NATÁLIA CRISTINA MORAES

**Hipertensão arterial sistêmica e cognição em adultos:
funcionamento executivo**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Mestre em Ciências

Programa de Neurologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Monica Sanches Yassuda

(Versão Corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011. A versão
original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Moraes, Natália Cristina
Hipertensão arterial sistêmica e cognição em
adultos : funcionamento executivo / Natália
Cristina Moraes. -- São Paulo, 2019.
Dissertação (mestrado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Neurologia.
Orientadora: Monica Sanches Yassuda.

Descritores: 1.Hipertensão 2.Cognição 3.Função
executiva 4.Controle inibitório 5.Atualização
6.Alternância de sintomas 7.Adultos

USP/FM/DBD-228/19

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Agradecimentos

Aos voluntários que aceitaram fazer parte desta pesquisa, doando seu tempo para produção científica.

À Monica Yassuda, minha querida orientadora, pela oportunidade de aprendizado, pela dedicação e valiosas orientações desde a coleta de dados no INCOR até a concretização deste trabalho.

Ao Henrique Muela, pela organização e sistematização, sem as quais essa pesquisa não teria sido realizada, além de sua amizade e carinho.

À Claudia Memória, minha companheira de coleta de dados por longos anos.

Ao Mario Amore, que me ajudou, de maneira generosa e brilhante, em todas as etapas da pós-graduação.

Às minhas amigas de pesquisa, que me acolheram tão bem no GNCC e me ajudaram durante todo o programa, Luciana Cassimiro, Paula Brum, Valeria Bahia e Thaís Bento.

Aos professores que fizeram parte da minha banca de qualificação, Ivan Iprahamian, Sônia Brucki e Daniel Apolinário, pela grandiosa contribuição.

À equipe do CRI-Norte por compreender e possibilitar minha ausência às quintas-feiras.

À minha família, que de forma incondicional e única, sempre me incentivou e apoiou durante todo o período do programa.

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta dissertação 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

Lista de tabelas

Lista de figuras

1. INTRODUÇÃO.....	12
2. OBJETIVOS.....	15
2.1 Objetivo Geral.....	15
2.2 Objetivos específicos.....	15
3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	16
3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica e cognição	16
3.3 Envolvimento cerebral da Hipertensão	20
3.4 Funções Executivas e modelos teóricos.....	22
3.5 Funções Executivas e Hipertensão	26
4. MÉTODOS.....	44
4.1 Tipo de estudo	44
4.2 Amostra	44
4.3 Procedimentos e Instrumentos	49
4.4 Aspectos Éticos	56
4.5 Análise Estatística	57
5. RESULTADOS	59
5.1 Características da amostra.....	59
5.2 Medidas de Pressão Arterial.....	60
5.3 Desempenho cognitivo	61

5.4 Desempenho em testes que avaliam os componentes das Funções Executivas	65
5.5 Análises de correlações.....	68
5.5.1 Componentes das FE e medidas de PA.....	68
6. DISCUSSÃO.....	70
6.1 Hipertensão Arterial Sistêmica e cognição	71
6.2 Hipertensão arterial sistêmica e componentes das Funções Executivas....	75
6.2.1 Controle Inibitório.....	75
6.2.2 Atualização	76
6.2.3 Alternância.....	77
6.3 Hipertensão arterial sistêmica e obesidade	78
7. LIMITAÇÕES	80
8. CONCLUSÕES.....	81
9. SUGESTÕES FUTURAS	82
10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	83

Lista de siglas e abreviaturas

AVC	Acidente Vascular Cerebral
DAC	Doença Arterial Coronária
CAMCOG-R	<i>Cambridg Cognition-Revised</i>
CCL	Comprometimento Cognitivo Leve
CHEST-BR	Estudo de coorte longitudinal de indivíduos sem doença cardiovascular acompanhados no INCOR
CI	Controle Inibitório
CIND	Comprometimento Cognitivo sem Demência
DA	Doença de Alzheimer
DV	Demência Vascular
FE	Funções Executivas
FV	Fluência Verbal
GC	Grupo Controle
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HAS 1	Hipertensão Arterial Sistêmica estágio 1
HAS 2	Hipertensão Arterial Sistêmica estágio 2
HVLT-R	<i>Hopkins Verbal Learning Test-Revised</i>
IC	Insuficiência Cardíaca
IMC	Índice de Massa Corpórea
JNC 7	<i>Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood</i>
MEEM	Mini-Exame do Estado Mental
MoCA	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PADc	Pressão Arterial Diastólica Central
PASc	Pressão Arterial Sistólica Central
PET-PiB	<i>Positron Emission Tomography with Pittsburgh Compound-B</i>
PP	Pressão de Pulso
RAVLT	Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey
RMF	Ressonância Magnética Funcional
SRQ-20	Self-Reporting Questionnaire
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TDR	Teste do Desenho do Relógio
TMT-A	Teste de Trilhas parte A
TMT-B	Teste de Trilhas parte B
TMT B-A	Tempo de execução da parte B menos o tempo de execução da parte A do teste de Trilhas
TNB	Teste de Nomeação de Boston
T.OV.A. Test	<i>Test of Variable of Attention Test</i>

Lista de tabelas

Tabela 1.	Principais testes neuropsicológicos que avaliam CI, atualização e alternância.....	25
Tabela 2.	Estudos transversais sobre FE e HAS.....	28
Tabela 3.	Estudos longitudinais sobre FE e HAS.....	33
Tabela 4.	Síntese dos testes alterados nos estudos transversais.....	35
Tabela 5.	Síntese dos testes alterados nos estudos longitudinais.....	41
Tabela 6.	Testes neuropsicológicos escolhidos para medir CI, atualização e alternância na amostra dessa pesquisa.....	55
Tabela 7.	Características sociodemográficas e clínicas da amostra.....	60
Tabela 8.	Medidas de pressão arterial da amostra.....	61
Tabela 9.	Desempenho cognitivo segundo a presença e a gravidade da HAS.....	63
Tabela 10.	Desempenho nos testes que avaliam os componentes das FE segundo a presença e gravidade da HAS.....	66
Tabela 11.	Correlações entre os componentes de FE e as medidas de PA.....	69

Lista de figuras

Figura 1. Fluxograma do estudo.....48

RESUMO

Moraes NC. *Hipertensão arterial sistêmica e cognição em adultos: funcionamento executivo* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é uma doença crônica com alta prevalência na população e seu agravamento repercute lenta e progressivamente sobre os tecidos de órgãos-alvo, e, se não tratada, pode levar ao desenvolvimento de complicações vasculares graves. Considerando que as alterações cerebrais associadas com o aumento da pressão arterial (PA) são progressivas, cumulativas e irreversíveis, tais modificações poderiam ocasionar efeitos negativos no desempenho cognitivo. O objetivo deste estudo foi investigar a relação entre HAS e desempenho em tarefas de funções executivas (FE), comparando um grupo controle (sem HAS) a pacientes com HAS, em dois níveis de gravidade, acompanhados no ambulatório da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (INCOR). A coleta de dados constituiu-se de entrevista clínica com médico Cardiologista e posteriormente por avaliação neuropsicológica composta dos seguintes testes: Dígitos e Códigos da Escala de Inteligência Wechsler Adultos, Teste de Trilhas parte A e B, Fluência Verbal (Fonêmica e Semântica), Teste de Nomeação de Boston, Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey, Figura Complexa de Rey, Teste do Desenho do Relógio, T.O.V.A. Test. O T.O.V.A. Test, Dígitos Inversos, FV fonêmica e semântica, e o Teste de Trilhas parte B para medir os componentes de controle inibitório (CI), atualização e alternância, respectivamente. Participantes com HAS estágio 2 tiveram pior desempenho nos testes de alternância e atualização, avaliados pelo Teste de Trilhas parte B e Dígitos Inversos, FV fonêmica e semântica. Tais resultados são compatíveis com dados da literatura e sugerem que pacientes com HAS possuem prejuízos mais significativos em FE, especificamente em alternância e atualização. E que este prejuízo é diretamente proporcional com a gravidade da HAS.

Descritores: Hipertensão; Cognição; Função executiva; Controle inibitório; Atualização; Flexibilidade Cognitiva; Adultos.

ABSTRACT

Moraes NC. Systemic arterial hypertension and cognition in adults: executive functioning. [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2019.

Systemic Arterial Hypertension (SAH) is a chronic disease with a high prevalence in the population and its aggravation has a slow and progressive repercussion on the tissues of target organs and, if left untreated, may lead to the development of severe vascular complications. Considering that the cerebral changes associated with the increase of the blood pressure (BP) are progressive, cumulative and irreversible, such modifications could cause negative effects in the cognitive performance. The objective of this study was to investigate the relationship between SAH and performance in tasks of executive functions (EF), comparing a control group (without SAH) to hypertensive patients at two levels of severity attended in the ambulatory of the Unit of Hypertension of Instituto do Coração (INCOR). Data collection consisted of a clinical interview with a Cardiologist and later by neuropsychological evaluation composed of the following tests: Digits and Symbol Digits of the Wechsler Adult Intelligence Scale, Trail Making Test Part A and B, Verbal Fluency (Phonemic and Semantic), Boston Naming Test, Rey Auditory-Verbal Learning Test, Rey Complex Figure, Clock Drawing Test and T.O.V.A. Test. The T.O.V.A. Test, Backward Digits, Phonemic and Semantic VF, and the Trail Making Test part B to measure inhibitory control (IC), update and shifting components, respectively. Patients with SAH stage 2 had worse performance in the shifting. These results are compatible with data from the literature and suggest that patients with SAH have more significant impairment in EF, specifically in alternation and update. And that this impairment is directly proportional to the severity of SAH.

Descriptors: Hypertension; Cognition; Executive function; Inhibitory control; Update; Shifting; Adults.

1. INTRODUÇÃO

A hipertensão arterial sistêmica (HAS) é uma das doenças crônicas mais prevalentes entre adultos, acometendo 24,7% dos moradores das capitais brasileiras (Silva, 2016; Vigitel, 2018). A HAS não tratada tem consequências negativas, com o desenvolvimento de complicações cardiovasculares graves, incluindo a insuficiência renal crônica, doença arterial coronária (DAC) e acidente vascular cerebral (AVC) (Wolf-Maier et al., 2003; Maule et al., 2008; Egan et al., 2010). Mais recentemente, investigadores têm examinado o impacto da HAS sobre a cognição, especialmente, em tarefas associadas ao conceito de funções executivas (FE).

Os mecanismos por meio dos quais a HAS afeta a cognição ainda não são plenamente conhecidos. Alguns estudos sugeriram que a combinação de idade avançada e HAS fomenta interações multifacetadas em vias fisiopatológicas, levando, por exemplo, às doenças de pequenos vasos, regulação alterada do fluxo sanguíneo e presença de sinais de hiperintensidade na substância branca (Novak e Hajjar, 2010). Além disso, reconhece-se a relação da HAS com aumento da resistência vascular cerebral e com lesões difusas e infartos lacunares múltiplos na substância branca, principalmente na região subcortical (Patterson et al., 2008; Chertkow, 2008). Estima-se que estas alterações cerebrais decorrentes da HAS podem ter um impacto negativo expressivo no desempenho em tarefas associadas às FE.

O conceito de FE envolve múltiplos processos cognitivos importantes envolvidos na regulação dos pensamentos e comportamentos (Miyake et al., 2000; Diamond, 2013; Moreira et al., 2017). O termo tem sido usado para descrever um número de habilidades que inclui vários componentes de processamento, tais como: interromper respostas irrelevantes, alternar entre tarefas, planejar e monitorar ações intencionais (Miyake et al., 2000; Jurado and Rosselli, 2007; Banich et al., 2009; Diamond, 2013). Alguns modelos teóricos consideram a inibição (controle inibitório), a atualização (memória operacional) e a alternância (flexibilidade cognitiva) como os principais domínios das FE (Miyake et al., 2000; Packwood et al., 2011; Ren et al., 2013; Wasserman and Wasseman, 2013; Friedman e Miyake, 2017).

O controle inibitório (CI) refere-se à capacidade de inibir deliberadamente respostas ou comportamentos dominantes, automáticos e impulsivos, quando necessário (Miyake et al., 2000; Diamond, 2006). A atualização está intimamente ligada à memória operacional e é responsável por substituir constantemente algumas informações durante a realização de tarefas (Miyake et al., 2000; Friedman e Miyake, 2017). E por fim, a alternância envolve a capacidade de controlar o desempenho entre diferentes tarefas, exigindo que as regras sejam mantidas ou desengajadas, conforme necessário (Miyake et al., 2000; Diamond, 2006; Friedman e Miyake, 2017).

São poucos os estudos que investigaram o efeito da HAS sobre os diferentes componentes da FE. É possível que estes componentes sejam afetados diferentemente por esta condição. Estudos focados na identificação de domínios específicos da FE influenciados pela presença de HAS podem contribuir na

identificação de mecanismos subjacentes deste prejuízo, visto que os componentes da FE podem depender de diferentes regiões cerebrais.

Considerando que as alterações cerebrais e do sistema nervoso central associadas à HAS são progressivas, cumulativas e irreversíveis, as consequências de tais modificações poderiam ocasionar efeitos negativos no desempenho cognitivo, especialmente nas FE. As evidências apontam que a HAS é um fator de risco para o comprometimento cognitivo, mesmo quando a pessoa não foi acometida por um AVC (Desmond et al., 1993; Waldstein et al., 2004; Freitag et al., 2006), principalmente por alterações do fluxo cerebral nos lobos frontais, responsáveis pelo funcionamento executivo. Portanto, se faz necessária a realização de mais estudos com vistas a proporcionar novos conhecimentos nessa área (Smith et al., 2016).

Dessa forma, o presente estudo investigou quais domínios das FE são mais afetados pela presença de HAS, em dois níveis de gravidade, em uma amostra não acometida por demência.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Investigar a relação entre HAS e FE, comparando um grupo controle (sem hipertensão) a pacientes com HAS, em dois níveis de gravidade, acompanhados no ambulatório da Unidade de Hipertensão do Instituto do Coração (INCOR).

2.2 Objetivos específicos

- Comparar adultos sem HAS a àqueles com HAS, em dois níveis de gravidade, no desempenho em testes associadas aos componentes das FE, a saber, controle inibitório, alternância e atualização;
- Examinar se as alterações em atenção e velocidade de processamento podem explicar os déficits observados em testes de FE nos participantes com HAS e no grupo controle;
- Examinar a associação entre os valores de PA (Pressão Arterial Diastólica [PAD], Pressão Arterial Sistólica [PAS], Pressão Arterial Diastólica Central [PADc], Pressão Arterial Sistólica Central [PASc]) e o desempenho em testes associados aos componentes das FE.

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1 Hipertensão Arterial Sistêmica e cognição

A HAS é uma doença crônica, de causas clínicas multifatoriais associadas a alterações funcionais, estruturais e metabólicas, caracterizada por níveis elevados e sustentados de PA (Arruda et al., 2005). A PA é comumente expressa como a razão entre a PAS, que é a pressão que o sangue exerce nas paredes arteriais quando o coração se contrai, e a PAD, que é a pressão quando o coração relaxa (Oparil et al., 2018).

Normalmente, a HAS é dividida em duas categorias: primária e secundária. A primária, que ocorre em 90 a 95% dos casos, é de origem multifatorial, incluindo mecanismos hemodinâmicos, neuronais, hormonais e renais, e não é possível identificar uma causa única da elevação crônica na pressão sanguínea. Seu tratamento se constitui na normalização dos valores de PA com medidas não farmacológicas e farmacológicas. A HAS secundária, que caracteriza apenas 5 a 10% dos casos, se deve a uma doença subjacente, que pode ser corrigida ou tratada (Fagard, 1995; Luft, 2001; Woods et al., 2005).

Aproximadamente um em cada quatro adultos são hipertensos (Forouzanfar et al., 2017). A taxa global de HAS aumentou de 17.307 em 1990 para 20.525 em 2015 (Huffman e Lloyd-Jones, 2017), tornando-se um problema de saúde pública devido a seu impacto econômico sobre o sistema social e de saúde, além de refletir na qualidade e expectativa de vida dos indivíduos (Moraes et al., 2012;

Pereira, 2015). No Brasil, 25% da população adulta é hipertensa e estima-se que em 2025 esse número aumentará em 60%, atingindo uma prevalência de 40% (Silva et al., 2016).

Com o crescimento populacional, a quantidade de pessoas com HAS não controlada tem aumentado (WHO, 2014). Por ser predominantemente assintomática e idiopática, a maioria das pessoas afetadas não está ciente de sua presença, aumentando assim a ocorrência de complicações associadas, especialmente na população idosa (Brasil, 2002; Ong et al., 2007; Porapakkham et al., 2008). A consciência do diagnóstico é um determinante importante para o tratamento e para aderência à medicação. O controle adequado da PA tem demonstrado reduzir o risco de complicações cardiovasculares, incluindo a DAC, insuficiência cardíaca, AVC, infarto do miocárdio, fibrilação atrial, doença arterial periférica, doença renal crônica e comprometimento cognitivo (Oparil et al., 2018).

Mesmo na ausência destas complicações mais graves, a HAS acomete os órgãos-alvo de diferentes formas. As lesões em rins e coração secundárias à HAS são as mais estudadas e reconhecidas, enquanto que o envolvimento cerebral não é documentado de forma tão expressiva, embora exista uma relação já documentada entre a saúde cerebral e cardiovascular (Gorelick et al., 2017).

Existem algumas evidências de que os fatores de risco cardiovasculares estão associados com o déficit cognitivo e algumas formas de demência (Harrington et al., 2000; Morris et al., 2002; Elias et al., 2003; Hebert et al., 2004; Kuo et al., 2004; Waldstein et al., 2004; Kearney et al., 2005; Maule et al., 2008; Gorelick et al. 2017), sendo a HAS o fator de risco mais reconhecido para a Demência Vascular (DV) e possivelmente para a Doença de Alzheimer (DA)

(Kilander et al., 1998; Morris et al., 2002). E ainda alguns estudos sugerem que a presença de PA elevada tem uma relação com comprometimento cognitivo na ausência de AVC (Desmond et al., 1993; Waldstein et al., 2004; Freitag et al., 2006) e que a HAS é um dos mais importantes fatores de risco para o déficit cognitivo e DV em pessoas idosas sem história de AVC (Desmond et al., 1993; Elias et al., 2003; Freitag et al., 2006).

Waldstein et al. (2005) tiveram como objetivo analisar a relação entre os níveis de HAS e cognição em uma amostra de 101 idosos (idades entre 53-84 anos, 62% do sexo masculino, sendo 29% com diagnóstico de HAS) em um estudo transversal. Relataram que os participantes com HAS tiveram pior desempenho em testes de memória não-verbal, velocidade motora e destreza manual. Quando fizeram a comparação entre os grupos com e sem HAS, aqueles com HAS e que também não estavam controlados com o uso de medicamentos demonstraram pior desempenho nos testes que avaliam as funções descritas acima.

Por outro lado, um estudo longitudinal (Posner et al., 2002), realizado ao longo de sete anos, acompanhou 1.259 sujeitos com e sem histórico de HAS com objetivo de identificar mudanças no desempenho cognitivo ao longo dos anos e risco para demência. O histórico de HAS não se associou a um risco aumentado para DA, mas sim para DV. Em comparação com participantes normotensos ou sem doença cardíaca, aqueles com HAS ou doença cardíaca sozinha não tiveram aumento no risco para DV. Porém, quando ambas estavam presentes (HAS e doença cardíaca), houve um aumento de três vezes no risco para DV. Concluíram, então, que após os 65 anos apenas a presença de HAS não está

associada com piora cognitiva, mas quando há outras doenças cardíacas associadas, o histórico de HAS pode ser um antecedente de DV.

Iadecola et al. (2016) publicaram um posicionamento científico com o objetivo de identificar os principais achados sobre o impacto da HAS na cognição, para identificar lacunas e oferecer orientações. Um grupo de pesquisadores com experiência na área se reuniu para revisar a literatura e resumir os dados disponíveis. Através deste levantamento bibliográfico e de um consenso entre os pesquisadores participantes, os achados revelaram que as associações entre HAS e funcionamento cognitivo foram observadas principalmente com testes de cognição global e FE. Observaram que o padrão de comprometimento cognitivo associado à HAS frequentemente se distinguia do padrão das doenças neurodegenerativas, principalmente pela falta de achados consistentes sobre o impacto da HAS na memória, por exemplo, que é a característica relevante para o diagnóstico de DA.

Os resultados das pesquisas sobre a relação entre HAS e cognição, nem sempre são consistentes, visto que alguns estudos não observaram esta relação (Elias et al., 1990; Tsivgoulis et al., 2009). As inconsistências nos resultados das pesquisas podem refletir o momento da medição e o tempo de exposição à HAS, em relação à idade dos participantes dos estudos. Existe a possibilidade do efeito da HAS ser cumulativo, e que a exposição à doença exerça um efeito deletério após um certo número de anos de exposição (Köhler et al., 2014).

As investigações fizeram progressos notáveis na melhoria da compreensão sobre o efeito da HAS na cognição (Smith, 2016), mas há muito para ser aprendido, como, determinar se a doença cerebrovascular é suficiente para

explicar o comprometimento cognitivo. Esse julgamento é difícil de ser feito, pois é visto com frequência infartos cerebrais silenciosos, extensas hiperintensidades da substância branca e microinfartos em idosos sem demência (Cordonnier et al., 2007; Debette e Markus, 2010; Vermeer et al., 2010).

3.3 Envolvimento cerebral da Hipertensão

Excluindo a idade, a HAS é o fator de risco mais importante para a patologia vascular cerebral, contribuindo para o AVC e para demência (Iadecola e Gorelick, 2003; Gasecki et al., 2013). Além disso, o cérebro é um dos principais órgãos-alvo, para o qual a PA elevada é particularmente prejudicial, contribuindo para desfechos negativos da doença (Moser e Roccella, 2013; Faraco e Iadecola, 2013).

Os vasos sanguíneos cerebrais são o alvo principal dos efeitos deletérios da HAS no cérebro. A HAS pode levar a uma alteração patológica da parede vascular, comprometendo respostas hemodinâmicas vitais que regulam a perfusão cerebral e/ou a ruptura da barreira hematoencefálica, levando a grandes alterações no microambiente cerebral (Faraco e Iadecola, 2013; Moser e Roccella, 2013). A maioria das alterações na vasculatura cerebral induzida pela HAS pode contribuir para o comprometimento cognitivo, visto que estas alterações estão associadas à hipoperfusão, AVC isquêmico e hemorrágico, além de lesão da substância branca (Iadecola et al., 2016).

A HAS também está associada às alterações nas pequenas artérias e arteríolas que suprem a substância branca subcortical e os gânglios basais,

podendo resultar na doença de pequenos vasos (Pantoni, 2010). Esta se manifesta por lesões da substância branca, infartos lacunares e micro-hemorragias cerebrais (Schmidt et al., 2016). Embora o curso da doença possa ser silencioso, as lesões da doença de pequenos vasos podem se acumular com o tempo no parênquima cerebral, aumentando o risco de comprometimento cognitivo (Prins et al., 2005; Schmidt et al., 2016).

Há evidências clínicas que sugerem que lesões na substância branca sejam mais prevalentes entre pessoas com HAS e que a PA cronicamente elevada pode se associar a maior gravidade (van Dijk et al., 2004). Além disso, indivíduos com HAS descontrolada parecem ter maior prevalência de lesões graves na substância branca do que aqueles com hipertensão controlada ou normotensos (Liao et al., 1996; de Leeuw et al., 2002).

Um estudo transversal de base populacional com ressonância magnética mostrou uma associação positiva entre HAS e a gravidade das lesões da substância branca (Longstreth et al., 1996). O Rotterdam Scan Study constatou que tanto o aumento quanto a diminuição dos níveis pressóricos estão relacionados a lesões da substância branca (de Leeuw et al., 1999).

Outro estudo (van Dijk et al., 2004) avaliou a relação entre PA e suas mudanças ao longo do tempo com lesões cerebrais na substância branca, bem como sua gravidade, e a relação entre HAS, seu tratamento e lesões severas na substância branca em 10 coortes europeias com idosos sem demência. Seus resultados demonstraram que os níveis pressóricos sistólicos e diastólicos mais elevados estavam associados a uma maior prevalência de lesões graves de substância branca periventricular e subcortical. Os participantes da pesquisa que

tiveram aumento da PAD ao longo do tempo apresentaram mais lesões da substância branca do que aqueles que permaneceram estáveis. O aumento da PAS foi associado a uma maior prevalência de lesões graves da substância branca periventricular e subcortical.

Após anos de exposição, a HAS provoca alterações estruturais nos pequenos vasos cerebrais, como espessamento das paredes dos vasos com estreitamento do lúmen, hialinose dos meios resultando em rigidez e alongamento tortuoso (Pantoni and Garcia, 1997). Juntas, essas mudanças levam ao aumento da resistência vascular e, conseqüentemente, à hipoperfusão crônica no cérebro (van Dijk et al., 2004). Além disso, a HAS de longa duração pode prejudicar a autorregulação cerebral (Paulson et al., 1990).

Os infartos silenciosos na substância branca podem afetar as conexões entre o córtex pré-frontal e os núcleos subcorticais profundos e podem interromper a conectividade entre essas regiões, resultando em um funcionamento alterado nos lobos frontais (Bogousslavsky et al., 1988; Browndyke et al., 2002; O'Sullivan et al., 2004; Van Petter et al., 2004). Em geral, pessoas com danos nos lobos frontais demonstram prejuízo relacionados às funções executivas (Arnster et al., 2012).

3.4 Funções Executivas e modelos teóricos

A FE é amplamente definida como uma coleção de múltiplos processos cerebrais de monitoramento e controle. É de particular importância para a vida cotidiana devido ao importante papel que tem na regulação dos pensamentos e

dos comportamentos, em um ambiente em constante mudança que demanda flexibilidade constante (Diamond, 2013; Schmidt et al., 2016; Moreira et al., 2017).

Lezak et al. (2012) relataram que FE são compostas pela volição, planejamento, comportamento ativo e desempenho efetivo, garantindo ao indivíduo uma maior possibilidade de atingir seus objetivos de maneira competente, à medida que o aspecto motivacional seleciona no ambiente externo ou interno, estímulos, objetos ou processos como objetivos a serem alcançados. A partir disso, há uma análise da sucessão de passos para alcançar tais objetivos e, em seguida, esse planejamento se transforma em ação.

Por operar através de diversos sub processos, existem vários métodos psicométricos para identificar os principais processos subjacentes ao funcionamento executivo, tendo em vista que existem componentes separáveis, mas interdependentes, que são subjacentes ao desempenho nas tarefas executivas complexas (Rhodes e Parra, 2017).

Ao longo dos anos, pesquisadores têm estudado o fracionamento das FE e têm desenvolvido uma ampla gama de medidas para avaliar o funcionamento executivo. Porém, as tarefas são complexas e há uma preocupação sobre a impureza do que elas realmente avaliam (Jurado e Rosselli, 2007; MacPherson et al., 2015). Além disso, as observações clínicas indicam algumas dissociações no desempenho em diferentes tarefas executivas, como, por exemplo, quando alguns pacientes apresentam comprometimento no Teste de Classificação de Cartas de Wisconsin Test, mas não na tarefa da Torre de Hanoi, sugerindo que as FE podem não ser completamente unitárias (Shallice, 1988; Godefroy et al., 1999; Miyake et al., 2000).

Para tanto, os métodos psicométricos e modelos matemáticos são frequentemente usados para identificar processos centrais e seus diferentes componentes. Discute-se se as FE são unitárias ou se poderiam ser fracionadas (Miyake et al., 2000; Miyake e Friedman, 2012).

Um dos estudos mais influentes identificou três aspectos frequentemente postulados no conceito de FE, a saber, a atualização do conteúdo da memória operacional, troca de tarefas ou conjuntos mentais (alternância) e inibição de respostas preponderantes (controle inibitório) (Miyake et al., 2000; Bock et al., 2019). Outros modelos teóricos também consideram esses três aspectos ou processos que são comumente destacados quando se explica o desempenho em medidas de funcionamento executivo (Packwood et al., 2011; Ren et al., 2013; Wasserman e Wasserman, 2013; Friedman e Miyake, 2017).

O CI refere-se à capacidade de inibir respostas ou comportamentos, se a reação é inadequada em um determinado contexto. A atualização é responsável por limpar e atualizar a memória operacional para o uso eficiente da capacidade de processamento, quando as informações não são mais relevantes para os objetivos atuais. A alternância é a capacidade de alternar entre diferentes tarefas, ou estímulos, exigindo que as regras sejam mantidas ou desengajadas, conforme necessário (Miyake et al., 2000; Diamond, 2006; Friedman e Miyake, 2017).

Na Tabela 1, observam-se exemplos de testes neuropsicológicos que avaliam os três principais domínios das FE. É importante ressaltar que medidas cognitivas, em geral, medem múltiplos domínios da cognição humana, mas há sempre um domínio que é o foco central do teste.

Tabela 1. Principais testes neuropsicológicos que avaliam CI, atualização e alternância.

Componente	Tarefa	Mecanismo utilizado
FE	neuropsicológica	
Controle Inibitório	Teste de <i>Stroop</i> (MacLeod, 1991)	Palavras coloridas (como "verde") escritas na cor de outra tinta ("vermelho"), quando é necessário ignorar o significado da palavra (inibir a resposta prepotente da leitura) e relatar apenas a cor da tinta.
	<i>Go-no-go tasks</i> (Diamond, 2013)	Esse tipo de tarefa exige que o indivíduo iniba uma resposta para dar outra, como por exemplo pressionar um botão quando um estímulo aparecer, e não pressionar quando um estímulo diferente aparecer.
	Dígitos Inversos (Nascimento et al., 2004)	Solicitar para que o indivíduo diga do fim para o começo uma sequência de números, exigindo que mantenha os números mentalmente e trabalhe com eles, simultaneamente.
Atualização	Fluência Verbal (Lezak et al., 2004)	O indivíduo deve falar o maior número de palavras que conseguir com a mesma ordem semântica ou fonêmica durante sessenta segundos. Nesta tarefa, o indivíduo necessita recuperar a palavra dentro de uma determinada categoria fonêmica ou semântica e acompanhar as palavras que já foram produzidas para evitar repetição

		Solicita-se ao indivíduo que reordene nomes de animais ou números pelo tamanho crescente (gato, elefante, formiga, tigre x formiga, gato, tigre, elefante).
	Reordenar itens (Diamond, 2013)	
	Teste de Trilhas Parte B (Arbuthnott e Frank, 2000)	O indivíduo necessita ligar números e letras, alternando-os, em ordem crescente o mais rápido que conseguir.
Alternância	Wisconsin Card Sorting Task (Stuss et al., 2000)	Cada cartão pode ser classificado por cor, forma ou número. O indivíduo deve deduzir o critério de classificação com base no feedback e alternar de maneira flexível as regras de classificação sempre que o avaliador fornecer.

NOTA: Adaptado de Miyake et al., 2000; Diamond, 2003; Rabinovici et al., 2015; Shao et al., 2014.

3.5 Funções Executivas e Hipertensão

É possível que os efeitos da HAS sobre os diferentes componentes das FE sejam diferentemente afetados. Os estudos focados nesta identificação podem contribuir na descoberta de domínios específicos das FE influenciados pela presença de HAS. Isso facilitaria a identificação de mecanismos subjacentes deste prejuízo, visto que os componentes das FE podem recrutar diferentes áreas cerebrais. Por exemplo, o CI tem sido associado aos lobos frontais, particularmente, ao giro frontal inferior direito (Aron et al., 2014), enquanto a atualização parece ser subsidiada pelos gânglios basais (Frank et al., 2001). A

alternância tem sido menos examinada em exames de neuroimagem funcional por envolver diferentes parâmetros dentro da mesma tarefa (Friedman e Miyake, 2017).

Devido ao limitado número de publicações sobre o impacto da HAS sobre os componentes da FE, realizou-se uma busca nas bases de dados eletrônicas Lilacs, Scielo e Pubmed com as seguintes palavras-chave e cruzamentos: “executive function OR executive functioning AND hypertension”. As buscas foram feitas entre Janeiro de 2017 e Janeiro de 2019, localizando um total de 334 trabalhos.

Os títulos e resumos foram analisados e foi feita uma seleção de artigos de acordo os seguintes critérios de inclusão: a) uma ou mais medidas cognitivas, sendo ao menos uma delas de FE; b) estar disponível em Português ou Inglês; c) incluir dados de HAS com medidas objetivas e não somente de auto relato; d) estudos que incluíssem adultos jovens, de meia idade e idosos. Os critérios de exclusão foram: a) investigações com objetivo primário em outras doenças - diabetes, demências, obesidade, dislipidemia; b) estudos de intervenção; c) pesquisas com participantes com AVC; d) pesquisas que incluíssem participantes com Comprometimento Cognitivo Leve (CCL), Comprometimento Cognitivo Sem Demência (CIND) e Demência; e) estudos que incluíssem participantes com HAS não tratada com medicações; f) estudos de série de casos, relato de casos, editoriais e revisões. Esta seleção gerou um total de 50 artigos.

A última etapa compreendeu a leitura dos artigos na íntegra e discussão com um outro pesquisador sobre os critérios de inclusão e exclusão para a realização da seleção final dos artigos.

Foram selecionados 12 trabalhos que investigaram a relação entre HAS e FE, sendo 9 transversais e 3 estudos longitudinais. A seguir, encontram-se duas Tabelas que reúnem os estudos transversais (Tabela 2) e longitudinais (Tabela 3) com os principais achados sobre HAS e funcionamento executivo. Nas tabelas foram incluídos somente os resultados que poderiam informar sobre os aspectos das FE, segundo o modelo de Miyake et al. (2000).

Tabela 2. Estudos transversais sobre FE e HAS.

Autores,	Objetivos	Amostra	Testes de FE	Principais resultados
ano de publicação				
Waldstein et al., 1996.	Investigar a interação entre HAS em relação ao desempenho nos testes neuropsicológicos.	a N = 173; os grupos foram divididos em jovens (≤ 40 anos) e meia idade (≥ 41 anos), com HAS e sem HAS, totalizando 4 grupos. Todos os participantes eram do sexo masculino devido a amostra ser	Fluência Verbal Fonêmica, Teste de Trilhas parte B e teste de <i>Stroop</i> .	O grupo jovem com HAS mostrou desempenho significativamente inferior ao dos jovens sem HAS no teste de <i>Stroop</i> , demonstrando pior CI. Não houve diferença entre os grupos de meia idade.

			composta de um estudo sobre uso de medicações em homens.		
Kuo et al., 2004.	Determinar a relação entre PA e diferentes domínios cognitivos, e analisar a relação entre a diminuição da pressão ortostática e funções cognitivas em um grupo de idosos relativamente saudável.	N = 70; ≥ 65 anos, idosos com HAS.	Teste de Trilhas parte B e Fluência Verbal (fonêmica e semântica).	Maior PA esteve associada com pior desempenho em alternância, medida pelo teste de Trilhas parte B. Cada aumento de 10 mmHg da PAS foi associado a um aumento de 2,31 vezes no risco de comprometimento neste teste.	
Vicario et al., 2005.	Identificar o efeito da HAS na cognição e diferenciar este efeito de outros processos de deterioração	N = 90, sendo 60 hipertensos e 30 normotensos com idade ≥ 65 anos.	Versões verbal e visual do teste de Trilhas parte B e teste de Stroop.	Os participantes com HAS tiveram pior desempenho no teste de Trilhas parte B, medida de alternância, com maior número de	

	esperados no				erros e pior
	envelhecimento.				desempenho de
					CI, medido pelo
					teste de <i>Stroop</i> .
Hannesdottir et al., 2009.	Investigar quais habilidades cognitivas são as mais afetadas nos hipertensos tratados versus não tratados e controles.	N = 80; ≥ 59 anos, sendo 40 participantes tratados, 10 não tratados e 30 sem HAS.	Dígitos Inversos, Fluência Verbal Fonêmica e teste de Trilhas parte B.	Em comparação com os normotensos, o grupo com HAS não tratada apresentou pior desempenho no teste de Fluência Verbal Fonêmica, responsável por avaliar atualização e CI.	
Bucur e Madden, 2010.	Desenvolver uma definição precisa das diferenças cognitivas a presença de HAS.	N = 131, sendo 71 participantes sem HAS e 58 com HAS, categorizados em jovens (19-39 anos), meia idade (41-58 anos) e idosos (60-79 anos).	Fluência Verbal Fonêmica, teste de Trilhas parte B e teste de <i>Stroop</i> .	O grupo de participantes mais velhos com HAS teve pior desempenho do que os normotensos de mesma faixa etária em todos os testes de FE, indicando	

					prejuízo de CI, atualização e alternância.
Giordano et al., 2012.	Investigar a relação de diferentes componentes da PA com funcionamento cognitivo e reserva cognitiva e identificar quais domínios são mais afetados.	N = 288, sendo 234 participantes com HAS e 54 sem HAS com idade ≥ 50 anos.	Teste de Trilhas parte B e Fluência Verbal Fonêmica.	Não houve diferença entre os grupos de participantes com HAS e sem HAS em relação ao desempenho nos testes de FE.	
Matoso et al., 2013.	Comparar o desempenho cognitivo de idosos com HAS e sem HAS com pelo menos 5 anos de escolaridade.	N = 45, sendo 17 idosos sem HAS e 28 com HAS com idade ≥ 60 anos e < 80 anos.	Teste de Trilhas parte B.	O grupo com HAS teve pior desempenho no teste de Trilhas parte B quando comparado ao grupo sem HAS, indicando prejuízo de alternância.	

Alipour e Goldust, 2015.	Avaliar a relação entre as medidas de PA (PAS, PAD e Pressão de Pulso [PP]) e funções cognitivas e reserva cognitiva.	N = 500, sendo 248 participantes com HAS e 252 sem HAS, com idade ≥ 62 anos.	Teste de Trilhas parte B e Fluência Verbal Fonêmica.	Não houve diferença significativa nas medidas de FE entre os grupos.
Li et al., 2015.	Avaliar o desempenho cognitivo de participantes com HAS em uma grande amostra de pessoas chinesas.	N = 1007, sendo 405 participantes com HAS e 602 sem HAS com idades entre 57-70 anos.	Teste de Trilhas parte B e teste de <i>Stroop</i> .	O grupo com HAS teve pior desempenho nos testes que avaliavam CI e alternância quando comparados com grupo sem HAS.

Nota: Testes de FE = Teste de Funções Executivas; N = tamanho da amostra; PA = Pressão Arterial; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; FE = Funções Executivas.

Nos estudos transversais foi possível verificar que o teste de Trilhas parte B foi utilizado em todos os estudos, porém nem todos tiveram resultados alterados. O teste de *Stroop* também foi utilizado pela maioria dos estudos. Essas duas tarefas foram as mais estudadas em participantes com HAS, sugerindo que CI e alternância são os domínios mais afetados em sujeitos hipertensos. Apenas dois estudos (Giordano et al., 2012; Alipour e Goldust, 2015) não encontraram prejuízo de FE nos grupos com HAS.

Tabela 3. Estudos longitudinais sobre FE e HAS.

Autores, ano de publicação	Objetivos	Amostra	Testes de FE	Resultados
Yasar et al., 2011.	Avaliar a PAS ou a PP e mudanças cognitivas de idosas ao longo de 9 anos.	N = 336, sendo 103 idosas sem HAS, 124 com HAS, com medidas de PAS = 140-159 mmHg e 109 idosas com HAS e valores de PAS $\geq$ 160 mmHg, com idades entre 70-80 anos.	Teste de Trilhas parte B.	O grupo com HAS grau moderado teve cinco vezes mais risco de apresentar comprometimento no teste de Trilhas parte B, medida de alternância, quando comparado ao grupo de idosas sem HAS.
Vicario et al., 2011.	Observar a evolução cognitiva de participantes com HAS ao longo de 6 anos.	N = 60, participantes com HAS e idade $\geq$ 68 anos.	Teste de Trilhas parte B e teste de <i>Stroop</i> .	Em 6 anos de seguimento, observou-se declínio em alternância (medido através do teste de Trilhas parte B) e controle inibitório (teste de <i>Stroop</i>).
Chen et al., 2015.	Examinar as associações entre os	N = 247; os grupos foram divididos em	Teste de Trilhas	Não houve diferença significativa entre os

níveis de PA e mulheres sem HAS parte B. grupos, tanto nas
 cognição em (91), pré-hipertensos análises iniciais
 mulheres de meia (108) e com HAS quanto nas análises
 idade e mais velhas (48). de seguimento.
 ao longo de 10 anos.

Nota: N = tamanho da amostra; Testes de FE = Teste de Funções Executivas; PA = Pressão Arterial; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PP = Pressão de Pulso; HAS = Hipertensão Arterial Sistêmica; FE = Funções Executivas.

Nos estudos longitudinais, os resultados são mais heterogêneos. Dois encontraram diferenças significativas na evolução do desempenho cognitivo entre normotensos e hipertensos em aspectos das FE (Yasar et al., 2011, e Vicario et al., 2011) e um não encontrou (Chen et al., 2015). O tempo de seguimento, o tamanho da amostra, faixa etária e escolaridade dos sujeitos podem justificar as diferenças nos achados destes estudos.

Para sintetizar tais resultados, abaixo encontram-se duas Tabelas (Tabela 4 e Tabela 5) com os artigos transversais e longitudinais, respectivamente, com as tarefas mais afetadas no grupo de hipertenso.

Tabela 4. Síntese dos testes alterados em estudos transversais.

Artigos	Dígitos	FV	FV	Teste de	TMT-B
	Inversos	fonêmica	semântica	Stroop	
Waldestein et al., 1996	0	0	0	X	0
Kuo et al., 2004.		0	0		X
Vicario et al., 2005				X	X
Hannesdottir et al., 2009	0	X			X
Bucur e Madden, 2010		X		X	X
Giordano et al., 2012		0			0

Matoso et al., 2013			X
Alipour et al., 2015	0	0	0
Li et al., 2015		X	X

Nota: FV = Fluência Verbal; TMT-B = Teste de Trilhas parte B; 0=aplicado; X=alterado

A Tabela 4 mostra que os estudos de Alipour et al. (2015) e Vicario et al. (2005) utilizaram as mesmas tarefas para analisar alternância (teste de Trilhas parte B) e CI (teste de *Stroop*), mas tiveram resultados discordantes, sendo um com resultados negativos (Alipour et al., 2015) e o outro com resultados positivos (Vicario et al., 2005).

Alipour e Goldust (2015) avaliaram 500 indivíduos, sendo 252 normotensos e 248 hipertensos com idade média de $76,14 \pm 12,65$ anos, submetidos ao Mini-Exame do Estado Mental (MEEM), Dígitos, teste de memorização de uma história curta com e sem interferência, Teste do Desenho do Relógio (TDR), Teste de Trilhas parte A e B, Fluência Verbal Fonêmica. O grupo com HAS demonstrou desempenho significativamente mais baixo no MEEM, na memorização da história com interferência após 10 minutos e no TDR.

Outra pesquisa também indicou resultados negativos quanto a alterações nos testes de FE no grupo de participantes com HAS. Giordano et al. (2012) investigaram as relações entre os diferentes componentes da PA (PP, PAD e PAS) com a função cognitiva em uma amostra de 288 sujeitos com média de $73,5 \pm 10,1$ anos de idade (variação entre 53-94 anos). Todos realizaram o MEEM e uma bateria neuropsicológica composta por Dígitos, para avaliar memória de curto prazo, e um teste de memorização de uma história que avaliou a memória episódica, com evocação imediata e tardia; teste de Trilhas parte B, Fluência

Verbal Fonêmica e o TDR que mediram FE; a atenção foi avaliada pelo teste de Trilhas parte A e pelo teste de figuras sobrepostas. Utilizaram uma amostra normativa de indivíduos italianos com idade ≥ 50 anos para comparar os resultados da bateria neuropsicológica, e classificar os participantes da pesquisa com desempenho cognitivo normal ou prejudicado. O grupo com HAS apresentou desempenho significativamente mais baixo no MEEM, no resgate imediato e tardio no teste da história, e no TDR, sendo que tanto a PAS quanto a PP foram preditores independentes destes resultados.

Os outros seis estudos encontraram diferenças significativas entre grupo de hipertensos e normotensos, que a seguir serão detalhados. Waldstein et al. (1996) examinaram a interação entre idade e HAS como preditores do desempenho cognitivo em uma amostra de 123 participantes com HAS, comparados a 50 sem HAS. Os grupos foram divididos em participantes jovens (< 40 anos, 23-40) e de meia-idade (> 41 anos, 41-56). A avaliação cognitiva era constituída pelos seguintes testes: teste de lista de palavras (*Ryan's Verbal Paired-Associative Learning Test*), Memória Lógica da Escala Wechsler de Memória, Dígitos Diretos da Escala de Inteligência Wechsler para Adultos Terceira Edição (WAIS-III) – Aprendizagem/Memória; Códigos da WAIS III, *Recurring Word test* e *Recurring Faces test* – Reconhecimento de memória; teste de Trilhas parte A e B, Dígitos da WAIS III, Fluência Verbal Fonêmica com as iniciais F, A e S – Atenção/Velocidade psicomotora; *Grooved Pegboard test* – Destreza motora; *Finger Tapping Hand* teste – Velocidade motora; *Dynamometer test* – Força de preensão; *Maze Learning Test*, Blocos de Corsi, teste de *Stroop* – Atenção/FE. Os resultados revelaram que os jovens com HAS tiveram

desempenho significativamente pior no teste de *Stroop* do que os jovens sem HAS, enquanto que os hipertensos e normotensos de meia-idade, curiosamente, não diferiram neste teste. Os hipertensos tiveram desempenho pior do que os normotensos, tanto jovens quanto de meia-idade, nos testes de destreza motora, sendo que os hipertensos levaram mais tempo para completarem o teste *Grooved Pegboard* com a mão dominante. Não houve diferença entre os grupos nas demais funções avaliadas.

O estudo de Kuo et al. (2004) examinou a relação entre PA e os diferentes domínios cognitivos e a relação entre o declínio ortostático da PA e as funções cognitivas, em um grupo de 70 idosos com 65 anos ou mais (variando entre 65-85 anos e com média de $72,0 \pm 4,4$). Todos os participantes realizaram os seguintes testes: Memória Lógica I e II mais Reprodução Visual I e II da Escala Wechsler de Memória, teste de Trilhas parte A e B e Fluência Verbal. Cada escore do teste foi transformado em z-escore se tivesse distribuição normal, caso contrário seu valor bruto foi usado para análise. Os participantes foram considerados com desempenho comprometido se o escore z ou escore z composto estivesse abaixo do percentil 25 da população do estudo. Utilizou-se a regressão logística para avaliar a relação entre PAS ou a magnitude do declínio ortostático da PAS em relação ao comprometimento de cada função cognitiva. A elevação da PA foi associada ao comprometimento no teste de Trilhas parte B, sendo que a cada aumento de 10 mmHg na PAS houve um aumento de 2,31 vezes no risco de comprometimento do teste de Trilhas parte B. O aumento da PAS não esteve associado às demais medidas cognitivas. Não houve associação significativa entre a PAS e qualquer uma das medidas cognitivas, independente das

alterações ortostáticas terem sido avaliadas em 1, 3 ou 5 minutos após a permanência em pé dos sujeitos.

Vicario et al. (2005) encontraram que os participantes com HAS tiveram pior desempenho nos testes Trilhas parte B e *Stroop* quando comparados aos normotensos, indo de encontro aos achados das duas pesquisas descritas acima. O objetivo do estudo foi identificar o efeito da HAS na cognição e diferenciar esse efeito do declínio produzido pelo envelhecimento normal. Para isso foram recrutados 60 pacientes com HAS de um consultório de cardiologia e 30 normotensos com idades entre 65 a 80 anos (média de $71,5 \pm 4,2$). Eles realizaram o MEEM como medida de cognição global; teste de Trilhas parte A e B nas versões escrita e oral como medida de FE e velocidade da atenção; o *New York University Paragraph Test* para medir memória de curto e longo prazo; teste de *Stroop* e Fluência Verbal Fonêmica como medida de CI; teste de série alternada e cópia de desenho para avaliar FE. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nos escores do MEEM, teste de séries alternadas e no teste de cópia de desenhos. No grupo com HAS houve pior desempenho de memória de longo prazo, velocidade de atenção e CI.

Participaram do estudo de Hannesdottir et al. (2009), 40 participantes com HAS tratada, 10 com HAS não tratada e 30 controles (sem HAS) com o objetivo de investigar quais habilidades cognitivas estavam mais afetadas em participantes com HAS tratada versus não tratada e controles. A bateria cognitiva era composta por MEEM, uma história da forma curta do WASI, Dígitos do WAIS III, Fluência Verbal Fonêmica, teste de Trilhas parte A e B, Memória Lógica I e II. O grupo com HAS tratada teve desempenho significativamente pior do que o grupo sem HAS

na recordação imediata e tardia dos testes de Memória Lógica. Em comparação com o grupo sem HAS, o grupo com HAS não tratada teve pontuação menor no MEEM, Fluência Verbal Fonêmica e teste de Trilhas parte A e B. Não houve diferença significativa entre o grupo com HAS tratada e não tratada nos testes de Fluência Verbal e teste de Trilhas parte A.

Bucur e Madden (2010), com o objetivo de desenvolver uma definição mais precisa das diferenças cognitivas entre indivíduos com HAS e sem HAS, recrutaram 134 participantes, sendo 71 sem HAS e 58 com HAS, categorizados em jovens (19-39 anos), grupos de meia-idade (41-58 anos) e idosos (60-79 anos). Todos os participantes realizaram os testes: Fluência Verbal Fonêmica, teste de Trilhas parte A e B, teste de *Stroop*, e uma versão computadorizada do Códigos. Foram criados escores compostos para as análises de FE. Para o cálculo do escore composto de tempo de reação foi usado o tempo utilizado no cartão 3 do teste de *Stroop* menos o tempo do cartão 1, e o tempo de execução da parte B menos o tempo de execução da parte A do teste de Trilhas, e Fluência Verbal Fonêmica, que foram somados e divididos por três. Para o escore composto de velocidade perceptiva foi utilizado o tempo de realização do Códigos, o tempo de execução do cartão 1 do teste de *Stroop* e tempo de execução do teste de Trilhas parte A. Todas as pontuações foram convertidas em escores z com base na média e no desvio padrão do grupo de adultos mais jovens. Os escores-z da FE do grupo de adultos mais velhos com HAS foram significativamente menores do que os do grupo de adultos mais jovens com HAS.

Com objetivo de comparar o desempenho cognitivo de idosos sem HAS e com HAS, Matoso et al. (2013) selecionaram 45 participantes, sendo 17

normotensos e 28 hipertensos, com média de 68 ± 1 e 69 ± 1 de idade respectivamente, com pelo menos 5 anos de escolaridade. A avaliação neuropsicológica era composta por *Cambridge Cognition-Revised*, (CAMCOG-R) teste de Trilhas parte A e B, e do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT). O grupo de hipertensos tiveram menor pontuação no CAMCOG-R, necessitaram de mais tempo para completarem o teste de Trilhas parte A e B, e tiveram desempenho significativamente menor no somatório do RAVLT quando comparados ao grupo de normotenso.

Na pesquisa de Li et al. (2015) o objetivo foi avaliar o desempenho cognitivo de hipertensos em uma amostra de pessoas do *Beijin Aging Brain Rejuvenation Initiative (BABRI)*. Participaram do estudo 1.007 participantes (264 com HAS e 602 sem HAS). Foram utilizados os seguintes testes para avaliar a cognição: MEEM, RAVLT, cópia da Figura complexa de Rey, o TDR, Códigos, Fluência Verbal, Teste de Nomeação de *Boston*, teste de *Stroop*, e teste de Trilhas parte A e B. O grupo com HAS apresentou pior desempenho nos testes de memória (RAVLT), FE (teste de *Stroop* e teste de Trilhas parte B) e MEEM comparados com grupo sem HAS.

Tabela 5. Síntese dos testes alterados nos estudos longitudinais.

Artigos	Dígitos	FV fonêmica	FV semântica	Teste de Stroop	TMT-B
Yasar et al., 2011					X
Vicario et al., 2011				X	X
Chen et al., 2015					0

Nota: FV = Fluência Verbal; TMT-B = Teste de Trilhas parte B; 0=aplicado; X=alterado.

O estudo de Yasar et al. (2011) tinha como objetivo examinar se a PAS ou PP elevada em mulheres idosas (70 a 80 anos) estava associada a mudanças nas habilidades cognitivas no início e durante um período de 9 anos. A amostra foi composta de mulheres que participaram do Projeto de Envelhecimento Saudável. Como critérios de inclusão da amostra, as participantes tinham que ter MEEM com pontuação maior que 24. Todas foram avaliadas cinco vezes em 9 anos de seguimento com intervalos de um ano e meio cada. As consultas eram realizadas em consultório ou em casa, conforme necessidade, e o protocolo incluiu avaliações físicas, cognitivas e funcionais, além de coleta de informações demográficas, psicossociais e médicas. Em 9 anos de seguimento, 90 participantes faleceram e 103 foram perdidos no follow-up. A amostra foi dividida em três grupos: normotensos ($PAS \leq 139$ mmHg), HAS estágio 1 ($PAS = 140-159$ mmHg) e HAS estágio 2 ($PAS \geq 160$ mmHg). A bateria cognitiva era composta por MEEM, teste de Trilhas partes A e B, evocação imediata e tardia do *Hopkins Verbal Learning Test-Revised* (HVLT-R). Nas análises transversais, os participantes com HAS estágio 1 apresentaram menor chance de comprometimento no teste de Trilhas parte A em comparação ao grupo sem HAS. Não houve diferença entre os grupos com HAS, estágio 1 e estágio 2, e grupo controle no desempenho dos testes Trilhas parte B, HVLT-I, MEEM, HVLT-D. Nas análises longitudinais, o risco de comprometimento cognitivo em qualquer teste não diferiu pelos níveis de PAS. Quando os participantes foram estratificados de acordo com a idade, os participantes com idade entre 76 e 80 anos do grupo HAS

estágio 1 apresentaram risco cinco vezes maior de comprometimento no teste de Trilhas parte B comparado ao grupo controle.

Vicario et al. (2011) tinham como objetivos estudar a trajetória cognitiva de uma coorte de idosos com HAS, identificar os domínios cognitivos afetados e correlacionar o desempenho cognitivo com as medidas de PA. Recrutaram 60 idosos com HAS, que receberam o diagnóstico aos 65 anos, e foram acompanhados por seis anos. A avaliação neuropsicológica era composta do MEEM, *New York University Paragraph Test* para avaliar memória de curto e longo prazo; teste de Trilhas parte A e B; TDR, teste de *Stroop*. Os testes foram administrados no início e a cada 2 anos de seguimento. Ao longo do seguimento, a memória de curto e longo prazo permaneceu inalterada. Houve declínio acentuado no teste de *Stroop* e no teste de Trilhas parte B, com queda significativa a partir do quarto ano de acompanhamento.

Chen et al. (2015) examinaram a relação entre PA e funções cognitivas em mulheres de meia-idade e idosas. O estudo foi feito a partir dos dados de 247 participantes, que tiveram a PA mensurada entre 1992 e 2002, bem como dados cognitivos completos. A avaliação cognitiva incluiu o teste de Trilhas parte B para FE; *Symbol Digits Modalities Test oral Version* para medir velocidade psicomotora; *Australian modified California Verbal Learning Test* e uma tarefa com uma lista de 10 palavras para avaliar memória. A amostra foi dividida em normotensos (PAS <120 e PAD <80); pré-hipertensos (PAS = 120-139 ou PAD = 80-89) e estágio 1 e 2 de HAS combinados (PAS ≥140 ou PAD ≥90). As análises mostraram que as mulheres sem HAS tinham memória imediata significativamente melhor do que aquelas que tinham pré-hipertensão (P=0.008) e

HAS ($P=0,019$). Mulheres sem HAS lembraram de mais palavras na evocação tardia do que mulheres com HAS. No seguimento, houve um efeito significativo nos dois grupos de HAS na memória episódica imediata e não em outras funções cognitivas.

Na maioria dos estudos, observou-se que a alternância e o CI são os componentes do funcionamento executivo que mais frequentemente se encontram prejudicados entre os grupos com participantes com HAS, quando comparados com grupos sem HAS, medidos usualmente pelos testes Trilhas parte B e teste de *Stroop*, respectivamente. Dentre os estudos analisados, 11 avaliaram alternância (06 com alterações), 06 avaliaram CI (05 com alterações) e 06 avaliaram atualização (02 com alterações).

É possível observar que os achados são controversos e que as diferenças metodológicas no controle de variáveis confundidoras, como tempo de doença, controle adequado da HAS, número de medicações, tamanho da amostra, entre outros, poderiam justificar tais resultados. A seguir, encontra-se o relato de uma investigação original sobre a relação entre HAS e desempenho cognitivo em adultos, que teve como foco o nível de gravidade da doença.

4. MÉTODOS

A presente investigação é um subprojeto decorrente de um estudo maior que tem como título “*Avaliação da Função Cognitiva em pacientes com Hipertensão Arterial e suas correlações com as alterações da Rigidez Arterial e do Fluxo Cerebral*”. Este estudo foi fruto de uma parceria entre a Unidade Clínica de Hipertensão Arterial do INCOR com o Serviço de Neurologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo.

4.1 Tipo de estudo

Este estudo é transversal, observacional, do tipo caso-controle e baseado em análises prospectivas.

4.2 Amostra

A amostra do estudo foi constituída por pacientes com HAS acompanhados no INCOR, em dois níveis de gravidade da doença (estágio 1, moderado e estágio 2, grave) e por um grupo controle (GC), sem HAS. O GC foi constituído majoritariamente por pacientes acompanhados no protocolo CHEST-BR (Antelmi et al., 2008) e por indivíduos recrutados externamente, na comunidade e na USP Aberta à Terceira Idade (UATI). Estes últimos foram recrutados através de uma

lista de contatos de alunos, que poderiam atender os critérios de inclusão da pesquisa.

O protocolo CHEST-BR (Antelmi et al., 2008) é um estudo de coorte que avalia indivíduos assintomáticos e sem evidência de cardiopatia, após exames clínicos e laboratoriais estabelecido no Ambulatório Geral do INCOR. Inclui homens e mulheres que apresentam exame clínico, eletrocardiograma, radiografia do tórax, ecocardiograma e teste ergométrico normais, e exclui indivíduos com antecedente de doença cardiovascular prévia, HAS, diabetes mellitus, TSH < 0.05 ou > 8 mg/dl, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência renal, doenças inflamatórias crônicas, doenças osteoarticulares, anemia crônica ou neoplasia e resultados anormais no eletrocardiograma de 12 derivações em repouso, ecocardiograma ou teste ergométrico. Quando a coleta para esta pesquisa foi realizada, os participantes vindos do protocolo CHEST-BR eram recrutados através de inscrições pelo site do INCOR.

Para o grupo de hipertensos, os critérios de inclusão foram: pacientes com PA $\geq 140/90$ mmHg e/ou sob uso de tratamento anti-hipertensivo; idade maior ou igual a 21 anos; MEEM ≥ 21 para pacientes analfabetos, ≥ 22 para pacientes de baixa escolaridade (1 a 5 anos), ≥ 23 para pacientes com educação média (6 a 11 anos) e ≥ 24 para aqueles com educação superior (maior ou igual que 12 anos) (Kochhann et al., 2010).

Os critérios de exclusão foram: antecedentes de doença cerebrovascular (Ataque Isquêmico Transitório e/ou Acidente Vascular Encefálico); diabetes mellitus; arritmia; tabagismo; escolaridade menor que 3 anos; pacientes com fração de ejeção menor que 35% detectado pelo exame de ecocardiograma

previamente realizado e os que tiveram estenose de artérias carótidas $\geq$ a 50% no doppler de carótida; e doença psiquiátrica autorelatada.

Para o grupo de normotensos, os critérios de inclusão foram os mesmos em relação à pontuação do MEEM; idade maior ou igual que 21; sem evidência de HAS; sem uso de medicações anti-hipertensivas; PA $<140/90$. Foram excluídos sujeitos com arritmia; tabagismo; analfabeto; doença psiquiátrica autorelatada; sujeitos que não completaram o protocolo; escolaridade menor que 3 anos.

Entre junho de 2013 e dezembro de 2015, foram rastreados para a inclusão no estudo 724 sujeitos em acompanhamento nos ambulatórios da Unidade de Hipertensão e Ambulatório Geral no INCOR. Desses, 204 preencheram os critérios de inclusão e 520 foram excluídos conforme ilustrado no fluxograma abaixo (Figura 1).

Os participantes da pesquisa foram divididos, inicialmente, em dois grupos: com HAS e sem HAS. Posteriormente, o grupo com HAS foi dividido em dois níveis de gravidade, seguindo as diretrizes do *Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7)* (Chobanian et al., 2003):

- **Estágio 1:** pacientes sem tratamento com PAS de 140-150 e/ou PAD de 90-99 mmHg ou PA $<140/90$ mmHg com uso de até duas drogas anti-hipertensivas.
- **Estágio 2:** pacientes sem tratamento com PAS $\geq$ 160 e/ou PAD $\geq$ 100 mmHg, ou PA $<160/100$ mmHg com uso de três ou mais drogas anti-hipertensivas.

Entre os participantes com HAS, considerou-se a HAS controlada quando os valores da PAS e/ou PAD fossem menores que 140/90 mmHg em uso de drogas anti-hipertensivas.

Considerando o significativo impacto da escolaridade no desempenho cognitivo, para que os grupos clínicos estivessem pareados quanto aos anos de estudo, foi necessário excluir 17 pacientes com escolaridade igual ou acima de 17 anos no GC (8 participantes) e com HAS (9 participantes). Dos pacientes incluídos na presente análise, 148 fizeram parte do grupo com HAS (estágio 1 = 87, estágio 2 = 61) e 56 fizeram parte do GC.

Figura 1. Fluxograma do estudo.

4.3 Procedimentos e Instrumentos

Todos os participantes foram avaliados por dois cardiologistas e três neuropsicólogos. Todos os avaliadores desconheciam o grupo clínico a que o paciente pertencia, exceto o pesquisador principal (H.C.S.M.) que era o responsável pelo recrutamento dos pacientes.

Primeiramente, os participantes passavam por consulta com um dos cardiologistas (H.C.S.M) para entrevista clínica, aplicação de instrumentos de rastreio cognitivo, a saber, o MEEM e o Montreal Cognitive Assessment (MoCA), e coleta de dados sociodemográficos (idade, sexo, raça, estado civil, escolaridade, peso, altura) e dados clínicos sobre HAS (tempo do tratamento da HAS). O MEEM é composto por questões agrupadas em sete categorias que rastreiam a cognição da seguinte forma: orientação temporal (5 pontos), orientação espacial (5 pontos), registro de 3 palavras (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), lembrança das 3 palavras (3 pontos), linguagem (8 pontos) e capacidade visuoespacial (1 ponto). O escore total pode variar de zero a 30 pontos (Folstein et al., 1975; Brucki et al., 2003 - quali). O MoCA é composto por tarefas de memória episódica, habilidades visuais e espaciais, FE, atenção, memória operacional, linguagem e orientação no tempo e espaço. Seu escore também varia de zero a 30 pontos com maior pontuação indicando melhor cognição global (Nasreddine et al., 2005).

Com os valores de peso e altura referidos pelos participantes calculou-se o Índice de Massa Corpórea (IMC) através da seguinte fórmula: $IMC = \text{Peso (Kg)} /$

Altura² (m). A classificação de baixo peso ($IMC < 23 \text{ kg/m}^2$), peso normal/eutrofia ($23 < IMC < 28 \text{ kg/m}^2$) e excesso de peso ($IMC \geq 28 \text{ kg/m}^2$) foi feita de acordo com os valores adaptados da Organización Panamericana de la Salud (OPAS).

Realizou-se também a aferição da PAS e PAD. Utilizou-se o aparelho automático Omron, modelo HEM – 705 CP, no membro superior direito, com o sujeito sentado, após 5 minutos de repouso, seguindo as orientações das VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão (Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2010). A aferição foi realizada três vezes com intervalos de 1 minuto entre elas para o cálculo da média das três medidas.

Posteriormente, todos passaram com outro cardiologista (V.A.C.H) para exame das medidas de Pressão Arterial Central (PAC), PASc e PADc, obtidas pelo método *Sphygmacor* (AtCor, Austrália). Foi utilizado um tonômetro de aplanação sobre a artéria radial (maiores esclarecimentos em Muela, 2016).

Todos os sujeitos realizaram uma bateria neuropsicológica, aplicada por três neuropsicólogas (N.C.M; C.M.M; M.S.Y.), composta por testes escolhidos em congruência com as recomendações do *National Institute of Neurological Disorders and Stroke – Canadian Stroke Network* (Hachinski et al., 2006) para estudos interessados em avaliar alterações cognitivas em pacientes com doenças cerebrovasculares, e as recomendações do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia (Engelhardt et al., 2005).

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 utilizados para cada domínio cognitivo avaliado.

- Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey (RAVLT) (Vakil 1997; Malloy-Diniz 2007): trata-se de um teste de memória episódica verbal composto por uma lista com 15 palavras repetida cinco vezes para o sujeito e, em seguida, solicita-se que ele repita as palavras que consegue lembrar nas cinco tentativas, e a soma das palavras lembradas nas cinco ocasiões compõem a curva de aprendizagem. Após 5 tentativas de memorização da lista, é apresentado uma segunda lista com 15 novas palavras e solicita um resgate imediato da nova lista. Depois de 30 minutos, solicita-se que o sujeito recorde das 15 palavras da primeira lista e, posteriormente, apresenta-se uma lista com 50 palavras para que o ele reconheça apenas as palavras da primeira lista. As variáveis de interesse nesta pesquisa foram o total de palavras evocadas nas cinco tentativas (A1-A5) e a evocação tardia, após 30 minutos.
- Figura Complexa de Rey-Osterreith (Troyer 1977; Oliveira 2004): 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. Após 30 minutos, solicita-se que ele desenhe o que lembrar da figura que copiou. As variáveis de interesse são a

pontuação da cópia da figura e a pontuação do desenho realizado após 30 minutos, que variam de zero a 36 pontos cada.

- Fluência Verbal Semântica (animais) (Brucki et al., 1997): consiste em um teste com restrição semântica para avaliar a linguagem, funções executivas e memória semântica. O participante deve falar o maior número de animais que lembrar no intervalo de um minuto. A variável de interesse foi o número de animais falado.
- Fluência Verbal Fonêmica (F, A, S) (Piatt et al., 2004): segundo Miyake e Friedman (2012), esse teste avalia a atualização. Solicita-se ao participante que fale qualquer palavra que inicie com as letras F, A e S durante 60 segundos cada, sem falar nomes próprios. A soma das palavras faladas para cada letra foi a variável de interesse.
- Teste de Nomeação de Boston (TNB) (Kaplan 1983; Radanovic et al., 2004): é composto por 60 figuras em preto e branco, selecionadas segundo critérios de frequência de ocorrência no vocabulário da língua portuguesa e ordenados de acordo com o nível de dificuldade do idioma. O teste consiste na apresentação de diferentes figuras e é solicitado ao indivíduo que nomeie espontaneamente os itens. A variável de interesse utilizada nesta pesquisa foi o número de reconhecimentos espontâneos.

- Dígitos da escala Wechsler de Inteligência para adultos WAIS-III (Nascimento, 2004): compreende duas tarefas de repetição de números, na ordem inversa e na ordem direta, que avalia a extensão da atenção, retenção da memória imediata (dígitos ordem direta) e memória operacional e atualização (dígitos ordem inversa). A tarefa consiste em sete pares de dígitos, lidos pelo examinador em uma velocidade de um dígito por segundo. Começa com uma série de dois dígitos com aumento gradual no número a serem repetidos, conforme o sujeito vai acertando. O mesmo procedimento se repete tanto na ordem direta quanto na inversa. A prova é interrompida quando o indivíduo não repete corretamente dois ensaios subsequentes. É uma tarefa que avalia capacidade de atualização, um dos processos das FE, responsável por limpar e liberar o espaço da memória de trabalho para otimizar seu uso. Neste estudo, essa foi a variável escolhida para avaliar atualização.
- Teste de Trilhas parte A e B (Hamdam e Hamdan, 2009): tem por objetivo a avaliação da atenção sustentada e dividida. Na forma A, solicita-se que o examinado ligue números impressos em uma folha A4 de um a vinte e cinco em ordem crescente. Na forma B, ele deve ligar números e letras, intercalando-os, seguindo ordem numérica e alfabética. As variáveis de interesse foram o tempo de execução da parte A e da parte B. Utilizou-se o tempo de execução da parte B, e o tempo de execução da parte B menos o tempo de execução da parte A como as variáveis de interesse de medidas de alternância.

- Códigos da escala Wechsler de Inteligência para adultos WAIS-III (Nascimento, 2004): durante 120 segundos, o indivíduo deve copiar os símbolos de uma legenda, que associa números a símbolos, embaixo de uma sequência de números impressos em uma folha. Avalia a velocidade de processamento e atenção visual. A variável de interesse foi o número de símbolos copiados dentro do tempo proposto.
- Teste do Desenho do Relógio (TDR) (Aprahamian et al., 2011): avalia compreensão verbal, orientação espacial, pensamento abstrato, planejamento, atenção, habilidades executivas e visuoespaciais. O teste consiste em solicitar ao participante que desenhe o mostrador de um relógio com todos os números de 1 a 12 e os ponteiros mostrando um horário estabelecido. Para este estudo, utilizou-se a escala Shulman et al. (1993) que varia de zero a cinco pontos, na qual cinco pontos correspondem ao relógio desenhado corretamente e zero para aqueles com inabilidade absoluta para representar o relógio.
- *Test of Variables of Attention (T.O.V.A. test)* (Leark et al., 2000; Memória et al., 2018): é um teste computadorizado de atenção que auxilia na detecção de distúrbios de atenção e mede as respostas diante de estímulos visuais. Utiliza estímulos geométricos para minimizar os efeitos das diferenças culturais e problemas de aprendizagem, sendo apresentadas duas telas: na presença de um estímulo-alvo, o sujeito deve pressionar o *microswitch*

e não pressionar na presença de estímulo diferente. Quando o sujeito não responde ao alvo, é chamado um erro de omissão e é uma medida de desatenção. E quando ele responde ao não-alvo, é chamado um erro de comissão e é uma medida de impulsividade. Para essa tarefa utilizou-se um laptop de tela de 13" utilizando o sistema operacional Windows XP. A variável de interesse deste teste para a presente investigação foi o número de erros de comissão, utilizada para medir CI.

As tarefas utilizadas para avaliar cada domínio da FE, seguindo os modelos de Miyake et al (2000) e Diamond (2003), encontram-se na Tabela 6.

Tabela 6. Testes neuropsicológicos escolhidos para medir CI, atualização e alternância na amostra desta pesquisa.

Componente	Tarefa	Mecanismo utilizado
FE	neuropsicológica	
Controle inibitório	T.O.V.A. test	Exige que o indivíduo iniba uma resposta para dar outra: pressionar o botão quando um estímulo alvo aparecer na parte superior e não pressionar quando o estímulo aparecer na parte inferior da tela.
Atualização	Dígitos Inversos	Ao solicitar que o participante repita do fim para o começo uma sequência de números, exige-se que ele mantenha os números mentalmente e trabalhe com eles, simultaneamente.
	Fluência verbal	Quando solicita-se que o indivíduo fale palavras

com a mesma ordem semântica ou fonêmica, ele necessita recuperar a palavra dentro de uma determinada categoria e acompanhar as palavras que já foram produzidas para evitar repetição.

Alternância	Teste de Trilhas parte B	O participante deve controlar sua atenção quando alterna a ligação de números e letras, seguindo uma ordem crescente de número e ordem alfabética para as letras, exigindo que a regra seja mantida e desengajada de maneira alternante.
-------------	-----------------------------	--

NOTA: T.O.V.A. test = Test of Variable of Attention; Adaptado de Miyake et al., 2000; Diamond, 2003; Rabinovici et al., 2015; Shao et al., 2014.

Os participantes também responderam o *Self-Reporting Questionnaire* (SRQ-20), um instrumento para investigar sintomas não psicóticos, tais como insônia, fadiga, irritabilidade, esquecimento, dificuldade de concentração e queixas somáticas. De acordo com uma pesquisa de validação do instrumento com uma amostra de 485 indivíduos (54,8% mulheres, idade média de 40,04) constatou como ponto de corte ideal 7/8, com sensibilidade de 86,33% e especificidade de 89,31% (Gonçalves et al., 2008).

4.4 Aspectos Éticos

Os participantes que preencheram os critérios de inclusão foram convidados a participar da pesquisa e receberam explicações detalhadas sobre os procedimentos que seriam realizados. Aquele que aceitaram participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). O estudo foi submetido ao

Comitê de Ética para análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do INCOR e recebeu parecer positivo, sob o número 1.328.094. O estudo foi conduzido de acordo com padrões éticos internacionais, compatíveis com a Declaração de Helsinki.

Este estudo não contou com financiamento externo. O material utilizado nas avaliações foi custeado pelos próprios pesquisadores.

4.5 Análise Estatística

O teste de *Kolmogorov-Smirnov* foi utilizado para verificar se os escores das variáveis seguiam distribuição normal. Estatísticas descritivas foram realizadas comparando os três grupos clínicos (Controles X HAS 1 X HAS 2) utilizando ANOVA para dados que seguiam distribuição normal e teste de *Mann-Whitney* ou *Kruskal-Wallis* para dados que não seguiam distribuição normal. A diferença entre os grupos foi analisada através de testes de ANOVA ou *Kruskal-Wallis*. Quando houve diferença significativa entre os grupos, comparações múltiplas foram realizadas com o teste de Bonferroni.

Em seguida, os tamanhos de efeito foram calculados usando o g de Hedge, que é mais apropriado do que o d de Cohen para amostras pequenas e com N diferente entre os grupos (Lakens, 2013; Cuming, 2014). Calculou-se os tamanhos de efeito das diferenças entre as médias padronizadas pelo desvio padrão de todas as pontuações dos testes neuropsicológicos, entre o GC versus HAS 1, e GC versus HAS 2. Usando diretrizes semelhantes às de d

de Cohen (Cohen, 1988), os valores de g de Hedge de 0,2, 0,5 e 0,8 podem ser considerados efeitos pequeno, médio e grande, respectivamente.

Para realizar a correlação entre as medidas de PA com os testes neuropsicológicos foi utilizada a correlação de *Spearman* para dados sem distribuição normal. Para interpretar as correlações foram utilizadas as seguintes faixas (Asuero et al., 2016):

- 0,0 a 0,29 = pouca ou nenhuma correlação
- 0,30 a 0,49 = correlação baixa
- 0,50 a 0,69 = correlação moderada
- 0,70 a 0,89 = correlação alta
- 0,90 a 1,00 = correlação muito alta

Adicionalmente, foram realizadas ANCOVA com as variáveis de FE (CI, alternância e atualização) controlando para os efeitos das medidas de atenção e velocidade do processamento cognitivo. Para fazer esta correção pela velocidade do processamento e atenção, utilizou-se z-score com as tarefas de teste de Trilhas parte A, Dígitos Diretos e Códigos.

O nível de significância foi estabelecido em 0,05. As análises foram realizadas no software versão 23 (IBM SPSS Statistics).

5. RESULTADOS

5.1 Características da amostra

As características da amostra são apresentadas na Tabela 7. Os grupos não foram significativamente diferentes quanto à idade, sexo e escolaridade. A média de idade foi $52,37 \pm 12,29$, variando de 21 a 80 anos, a média de escolaridade foi $10,98 \pm 4,06$, variando de 4 a 22 anos. Houve 71,2% de mulheres na amostra.

O grupo HAS 1 diferiu quanto à raça em comparação com o GC. Houve maior presença de brancos no grupo HAS 1. O grupo HAS 2 apresentou maior peso e, conseqüentemente, maior IMC quando comparado ao GC.

Em relação à PA controlada, tempo de tratamento da HAS e número de medicações, o grupo HAS 2 apresentou pior controle da PA, mais tempo de tratamento da HAS e uso de maior número de medicações, quando comparado ao grupo HAS 1.

Os grupos de hipertensos, tanto estágio 1 quanto estágio 2, pontuaram mais no SRQ-20 do que o GC, indicando maior presença de sintomas não psicóticas, ou seja, insônia, fadiga, irritabilidade, esquecimentos, dificuldade de concentração e queixas somáticas. Os grupos HAS 1 e HAS 2 não diferiram entre si.

Tabela 7. Características sociodemográficas e clínicas da amostra.

Variáveis	GC (n=56)	HAS 1 (n=87)	HAS 2 (n=61)	p valor
Idade (anos)	53,75±13,5	52,44±12,7	51,02±10,5	0,354
Sexo, feminino (nº., %)	32 (58,2)	49 (55,7)	36 (59,0)	0,912
Escolaridade (anos)	11,73±3,65	11,16±4,0	10,03±4,35	0,052
Raça, branca (nº., %)	34 (61,8) ^b	68 (77,3) ^a	36 (59,0)	<0,001
Peso (kg)	72,13±14,55 ^c	77,65±14,69	83,19±13,49 ^a	<0,001
IMC (kg, m ²)	26,54±3,95 ^c	28,63±49,8	30,30±4,60 ^a	<0,001
PA controlada (nº., %)	-	50 (57,5) ^c	22 (36,1) ^b	0,010*
Tempo de HAS (anos)	-	7,66±6,84 ^c	13,31±9,05 ^b	<0,001**
Número de drogas	-	1,43±0,74 ^c	3,92±1,17 ^b	<0,001*
SRQ 20	4,75±3,77 ^{b, c}	6,65±4,31 ^a	8,07±4,65 ^a	<0,001

NOTA: Amostra total N = 204; GC = Grupo Controle; HAS 1 = Hipertensão Arterial Estágio 1; HAS 2 = Hipertensão Arterial Estágio 2; IMC = Índice de Massa Corpórea; PA controlada = Pressão Arterial Controlada; Tempo de tratamento de HAS = Tempo de tratamento da Hipertensão Arterial Sistêmica; p valor se refere ao teste de Kruskal-Wallis, Qui-quadrado (*) e Teste Mann-Whitney (**); comparações múltiplas de Bonferroni: a= difere significativamente do GC (p<0.05); b= difere significativamente do grupo HAS 1 (p<0.05); c = difere significativamente do grupo HAS 2 (p<0.05).

5.2 Medidas de Pressão Arterial

As medidas de PA são apresentadas na Tabela 8. Houve diferença significativa em todas as medidas de PA, principalmente entre os grupos HAS 2 e GC.

Tabela 8. Medidas de pressão arterial da amostra.

Variáveis	GC (n=56)	HAS 1 (n=87)	HAS 2 (n=61)	p valor
PAS (mmHg)	122,36±8,45 ^{b,c}	134,14±13,01 ^{a,c}	150,07±27,93 ^{a,b}	<0.001
PAD (mmHg)	76,59±7,08 ^c	82,20±9,33 ^c	92,15±15,21 ^{a,b}	<0.001
PASc (mmHg)	112,85±9,91 ^c	121,34±14,31 ^c	141,13±32,63 ^{a,b}	<0.001
PADc (mmHg)	77,18±7,92 ^c	82,64±10,11 ^c	92,73±17,07 ^{a,b}	<0.001

NOTA: Amostra total N = 204; GC = Grupo Controle; HAS 1 = Hipertensão Arterial Estágio 1; HAS 2 = Hipertensão Arterial Estágio 2; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PASc = Pressão Arterial Sistólica Central; PADc = Pressão Arterial Diastólica Central; p valor se refere ao teste de Kruskal-Wallis; comparações múltiplas de Bonferroni: a= difere significativamente do GC (p < 0.05); b= difere significativamente do grupo HAS 1 (p < 0.05); c = difere significativamente do grupo HAS 2 (p < 0.05).

5.3 Desempenho cognitivo

O desempenho cognitivo dos grupos clínicos encontra-se apresentado na Tabela 9.

Para a cognição global houve diferença significativa entre os grupos estudados para o MEEM e MoCA. Para o MEEM, o GC teve escore mais elevado do que o grupo HAS 2. No MoCA, o grupo HAS 2 teve pior desempenho que o GC e o grupo HAS 1, que não diferiram entre si.

Para os testes de memória episódica, houve diferença significativa entre os grupos clínicos no RAVLT, na soma das cinco evocações (A1-A5), sendo que o

HAS 2 teve pior desempenho do que o GC e HAS 1, que não diferiram entre si. O grupo HAS 2 teve pior desempenho na evocação tardia da Figura Complexa de Rey, quando comparado ao GC.

Nas tarefas de atenção, o grupo HAS 2 foi mais lento na execução do teste de Trilhas parte A, quando comparado ao GC. O mesmo ocorreu no teste Códigos, teste de velocidade de processamento cognitivo, no qual o GC obteve melhor rendimento do que o grupo HAS 2.

Tabela 9. Desempenho cognitivo segundo a presença e a gravidade da HAS.

Variáveis	GC X HAS 1					GC X HAS 2		
	GC	HAS 1	HAS 2	p valor	gHedges	95% IC	gHedges	95% IC
	(n=56)	(n=87)	(n=61)					
Cognição Global								
MEEM	27,73±2,04 ^c	27,41±2,07	26,77±2,03 ^a	0,021	-0,155	-0,492-0,181	-0,472	-0,84 -0,104
MoCA	25,05±3,31 ^c	24,94±2,83 ^c	23,50±3,45 ^{a,b}	0,01	-0,036	-0,372-0,299	-0,458	-0,826 -0,091
Memória Episódica								
RAVLT	42,05±7,76 ^c	42,55±9,62 ^c	38,27±9,13 ^{a,b}	0,034	0,056	-0,28-0,392	-0,445	-0,812 -0,077
A1-A5								
RAVLT tardio	8,66±3,1	8,42±3,66	7,38±3,63	0,098	-0,07	-0,405-0,266	-0,378	-0,744 -0,012
REY tardio	13,64±7,84	13,96±8,16	11±7,15	0,076	0,04	-0,296-0,376	-0,353	-0,718 -0,013
Linguagem								
TNB	54,82±4,68	53,37±5,87	52,91±5,66	0,081	-0,267	-0,604-0,071	-0,366	-0,732 -0,001
Atenção								

Dígitos	7,42±1,89	7,77±2,33	6,92±1,58	0,18	0,161	-0,175-0,498	-0,288	-0,653 -0,076
Diretos								
TMT-A	56,52±37,59 ^c	66,40±51,39	72,92±35,16 ^a	<0,001	0,212	-0,124-0,549	0,451	-0,084 -0,819
(segundos)								

Velocidade do Processamento Cognitivo

Códigos	51,96±19,06 ^c	47,37±18,2	41,85±16,79 ^a	0,014	-0,248	-0,585-0,089	-0,564	-0,934 -0,195
---------	--------------------------	------------	--------------------------	-------	--------	--------------	--------	---------------

Praxia

REY cópia	32,31±7,17 ^c	31,15±6,75	30,16±7,78 ^a	0,037	-0,168	-0,504-0,169	-0,287	-0,651 -0,078
-----------	-------------------------	------------	-------------------------	-------	--------	--------------	--------	---------------

TDR	4,38±1,10	4,14±1,48	4,10±1,32	0,441	-0,178	-0,515-0,158	-0,23	-0,593 -0,134
-----	-----------	-----------	-----------	-------	--------	--------------	-------	---------------

NOTA: Amostra total N = 204; GC = Grupo Controle; HAS 1 = Hipertensão Arterial Estágio 1; HAS 2 = Hipertensão Arterial Estágio 2; MEEM = Mini Exame do Estado Mental; MoCA = Montreal Cognitive Assessment; RAVLT A1-A5 = soma das cinco evocações do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; RAVLT tardio = evocação tardia do Teste de Aprendizagem Auditivo-Verbal de Rey; REY tardio = evocação após 30 minutos da Figura Complexa de Rey; TNB = Teste de Nomeação de Boston; Dígitos Diretos = Subteste Dígitos Diretos da Wechsler Adult Intelligence Scale-III; TMT-A = tempo de execução do Teste de Trilhas parte A; Códigos = Subtestes Códigos da Wechsler Adult Intelligence Scale-III; TDR = Teste do Desenho do Relógio corrigido pelo escore de Shulman; p valor se refere ao teste de Kruskal-Wallis; comparações múltiplas de Bonferroni: a= difere significativamente do GC (p < 0.05); b= difere significativamente do grupo HAS 1 (p < 0.05); c = difere significativamente do grupo HAS 2 (p < 0.05).

5.4 Desempenho em testes que avaliam os componentes das Funções Executivas

O desempenho da amostra nos componentes das FE, segundo a presença e a gravidade da HAS encontra-se apresentado na Tabela 10.

Para CI, não houve diferença estatística entre os grupos clínicos.

Nos testes que mediram atualização, houve diferença significativa entre os grupos clínicos em Dígitos Inversos, Fluência Verbal fonêmica (F, A, S) e semântica (animais). Para o teste Dígitos Inversos, os grupos GC e HAS 2 se diferenciaram estatisticamente, sendo que o GC obteve melhor pontuação do que o grupo HAS 2. Nos testes Fluência Verbal fonêmica e semântica, o grupo HAS 2 obteve pior desempenho do que o GC e o HAS 1, que não diferiram entre si.

Quanto à medida de alternância, houve diferença significativa entre os grupos HAS 2 e o GC, sendo que o grupo HAS 2 obteve pior desempenho no teste de Trilhas parte B do que o GC. Quando calculado o tempo de execução da parte A menos o tempo de execução da parte B do mesmo teste, os grupos não se diferenciaram.

Tabela 10. Desempenho nos testes que avaliam os componentes das FE segundo a presença e a gravidade da HAS.

					GC x HAS 1		GC x HAS 2		
Variáveis		GC (n=56)	HAS 1 (n=87)	HAS 2 (n=61)	p valor	gHedges	95% IC	gHedges	95% IC
Controle Inibitório									
Erros	de								
Comissão		9,20±8,53	11,3±9,39	11,38±11,59	0,223	0,232	-0,105-0,569	0,213	-0,151-0,577
T.O.V.A.									
Atualização									
Dígito Inversos		4,84±1,60 ^c	4,63±1,99	3,78±1,59 ^a	0,004	-0,114	-0,45 -0,222	-0,665	-1,037 -0,292
FV semântica		17,27±4,93 ^c	17,25±5,00 ^c	13,95±3,55 ^{a,b}	<0.001	-0,004	-0,34 -0,332	-0,778	-1,154 -0,402
FV fonêmica		36,50±10,82 ^c	34,54±10,53 ^c	29,93±11,07 ^{a,b}	0.003	-0,184	-0,521 -0,152	-0,6	-0,971 -0,229
Alternância									
TMT-B		131,9±94,02 ^c	144,03±76,59	172,10±109,92 ^a	0,015	0,145	-0,191 -0,481	0,392	-0,026 -0,758

(segundos)

TMT-B menos

82,55±85,92 89,37±63,33 106,13±94,61 0,135 0,093 -0,243 -0,429 0,26 -0,104 -0,625

TMT-A

NOTA: Amostra total N = 204; GC = Grupo Controle; HAS 1 = Hipertensão Arterial Estágio 1; HAS 2 = Hipertensão Arterial Estágio 2; Erros de Comissão T.O.V.A. = Erros de Comissão do *Test of Variables of Attention*; Dígitos Inversos = Subteste Dígitos Inversos da Wechsler Adult Intelligence III; FV semântica = Fluência Verbal semântica animais; FV fonêmica = Fluência Verbal fonêmica com as iniciais F, A, S; TMT-B = Teste de Trilhas parte B; TMT-B menos TMT-A = tempo em segundos de execução da parte B menos o tempo de execução em segundos da parte A do Teste de Trilhas; p valor se refere ao teste de Kruskal-Wallis; comparações múltiplas de Bonferroni: a= difere significativamente do GC (p < 0.05); b= difere significativamente do grupo HAS 1 (p < 0.05); c = difere significativamente do grupo HAS 2 (p < 0.05).

Para cumprir o terceiro objetivo específico desta investigação, as análises descritas na Tabela 10 foram repetidas, controlando para medidas de atenção (teste de Trilhas parte A, Dígitos Diretos) e velocidade de processamento cognitivo (Códigos). Os resultados foram equivalentes aos observados na Tabela 10, sugerindo que os dados observados, na referida tabela, não são explicados pela variabilidade dos testes de atenção e velocidade de processamento.

Para esclarecimento de possíveis vieses de confusão, as análises apresentadas na Tabela 10 também foram realizadas excluindo os participantes obesos ($IMC > 30 \text{ kg/m}^2$) da amostra. O GC foi o grupo com menor número de participantes com $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (GC obesos = 10). Os grupos com HAS foram equivalentes, HAS 1 obesos = 34, e HAS 2 obesos = 35 participantes. Os resultados em relação ao desempenho cognitivo se mantiveram equivalentes, o que sugere que a obesidade não explicou as diferenças no desempenho cognitivo, entre os grupos.

5.5 Análises de correlações

5.5.1 Componentes das FE e medidas de PA

Na Tabela 11 encontram-se as correlações entre os componentes das FE e as medidas de PA. As medidas de PA não apresentaram correlações de magnitude moderada ou elevada, acima de 0,5, com as medidas de FE

Tabela 11. Correlações entre os componentes de FE e as medidas de PA

		TMT- B	TMT- B-A	Dígitos Inversos	FV semântica	FV fonêmica	Erros de Comissão T.O.V.A.	Códigos
PAS	rho =	0.144	0.120	-0.097	-0.131	-0.080	-0.041	-0.145
	p =	0.039	0.110	0.194	0.064	0.259	0.591	0.039
PAD	rho =	0.115	0.099	-0.095	-0.089	-0.085	0.009	-0.066
	p =	0.128	0.189	0.189	0.210	0.228	0.907	0.353
PASc	rho =	0.222	0.199	-0.211	-0.169	-0.180	-0.008	-0.217
	p =	0.003	0.008	0.005	0.018	0.011	0.912	0.002
PADc	rho =	0.160	0.135	-0.160	-0.091	-0.108	0.027	-0.074
	p =	0.034	0.074	0.033	0.202	0.127	0.723	0.298

NOTA: TMT-B = Teste de Trilhas parte B; TMTB-A = tempo de execução em segundos da parte B menos o tempo de execução em segundos da parte A do Teste de Trilhas; Dígitos Inversos = Subteste Dígitos Inversos da Wechsler Adult Intelligence III; FV semântica = Fluência Verbal semântica animais; FV fonêmica = Fluência Verbal Fonêmica com as iniciais F, A e S; Erros de Comissão T.O.V.A. = Erros de Comissão do *Test of Variables of Attention*; Códigos = Subteste da Wechsler Adult Intelligence III; PAS = Pressão Arterial Sistólica; PAD = Pressão Arterial Diastólica; PASc = Pressão Arterial Sistólica central; PADc = Pressão Arterial Diastólica central; Coeficiente de correlação de Spearman.

6. DISCUSSÃO

Este estudo teve como objetivo investigar a relação entre HAS e FE, comparando normotensos a pacientes com HAS, em dois níveis diferentes de gravidade, acompanhados na Unidade de Hipertensão do INCOR. Os resultados indicaram que os participantes com HAS estágio 2 possuem pior desempenho em tarefas de FE. Quando as tarefas de FE são divididas em três componentes (CI, atualização e alternância) e comparadas entres os grupos estudados, os resultados indicam que os componentes de atualização e alternância foram os mais alterados no estágio mais grave de HAS, quando comparado aos demais grupos, GC e HAS 1. Não houve diferença estatística entre os grupos em relação ao CI. Adicionalmente, diferenças entre os grupos nas medidas de atenção e velocidade de processamento cognitivo não explicaram as alterações nas tarefas de atualização e alternância.

Ressalta-se, adicionalmente, que não houve diferença entre o GC e o grupo HAS 1, em nenhuma medida cognitiva. Isso sugere que seja necessária maior gravidade, maior tempo de exposição à doença ou descontrole da PA para que o prejuízo cognitivo seja observado.

As correlações entre PA e cognição foram baixas, não obtendo significância estatística. Uma das hipóteses para isso ter ocorrido é que a relação entre a PA e cognição não se dê instantaneamente, e que o prejuízo cognitivo na presença da HAS seja decorrente de exposição continuada à PA elevada, ocorrendo gradualmente ao longo do tempo.

6.1 Hipertensão Arterial Sistêmica e cognição

Os dados mostraram que os participantes do grupo clínico HAS 2 apresentaram pior desempenho nos testes de cognição global (MEEM e MoCA), quando comparado aos demais grupos. Este achado está alinhado com outras pesquisas (Guo et al., 1997; Hannesdottir et al., 2009; Cerezo et al., 2015; Li et al., 2015), nas quais se evidenciou a associação entre HAS e cognição global. Por exemplo, um estudo transversal, realizado por Hannesdottir et al. (2009), examinou quais habilidades cognitivas eram mais afetadas em uma amostra de 40 participantes com HAS tratada versus 10 participantes com HAS não tratada e 30 participantes controles. Em comparação com controles, os pacientes com HAS não tratada obtiveram uma pontuação significativamente menor no MEEM.

O resultado semelhante foi encontrado em estudo transversal chinês com o objetivo de avaliar os efeitos da HAS no desempenho cognitivo e explorar as alterações neurais relacionadas através da Ressonância Magnética Funcional (RMF) de 1.007 participantes, sendo 405 com HAS e 84 normotensos. Os participantes com HAS apresentaram pior desempenho no MEEM, nos teste de FE e de atenção. Os dados da RMF constataram que as redes frontoparietais no grupo com HAS exibiram padrões alterados em comparação com grupo normotenso, principalmente no lobo parietal inferior, inferior esquerdo e precuneus (Li et al., 2015).

Em relação ao MoCA, os grupos clínicos também se diferenciaram, de modo que o GC e o grupos HAS 1 tiveram melhor desempenho que o grupo HAS 2, diferentemente do MEEM que apenas diferenciou GC do grupo HAS 2. O MoCA é

um instrumento de rastreio cognitivo mais sensível na detecção de comprometimento cognitivo vascular (Tatemichi et al., 1994; Memória et al., 2016), além de ser mais preciso na identificação de comprometimento cognitivo leve (Zadjkoff et al., 2008).

A pesquisa de Webb et al., (2014) comparou o comprometimento no MEEM versus no MoCA, em uma amostra de participantes com HAS. O MoCA foi significativamente mais sensível do que o MEEM na identificação do comprometimento cognitivo associado à HAS. Este achado é divergente de Fitri e Rambe (2018), no qual não houve diferença significativa na pontuação total do MoCA entre participantes com HAS e os normotensos. Contudo, quando os escores dos subtestes foram analisados, houve significância estatística apenas nos subtestes de FE e função visuoespacial, enquanto que os grupos se assemelharam nos subtestes de memória, atenção, linguagem e velocidade do processamento cognitivo.

Portanto, de acordo com tais achados da literatura e desta investigação, o MoCA parece ser o teste mais adequado para a identificação de prejuízo cognitivo na presença de HAS, quando comparado com achados do MEEM. Contudo, os testes para avaliação de cognição global possuem limitações, visto que apenas rastreiam o funcionamento das funções cognitivas, enquanto que uma bateria mais completa pode ser mais eficaz na identificação de prejuízos cognitivos.

Os resultados da bateria neuropsicológica da presente investigação revelaram diferenças significativas em teste auditivo verbal de memória episódica, que avaliou a curva de aprendizagem de palavras descontextualizadas. Na soma das cinco tentativas de evocação da lista de palavras, os participantes com HAS 2

tiveram pior desempenho, quando comparados com os grupos HAS 1 e GC. Este dado pode sugerir que na presença de HAS em estágio mais grave, há maior dificuldade para aprender novas informações.

Segundo Smith et al. (2018), a HAS é um dos fatores de risco para a DA, devido às alterações isquêmicas subcorticais, que podem estar presentes na doença. Em um estudo transversal, com 67 participantes com HAS e idade maior que 60, Smith et al. (2018) submeteram os participantes à RMF para estudar mensurar as alterações vasculares subcorticais na presença de HAS e *Positron Emission Tomography with Pittsburgh Compound-B* (PET-PiB) para detectar a deposição de beta-amilóide. Para avaliar a memória episódica verbal, utilizaram o teste Memória Lógica da Escala Wechsler e o *California Verbal Learning Test*, além de outras tarefas que compunham a bateria neuropsicológica. A média de idade da amostra foi $75,0 \pm 7,3$. A memória episódica apresentou-se alterada em participantes com HAS, e tal alteração esteve associada a presença de PiB-PET positivo.

Outros autores também encontraram acometimento em curva de aprendizagem nos participantes com HAS, quando comparados aos normotensos (Heims et al., 2006; Kitagawa et al., 2009; Matoso et al., 2012). Um estudo brasileiro (Matoso et al., 2012) também encontrou em seus resultados desempenho reduzido nos participantes com HAS na curva de aprendizagem do teste RAVLT, se assemelhando aos achados da nossa pesquisa.

Tais achados não foram semelhantes aos de uma pesquisa realizada apenas com participantes suecos do sexo masculino (Andre-Petersen et al., 2001). A amostra foi composta por 500 participantes, dividida em normotensos e

hipertensos, em três níveis de gravidade. Dentre as tarefas utilizadas para avaliação neuropsicológica, utilizaram um teste para memória episódica com 10 palavras, o qual não foi significativamente diferente entre os grupos. Porém, em relação à velocidade de processamento cognitivo, medido através do teste Códigos, o grupo com HAS estágio 3 obteve pontuação significativamente menor do que os demais grupos. Este achado alinha-se aos resultados da presente pesquisa, visto que os participantes com HAS 2 foram mais lentos na execução do teste Códigos, quando comparados ao GC.

Devido ao fato de termos incluído apenas um teste para medir velocidade do processamento cognitivo, é difícil achar na literatura dados que sejam plenamente compatíveis com os nossos. Muitas pesquisas calcularam um z-score composto, com várias medidas de velocidade de processamento cognitivo e atenção. Por exemplo, Bucur e Madden (2010) selecionaram 131 normotensos e hipertensos que foram divididos em três faixas etárias - jovens, meia idade e idosos. Para medir velocidade do processamento cognitivo, utilizaram o z-score composto que incluiu TMT-A, Cartão A do *Stroop Test* e Códigos. Seus resultados demonstraram que os grupos com HAS tiveram pior desempenho nas tarefas de velocidade de processamento do que os normotensos. E quanto maior a faixa etária, mais acentuado era o prejuízo, sugerindo que a idade pode ser uma variável de confusão em relação ao desempenho dos testes cronometrados.

Estes dados sugerem que adultos com HAS, em especial, aqueles com níveis mais graves da doença, apresentam pior desempenho em tarefas de cognição geral, memória episódica e velocidade de processamento e atenção. Estes achados apoiam os resultados a presente investigação.

6.2 Hipertensão arterial sistêmica e componentes das Funções Executivas

6.2.1 Controle Inibitório

De acordo com os resultados de revisão sistemática realizada na revisão bibliográfica, um dos componentes das FE mais alterados em pessoas com HAS é o CI. A tarefa mais utilizada para avaliar essa habilidade é o teste de *Stroop*.

Nos estudos de Waldstein et al. (1996), Vicario et al. (2005), Bucur e Madden (2010) e Li et al. (2015), os participantes com HAS tiveram pior desempenho no teste de *Stroop*, quando comparados aos normotensos. Esses achados não são congruentes com os resultados da presente pesquisa, uma vez que não houve diferença significativa entre os grupos clínicos em relação à medida de CI utilizada.

Uma explicação para este achado refere-se à escolha do teste, visto que o teste de *Stroop* é diferente do *T.O.V.A. Test*. Ambos avaliam CI, entretanto, o *T.O.V.A. Test* é uma tarefa computadorizada de desempenho contínuo, bastante simples, que avalia atenção e CI por meio de erros de comissão, isto é, de impulsividade (Memória et al., 2018). Nesta tarefa, o CI é avaliado pela capacidade do indivíduo de não clicar um *switch*, quando o estímulo alvo aparece na parte inferior da tela. No teste de *Stroop*, a tarefa é mais complexa, visto que na cartão 3 há a necessidade de inibir uma atividade quase automática (leitura da palavra escrita), a favor da nomeação da cor da tinta, na qual a palavra encontra-se impressa.

Assim, os dados do presente estudo parecem sugerir que tarefas muito simples de CI não são capazes de identificar possíveis alterações nesta habilidade em grupos de pacientes com HAS. Novos estudos devem incluir medidas mais complexas de CI, como o teste de *Stroop* ou medidas semelhantes.

6.2.2 Atualização

As medidas escolhidas para avaliar atualização na presente amostra foram Dígitos Inversos, Fluência Verbal semântica (animais) e fonêmica com as iniciais F, A e S. Os resultados mostraram diferença estatisticamente significativa entre o grupo com HAS mais grave (HAS 2) versus o GC em todos os testes de atualização, indo de encontro com a literatura.

O estudo de Hannesdottir et al. (2009) teve objetivo de investigar quais habilidades cognitivas eram mais afetadas pela HAS, em participantes tratados farmacologicamente versus os não tratados e controles. O grupo com HAS não tratada obteve pior rendimento na tarefa de Fluência Verbal fonêmica, quando comparado ao grupo com HAS tratada e aos normotensos. Porém, não houve diferença significativa entre os grupos no desempenho do teste de Dígitos Indiretos. Igualmente, em Bucur e Madden (2010), houve diferença significativa entre os grupos com HAS e os normotensos no desempenho de Fluência Verbal fonêmica, sugerindo que a presença de HAS poderia influenciar no componente de atualização das FE.

Entretanto, outras evidências sugerem que a atualização não se encontra prejudicada em pessoas com HAS. Como, por exemplo, nos estudos de

Wadlstein et al. (1996), Kuo et al., (2004), Giordano et al. (2012) e Alipour et al. (2015). Waldstein et al. (1996) investigaram a relação entre a HAS e o desempenho cognitivo nos testes neuropsicológicos, em uma amostra de pacientes com HAS e normotensos, divididos em jovens (≤ 40 anos) e meia idade (≥ 41 anos). O grupo de meia idade com HAS obteve pior desempenho apenas no teste de *Stroop*, sugerindo maior dificuldade em CI, do que os jovens com HAS. Em relação às medidas de atualização (Fluência Verbal fonêmica e Dígitos Inversos), não houve diferença estatística entre os grupos.

Outra pesquisa (Giordano et al., 2012) também teve como objetivo investigar a relação entre HAS e o funcionamento cognitivo, em uma amostra composta por 234 participantes com HAS e 54 normotensos. A única diferença estatística entre os grupos foi no desempenho do teste de Dígitos Diretos, com melhor desempenho entre os participantes com HAS. Na tarefa de Fluência Verbal fonêmica não houve diferença entre os grupos.

6.2.3 Alternância

No presente estudo, os participantes com HAS mais grave se diferenciaram do GC na tarefa que mediu alternância, isto é, teste de Trilhas parte B. Para excluir a possibilidade de medida de atenção ter interferido neste achado, excluimos o tempo de execução do teste de Trilhas parte A. Este novo valor não diferenciou os grupos clínicos, de modo que é possível que o prejuízo na esfera atencional poderia estar interferindo na execução do teste de alternância, teste de Trilhas parte B.

Alguns trabalhos que analisaram o desempenho de grupos com HAS no teste de Trilhas parte B revelaram resultados compatíveis com os da presente pesquisa, como por exemplo Kuo et al. (2004), Vicario et al. (2005), Bucur e Madden (2010), Li et al (2015).

Vicario et al. (2015) selecionaram 60 indivíduos com HAS com idade entre 65-80 anos e compararam com 30 indivíduos sem HAS. Os participantes com HAS tiveram comprometimento em todos os testes quando comparados aos sem HAS. Os déficits no teste de Trilhas parte B estiveram presentes em 46% dos hipertensos versus 13% nos normotensos, com mais erros cometidos pelos hipertensos.

6.3 Hipertensão arterial sistêmica e obesidade

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define uma pessoa obesa quando a mesma apresenta IMC acima de 30 kg/m² (WHO, 2014). Na presente investigação, houve diferença estatística entre os grupos clínicos em relação ao IMC. Entretanto, a obesidade não explicou as diferenças observadas entre os grupos clínicos nas tarefas de FE, visto que os resultados permaneceram inalterados, quando os participantes obesos da amostra foram retirados das análises.

A obesidade e a HAS estão estreitamente associadas, porquanto a HAS é frequentemente encontrada em pessoas obesas. A obesidade pode ser reconhecida como uma das principais causas da HAS (Joint National, 1997; Landsberg et al., 2013). Alguns estudos mostram uma associação do aumento da

PA com o ganho de peso (Wang e Wang, 2004; Seravalle e Grassi, 2017) e que pessoas obesas têm uma probabilidade 3,5 vezes maior de ter HAS do que pessoas magras (Landsberg et al., 2013).

O IMC maior que 30kg/ m² tem sido associado a pior função cognitiva em várias investigações de base populacional (Sorensen et al., 1982; Kilander et al., 1997; Elias et al., 2003). Examinando os dados do estudo de Framingham, Elias et al., (2003) relataram que homens obesos tiveram desempenho significativamente pior do que homens não obesos em vários testes de memória e FE, após o controle de múltiplas variáveis de confusão.

Nos resultados das análises da presente investigação, excluindo os obesos dos grupos, a obesidade não explicou o desempenho cognitivo entre os grupos, uma vez que não houve diferença nas análises quando eles foram excluídos. Isso pode ter acontecido pela diminuição dos grupos, tornando o N muito pequeno para as análises. Além disso, como descrito acima, a obesidade está estreitamente associada com a presença da HAS na população em geral. A exclusão dos obesos da amostra, portanto, tornaria os resultados improcedentes em relação à população em geral.

7. LIMITAÇÕES

Trata-se de estudo de desenho transversal para investigação entre a relação entre HAS e desempenho cognitivo, assim, é importante ressaltar que tais resultados não implicam na existência de uma relação causal. Estudos longitudinais podem investigar se existe relação causal entre tais.

A amostra foi majoritariamente composta por participantes recrutados em um hospital universitário de atendimento terciário, o que limita generalizar seus resultados para outras populações. A ausência de exames de imagem foi outra limitação importante, uma vez que não conseguimos ter conhecimento e descartar completamente a presença de doença cerebrovascular clínica.

A escolha dos testes para avaliar FE também foi uma limitação, visto que CI foi medido por um teste computadorizado simples, o que também pode ter influenciado nos resultados sobre CI, por não ter uma tarefa padrão ouro para avaliação de CI.

8. CONCLUSÕES

Com os resultados da presente investigação pode-se concluir que a presença da HAS pode afetar negativamente o desempenho de tarefas de FE, sendo que este prejuízo é diretamente proporcional com a gravidade da HAS. As medidas de atualização e alternância foram as mais prejudicadas nos grupos com HAS. As medidas de atenção e velocidade de processamento cognitivo parecem não explicar o desempenho prejudicado dos participantes com HAS nas tarefas de atualização e alternância.

As correlações da PA e cognição parecem não ser dar instantaneamente, e sim pela ocorrência de exposição continuada à PA elevada, podendo ocorrer de maneira gradual ao longo dos anos.

9. SUGESTÕES FUTURAS

Para dar continuidade nos achados da presente pesquisa, novos estudos poderão ser realizados com inclusão de exames de neuroimagem e de bateria neuropsicológica com maior número de testes de FE (para cálculo de z-escore composto), visto que os resultados sugerem alteração no funcionamento executivo. Outra opção interessante para continuar na linha de investigação sobre possível divisão das FE seria realizar, em uma amostra maior, análise fatorial confirmatória com participantes com HAS. Sugere-se que as pesquisas futuras incluam exames de neuroimagem, para incluir em seus achados a presença de doenças cerebrovasculares e correlaciona-las com variáveis de FE.

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alipour H, Goldust M. The association between blood pressure components and cognitive functions and cognitive reserve. *Clin Exp Hypertens*, 2016;38:1,95-99.

Antelim I, huang EY, Grupi CJ, Latorre MRDO, 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.

André-Petersson L, Hagberg B, Janzon L, Steen G. A Comparison of Cognitive Ability in Normotensive and Hypertensive 68-Year-Old Men: Results from Population Study "Men Born in 1914," in Malmö, Sweden. *Experimental Aging Research*. 2001; 27(4), 319–340.

Aprahamian I, Martinelli JE, Cecato JF, Izbicki R, Yassuda, MS. Can the Camcog be a good cognitive test for patients with Alzheimer's disease with low levels of education? *Internat Psychog*. 2001;23(1);96-101.

Arbuthnott, K. and Frank, J. Trail Making Test, Part B as a Measure of Executive Control: Validation Using a Set-Switching Paradigm. *Journal of clinical and experimental neuropsychology*, 2000;22, 518-528.

Arnstén AF, Wang MJ, Paspalas CD. Neuromodulation of thought: flexibilities and vulnerabilities in pre-frontal cortical network synapses. *Neuron*, 2012;4;76(1):223-39.

Aron AR, Robbins TW, Poldrack RA. Inhibition and the right inferior frontal cortex: One decade on. *Trends in Cognitive Sciences*. 2014; 18:177–185.

Arruda LM, Oliveira JM, Cotta RMM, Ribeiro SMR. Perfil socio-sanitário de portadores de hipertensão arterial cadastrados na estratégia de saúde da família, Divinésia, Minas Gerais. *Rev APS*. 2015;18(1):78-84.

Asuero AG, Sayago A, González AG. The correlation coefficient: an overview. *Crit Rev Anal Chem*. 2006;36:41-59.

Banich MT. Executive function: The search for an integrated account. *Current Directions in Psychological Science*. 2009; 18:89-94.

Bogousslavsky J, Ferrazzini M, Regli F, Assal G, Tanabe H, Delaloyebischof A. Manic Delirium And Frontal-Like Syndrome With Paramedian Infarction Of The

Right Thalamus. Journal Of Neurology Neurosurgery And Psychiatry. 1988; 51:116–119

Bucur B, Madden DJ. Effects of Adult Age and Blood Pressure on Executive Function and Speed of Processing. Exp Aging Res, 2010;36(2):153-168.

BRASIL, Ministério da Saúde. Plano de reorganização da atenção à hipertensão arterial e ao diabetes mellitus. Manual de hipertensão arterial e diabetes mellitus. Brasília: Ministério da Saúde, 2002.

Bock O, Haeger M, Voelcker-Rehage C. Structure of executive functions in young and in older persons Plos One. 2019; 14(5);e0216149.

Browndyke JN, Moser DJ, Cohen RA, O'Brien DJ, Algina JJ, Haynes WG et al. Acute neuropsychological functioning following cardiosurgical interventions associated with the production of intraoperative cerebral microemboli. Clin Neuropsychol. 2002;16:463–471.

Brucki SMD, Malheiros SMF, Okamoto IH, Bertolucci PHF. Dados normativos para o teste de fluência verbal categoria animais em nosso meio. Arquivos de Neuro-Psiquiatria. 1997, 55(1), 56-61.

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(3B): 777-781.).

Cerezo GH, Del Sueldo M, Zilberman J, Pawluk M, Lodolo N, De Cerchio AE et al. Oral Session 4C: Cerebrovascular diseases, stroke, dementia and cognitive dysfunction. In: Abstracts of 25th European Meeting on Hypertension and Cardiovascular Protection (ESH 2015). Milan, Italy. *J Hypertens*. 2015;33 (Suppl. 1), e56.

Chen KHM, Hederson VW, Stolwyk RJ, Dennerstein L, Szoek C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age and Aging*, 2015;44:439-445.

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.

Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL et al. Seventh report of Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003;42;1206-52.

Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. Hillsdale, NJ: Lawrence Earlbaum Associates; 1988.

Cordonnier C, Al-Shahi Salman R, Wardlaw J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting. *Brain* 2007;130(pt 8):1988Y2003.

Cumming G. The new statistics: Why and how. *Psychol Sci*. 2014;12:1–23.

Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010;341:c3666.

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; 50: 162-6.

Diamond A. The early development of executive functions. In: Bialystock E, Craik FIM (Eds.), *Lifespan cognition: Mechanisms of change*. Oxford, England: Oxford University Press. 2006; 70-95.

Diamond A. Executive functions. *Annual Review of Psychology*. 2013;64:135-168.

de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, et al. A follow-up study of blood pressure and cerebral white matter lesions. *Ann Neurol*. 1999; 46: 827–833.

de Leeuw FE, de Groot JC, Oudkerk M, Witteman JC, Hofman A, van Gijn J, Breteler MM. Hypertension and cerebral white matter lesions in a prospective cohort study. *Brain*. 2002; 125: 765–772.

Egan BM, Zhao Y, Axon RN. US trends in Prevalence, Awareness, Treatment, and Control of Hypertension, 1988-2008. *JAMA* 2010; 303(20):2043-2050.

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;45:128-35.

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 Obesity Relat Metab Disord*. 2003; 27: 260–268.

Engelhardt E, Brucki SM, Cavalcanti JLS, Forlenza OV, Laks J, Vale FAC. Tratamento da doença de Alzheimer: recomendações e sugestões do Departamento Científico de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 2005; 63(4): 1104-1112.

Fagard R, Brguljan J, Staessen J, Thijs L, Derom C, Thomis M, Vlietinck R. Heritability of Conventional and Ambulatory Blood Pressures: A Study in Twins. *Hypertension*. 1995;26;919-924.

Faraco G, Iadecola C. Hypertension: a harbinger of stroke and dementia. *Hypertension*. 2013;62:810–817.

Fitri FI, Rambe AS. Correlation between hypertension and cognitive function in elderly 2018 IOP Science Conf. Ser.: Earth Environ. Sci. 2018;125;012177.

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 –198.

Forouzanfar MH, Lui P, Roth GA, Ng M, Birykov S, Marczak L et al. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990–2015. *JAMA*. 2017;10;31(2):165-182.

Frank MJ, Loughry B, O'Reilley RC. Interactions between frontal cortex and basal ganglia in working memory: a computational model. *Cogn Affect Behav Neurosci*. 2001; 1(2): 137-60.

Freitag MH, Peila R, Masaki K, Petrovich H, Ross GW, White LR, Launer LJ. Midlife pulse pressure and incidence of dementia. The Honolulu-Asia Aging Study. *Stroke* 2006;37:33-7.

Friedman NP, Miyake A. Unity and diversity of executive functions: Individual differences as a window on cognitive structure. *Cortex*. 2017;86: 186-204.

Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15:547–558.

Giordano N, Tikhonoff V, Palatini P, Bascelli A, Boschetti G, Lazzari F et al. Cognitive Functions and Cognitive Reserve in Relation to Blood Pressure Components in a Population-Based Cohort Aged 53 to 94 Years. *Int J Hypertens*, 2012;2012:274851.

Godefroy O, Cabaret M, Petit-Chenal V, Pruvo JP, Rousseaux M. Control functions of the frontal lobes: Modularity of the central-supervisory system? *Cortex*. 199;35;1–20.

Gonçalves DM, Stein AT, Kapczinski F. Avaliação de desempenho do Self-Reporting Questionnaire como instrumento de rastreamento psiquiátrico: um estudo comparativo com o Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR. *Cad. Saúde Pública*. 2008;24(2);380-390.

Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, Waddy SP, Lloyd-Jones DM et al. Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2017;48(10);e284-e303.

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. *Ame J of Epidemiol*. 1997;145(12), 1106–1113.

Hachinski V, Iadecola C, Petersen RC, Breteler MM, Nyenhuis DL, Black SE, et al., National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Networks vascular cognitive impairment harmonization standards. *Stroke*. 2006;37:2220-41.

Hamdan AC, Hamdan EMLR. Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. *Psychol. Neurosci.* (Online). 2009;2(2):199-203.

Hannesdottir K, Nitkunan A, Charlton RA, Barrick TR, MacGregor GA, Markus HS. Cognitive Impairment and White Matter Damage in Hypertension: A Pilot Study. *Acta Neurol Scand*, 2009;119(4):261-8.

Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. *Hypertension* 2000;36:1079-82.

Heims HC, Critchley HD, Martin NH, Jager HR, Mathias CJ, Cipolotti L. Cognitive functioning in orthostatic hypotension due to pure autonomic failure. *Clin Auton Res.* 2006;16(2):113-20.

Huffman MD, Lloyd-Jones DM. Global burden of raised blood pressure: Coming into focus. *JAMA*, 10; 317:142.

Iadecola C, Gorelick PB. Converging pathogenic mechanisms in vascular and neurodegenerative dementia. *Stroke*. 2003;34:335–337.

Iadecola C, Yaffe K, Biller J, Bratzke LC, Faraci S, Zeki AI et al. Impact of Hypertension on Cognitive Function: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2016;68(6):e67-e94.

Jurado MB, Rosselli M. The elusive nature of executive functions: A review a four current understanding. *Neuropsychology Review*. 2007; 17:213-233.

Kaplan G, Harold Weintraub S. Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger 1983.

Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet*. 2005; 365:217–223.

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;31:780-786.

Kitagawa K, Oku N, Kimura Y, Yagita Y, Sakaguchi M, Hatazawa J, et al. Relationship between cerebral blood flow and later cognitive decline in hypertensive patients with cerebral small vessel disease. *Hypertens Res*. 2009;32(9):816-20.

Kochhann R, Varela JS, Lisboa CSdeM, Chaves MLF. The Mini Mental State Examination: Review of cutoff points adjusted for schooling in a large Southern Brazilian sample. *Dement. neuropsychol*. 2010; 4(1):35-41

Köhler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63:245–251.

Kuo HK, Sorond F, Iloputaife I, Gangon 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.

Landsberg L, Aronne LJ, Beilin LJ, Burke V, Igel LI, Lloyd-Jones D, Sowers J. Obesity-related hypertension: pathogenesis, cardiovascular risk, and treatment – A position paper of the Obesity Society and the American Society of Hypertension. *Obesity*. 2013;21:8-24

Lakens D. Calculating and reporting effect sizes to facilitate cumulative science: a practical primer for t-tests and ANOVAs. *Front Psychol*. 2013;4(863).

Lesak MD Howieson DB, Loring DW. Neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press. 2004;414-479.

Li X, Liang Y, Chen Y, Zhang J, Wei D, Chen K, SHu N, Reiman EM, Zhang Z. Disrupted Frontoparietal Network Mediates White Matter Structure Dysfunction Associated with Cognitive Decline in Hypertension Patients. *J Neurosci*, 2015;8;35(27):10015-24.

Liao D, Cooper L, Cai J, Toole JF, Bryan NR, Hutchinson RG, Tyroler HA. Presence and severity of cerebral white matter lesions and hypertension, its treatment, and its control. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke*. 1996; 27: 2262–2270.

Longstreth WTJ, Manolio TA, Arnold A, Burke GL, Bryan N, Jungreis CA et al. Clinical correlates of white matter findings on cranial magnetic resonance imaging

of 3301 elderly people. The Cardiovascular Health Study. Stroke. 1996;27(8):1274-82.

Luft FC. Twins in Cardiovascular Genetic Research. Hypertension. 2001;37:350-356.

MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. Psychol. Bull. 1991; 109, 163–203.

MacPherson, S. E., Della Sala, S., Cox, S. R., Girardi, A., Iveson, M. H.: Handbook of Frontal Lobe Assessment. Oxford University Press. 2015;448.

Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. Rev. Bras. Psiquiatr, 2007;29;4:324-329.

Matoso JMD, Santos WB, Moreira IFH, Lourenço RA, Correia MLG. Idosos Hipertensos apresentam menor desempenho cognitivo do que idosos normotensos. Arq Bras Cardiol. 2013; 100(5): 444-451.

Maule S, Caserta M, Bertello C, Verhovez A, Naso D, Bisbocci, Veglio F. Cognitive decline and low blood pressure: The other side of the coin. Clinical and Experimental Hypertension. 2008; 30:711–719.

Memória CM, Yassuda MS, Nakano EY, Forlenza OV. Brief Screening for mild cognitive impairment: validation of Brazilian version of the Montreal cognitive assessment. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2013;28(1):34-40.

Memória CM, Muela HCS, Moraes NC, Costa-Hong VA, Machado MF, Nitrini R, et al. Applicability of the Test of Variables of Attention – T.O.V.A in Brazilian adults. *Dementia & Neuropsychologia*, 2018;12(4):394-401.

Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “frontal lobe” tasks: A latent variable analysis. *Cognitive Psychol.* 2000;41,49-100.

Moraes AAL, Avezum AJ. O Impacto da Hipertensão Arterial no Mundo. In: Brandão AA, Amodeo C, Nobre F. *Hipertensão*. Rio de Janeiro: Elsevier; 2012;11-19.

Moreira HS, Costa AS, Castro SL, Lima CF, Vicente SG. Assessing Executive Dysfunction in Neurodegenerative Disorders: A Critical Review of Brief Neuropsychological Tools. *Front Aging Neurosci*, 2017;9;9;369.

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.

Moser M, Roccella EJ. The treatment of hypertension: a remarkable success story. *J Clin Hypertens*. 2013;15:88–91.

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.

Nascimento E. Adaptação, validação e normatização do WAIS-III para uma amostra brasileira. In: WESCHELER D. WAIS-III manual para administração e avaliação. São Paulo, Casa do Psicólogo, 2004.

Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, The Montreal Cognitive Assessment, MoCa: a brief acreeing tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 2005;53:695-9.

Novak V, Hajjar Ihab. The relationship between blood pressure and cognitive function. *Nat Rev Cardiol*. 2010 December; 7(12): 686–698.

Oparil S, Acelajado MC, Bakris GL, Berlowitz DR, Cífková R, Dominiczak AF et al. Hypertension. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 22(4);18014.

Organizacion Panamericana de la Salud (OPAS). XXXVI Reunión del Comitê Asesor de Investigaciones em Salud – Encuesta Multicêntrica – Salud Beinestar

y Envejecimiento (SABE) em América Latina e el Caribe – Informe preliminar.

Disponível em [URL:http://www.opas.org/program/sabe.htm](http://www.opas.org/program/sabe.htm).

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; 75:441–447.

Oliveira M, Rigoni M, Andretta I, Moraes JF. Validação do Teste de Figuras Complexas de Rey na população brasileira. *Avl psicol*. 2004;3(1):33-38.

Packwood S, Hodgets HM, Tremblay S. A multiperspective approach to the conceptualization of executive functions. *J Clin Exp Neuropsychol*. 2011; 33;4:456-470.

Pantoni L, Garcia JH. Pathogenesis of leukoaraiosis: a review. *Stroke*. 1997;28: 652–659.

Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9:689–701.

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.

Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*. 1990; 2: 161–192.

Pereira IMO. Proposta de intervenção interdisciplinar para a adesão dos pacientes ao tratamento da hipertensão arterial sistêmica. *Liph Science*. 2015;2(2):21-40.

Piatt AL, Fields JA, Paolo AM, Troster AI. Action verbal fluency normative data for the elderly. *Brain Lang*. 2004;89:580-3.

Porapakham Y, Pattaraarchachai J, Aekplakorn W. Prevalence, awareness, treatment and controlo f hypertension and diabetes mellitus among the elderly: the 2004 National Health Examination Survey III, Thailand, Singapore *Med J*. 2008;49(11):868-73.

Posner HB, Tang X, Luchsinger J, Lantigua R, Stern Y, Mayeux R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. *Neurology* 2002;58:1175-81.

Prins ND, van Dijk EJ, den Heijer T, Vermeer SE, Jolles J, Koudstaal PJ, Hofman A, Breteler MM. Cerebral small-vessel disease and decline in information processing speed, executive function and memory. *Brain*. 2005;128(pt 9):2034–2041.

Rabinovici GD, Stephens ML, Possin KL. Executive Dysfunction. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*. 21(3 Behavioral Neurology and Neuropsychiatry):646–659, 2015.

Ren X, Schweizer K, Xu F. The sources of the relationship between sustained attention and reasoning. *Intelligence*. 2013; 41;51-58.

Rhodes S, Parra MA. Executive Functioning. In Pachana NA. *Encyclopedia of Geropsychology*. SpringerReference. 2017;2; 78-85.

Schmidt EL, Burge W, Visscher KM, Ross LA. Cortical thickness in frontoparietal and cingulo-opercular networks predicts executive function performance in older adults. *Neuropsychology*. 2016 Mar;30(3):322-31

Seravalle G, Grassi G. Obesity and hypertension. *Pharmacol Res*. 2017; 122:1-7.

Shallice T. *From neuropsychology to mental structure*. New York: Cambridge Univ. Press. 1998.

Shao Z, Janse E, Visser K, Meyer AS. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Front Psychol.* 2014; 5: 772.

Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-drawing and dementia in the community: a longitudinal study. *Int Geriatr Psychiatry.* 1993;8:487-96.

Silva EC, Martins MASS, Guimarães LV, Segri NJ, Lopes MAL, Espinosa MM. Prevalência de hipertensão arterial sistêmica e fatores associados em homens e mulheres residentes em municípios da Amazônia Legal. *Ver Bras Epidemiol.* 2016;19(1),38-51.

Silva TM, Miller AA. Cerebral small vessel disease: Targeting oxidative stress as a novel therapeutic strategy? *Front Pharmacol.* 2016;7:61.

Smith E. Vascular Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Min).* 2016; 22(2 Dementia); 490-509.

Smith EE, Muzikansky A, McCreary CR, Batool S, Viswanathan A, Dickerson BC, Johnson K, Greenberg SM, Blacker D. Impaired memory is more closely associated with brain beta-amyloid than leukoaraiosis in hypertensive patients with cognitive symptoms. *PLoS One.* 2018; 30;13(1):e0191345.

Sociedade Brasileira de Cardiologia/Sociedade Brasileira de Hipertensão/
Sociedade Brasileira de Nefrologia. VI Diretrizes Brasileiras de Hipertensão. Arq
Bras Cardiol, 2010; 95(1 supl. Q): 1-51.

Sorensen TI, Sonne-Holm S, Christensen U, Kreiner S. Reduced intellectual
performance in extreme overweight. Hum Biol. 1982;54:765–775.

Stuss DT, Levine B, Alexander MP, Hong J, Palumbo C, Hamer L, et al. Wisconsin
Card Sorting Test performance in patients with focal frontal and posterior brain
damage: Effects of lesion location and test structure on separable cognitive
processes. Neuropsychology, 2000, 38, 388–402.

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(2):202-7.

Troyer AK, Wishart HA. A comparison of qualitative scoring systems for the Rey-
Osterrieth Complex Figure Test. The Clinical Neuropsychologist. 1977; 11(4):381-
390.

Tsivgoulis , 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.

Vakil E, Blachstien H. Rey Auditory Verbal Learning Test: developmental norms for adults, and sensitivity of different memory measures to age. *Clin Neuropsychol*. 1997;11:356-6990.

van Dijk EJ, Breteler MM, Schmidt R, Berger K, Nilsson LG, Oudkerk M et al. The association between blood pressure, hypertension, and cerebral white matter lesions: cardiovascular determinants of dementia study. *Hypertension* 2004;44:625-30.

Van Petten C, Plante E, Davidson P, Kuo T, Bajuscka L, Glisky E. Memory and executive function in older adults: Relationships with temporal and prefrontal gray matter volumes and white matter hyperintensities. *Neuropsychologia*. 2004; 10:1313– 1335.

Vermeer SE, Longstreth WT Jr, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol* 2007;6(7):611Y619.

Vicario A, Martinez CD, Baretto D, Diaz Casale A, Nicolosi L. Hypertension and cognitive decline: Impact on executive function. *Journal of Clinical Hypertension*, 2005; 7(10):598–604.

Vicario A, Sueldo MD, Zilberman JM, Cerezo GH. Cognitive Evolution in Hypertensive Patients: a six-year follow-up. *Vasc Health Risk Manag*, 2011;7:281-5.

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.

Waldstein SR, Jennings JR, Ryan C., Muldoon MF, Shapiro AP, Polefrone JM, Fazzari TV, Manuck SB. Hypertension and neuropsychological performance in men: Interactive effects of age. *Health Psychology* 1996; 15(2):102–109.

Waldstein SR, Katzel LI. Gender differences in the relation of hypertension to cognitive function in older adults. *Neurol Res*. 2004;26:502-6.

Wang Y, Wang QJ. The prevalence of prehypertension and hypertension among US adults according to the new Joint National Committee guidelines. *Arch Intern Med*. 2004;164:2126-34.

Wasserman T, Wasserman LD. Toward an integrated model of executive functioning in children. *Applied Neuropsychology: Child*. 2013; 2;2:1-9.

Wasserman T, Wasserman LD. Toward an integrated model of executive functioning in children. *Applied Neuropsychology: Child*. 2013; 2;2:1-9.

Webb AJ, Pendlebury ST, Li L, Simoni M, Lovett N, Mehta Z, Rothwell PM. Validation of the Montreal cognitive assessment versus mini-mental state examination against hypertension and hypertensive arteriopathy after transient ischemic attack or minor stroke. *Stroke*. 2014;45(11):3337-42.

WHO – World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases: 2014. Geneva, 2014.

Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense H-W, Joffres M et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289(18):2363-2369.

Woods S, Sijaram E, Motzer S. *Enfermagem em Cardiologia*. Barueri: Manole, 2005.

Yasar S, Ko JY, Nothelle S, Mieke MM, Carlson M. Evaluation of the effect of Systolic Blood Pressure and Pulse Pressure on Cognitive Function: The Women's Health and Aging Study II. *Plos One*, 2011,6;12:e27976.

Zadjkoff 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 identify cognitive deficits in Parkinson's disease. *Moy Disord*. 2008;30;23(2):297-9.