hipertensão Arterial e Déficit Cognitivo: fatores de risco, avaliação vascular hemodinâmica e estrutural**. Este projeto é coordenado pelo Prof. Dr. Juan Carlos Yugar Toledo. Sua participação consiste em responder a um protocolo investigativo com informações sobre doenças prévias, medicamento em uso, antecedente familiar. Fará alguns exames: um miniexame do estado mental, ultrassom de carótidas para medida da espessura parietal e um exame

de tonometria da artéria radial não invasivo com transdutor externo. Você será atendido no ambulatório de Hipertensão Arterial da FUNFARME e todas as medidas necessárias para o seu diagnóstico e tratamento serão realizadas, independentemente da pesquisa. Sua Pressão Arterial (PA) será medida, ocorrendo o mesmo com a sua frequência cardíaca (FC) e respiratória (FR). Será colhido sangue para a realização de exames bioquímicos de rotina e genéticos da mesma forma que ocorre nos exames pedidos no ambulatório. Os riscos são mínimos e conhecidos, como discreta dor de picada de agulha e, às vezes, uma mancha arroxeadada que desaparece em poucos dias. No caso de anormalidades nos exames, você será informado e orientado para tratamento, se necessário.

Queremos deixar claro que o seu nome nunca será divulgado nem a origem das informações que você fornecer. Durante a pesquisa, você poderá tirar qualquer dúvida a respeito do trabalho e, se necessário, entrar em contato com o Dr. Eros da Mota Dias, no telefone (17) 3201-5727, na Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto – FAMERP. Você não terá nenhuma despesa com a pesquisa. Caso tenha questões sobre este acordo ou alguma dúvida sobre seus direitos, você poderá ainda entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, pelo telefone (17) 3201-5700 (ramal 5813), com o Prof. Dr. Fernando Batigalia

Data:...../...../.....

Pesquisador responsável

Assinatura do paciente