Naomi Vidal Ferreira

Relação entre o grau de prejuízo da circulação periférica, a espessura íntima-média carotídea e a função cognitiva de pacientes com doença arterial periférica

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Prof. Dr. Maria Cláudia Costa Irigoyen

São Paulo

2014

Naomi Vidal Ferreira

Relação entre o grau de prejuízo da circulação periférica, a espessura íntima-média carotídea e a função cognitiva de pacientes com doença arterial periférica

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Prof. Dr. Maria Cláudia Costa Irigoyen

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ferreira, Naomi Vidal
Relação entre o grau de prejuízo da circulação periférica, a espessura íntima-média carotídea e a função cognitiva de pacientes com Doença Arterial Periférica / Naomi Vidal Ferreira. -- São Paulo, 2014.
Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientadora: Maria Cláudia Costa Irigoyen.

Descritores: 1.Doença arterial periférica 2.Espessura íntima-média carotídea 3.Cognição 4.Testes neuropsicológicos 5.Neuropsicologia

USP/FM/DBD-060/14

AGRADECIMENTOS

Para alguns, pode parecer apenas um mestrado. Para mim, significou muita coisa, acreditem. Meu desejo é que esse não seja o fim de minha jornada, mas com certeza é a realização de uma de suas importantes etapas. Para que ela acontecesse, no entanto, algumas pessoas se fizeram imprescindíveis, e sinto-me no dever de agradecê-las.

Meu Deus. Confiava menos em Deus antes de iniciar esse empreendimento. Mas Ele se fez presente em cada momento de necessidade, mostrando o caminho quando me faltava o conhecimento, dando sabedoria quando eu estava indecisa, oferecendo tranquilidade quando a preocupação era imperativa, respondendo a todas as orações que eram proferidas. Aprendi com Ele (e é a única forma de aprender) a lição mais importante de uma vida: Ele existe e se importa comigo. Hoje confio muito mais nEle do que no começo. Não tenho outra opção.

Minha orientadora que, mais do que a função que lhe cabia, exerceu um papel importantíssimo em meu desenvolvimento e crescimento pessoal. Com sua paciência, cuidado e respeito, permitiu que eu aprendesse com meus erros e buscasse soluções para meus dilemas, enquanto oferecia seu apoio constante e sempre pronto. Aprendi com ela uma das lições mais significativas de uma vida: a humildade é a virtude que mais nos exalta. Apesar de tudo de que ela poderia se orgulhar de possuir e realizar, continua valorizando as pessoas acima das coisas, e se importando com todos, até aqueles que parecem não ser tão importantes.

Meu esposo, que é um companheiro no sentido mais verdadeiro da palavra. Acompanhou-me ao longo das etapas mais importantes desse empreendimento, sempre me incentivando e compreendendo, acreditando em mim quando nem eu acreditava. Aprendemos juntos a amar e buscar o conhecimento. Aprendi com ele uma das lições mais significativas de uma vida:

nunca me contentar com a mediocridade, sempre dar o melhor de mim. E acredito que, se isso fosse tudo o que ele pudesse me ensinar, já teria valido a pena.

Meus pais que, desde sempre, me mostram o que significam o amor e a dedicação. Minhas necessidades nunca pareceram grandes demais para que eles se responsabilizassem por suprir, e sempre tiveram prioridade às deles. Sempre acreditaram que eu seria alguém, e isso é suficiente para que eu sempre busque não decepcioná-los. Aprendi com eles uma das lições mais significativas de uma vida: não importa o que você escolha para sua jornada, tenha certeza de fazê-lo, acima de tudo qualquer outra coisa, para Deus. Isso tem pautado minhas decisões e meus caminhos, dos quais não me arrependo.

O restante dos membros de minha família que, direta ou indiretamente, se envolveu nessa empreitada. Seu incentivo, sua paciência, seu acolhimento e sua admiração fizeram toda a diferença.

Todos os que, de uma forma ou outra, contribuíram para que esse trabalho se realizasse: Paulo Januzzi Cunha, Danielle Irigoyen da Costa, Rita de Cássia Gengo e Silva, Valéria Hong, Cristiano Teixeira Mostarda, Marisa Goes, e todos os colegas do Laboratório Experimental.

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 figuras
Lista de quadros
Lista de tabelas
Lista de siglas
Resumo
Abstract
1. INTRODUÇÃO.....2
1.1. Doença arterial periférica.....2
1.2. Doença arterial periférica e disfunção carotídea.....5
1.3. Prejuízo cognitivo leve e demência.....5
1.4. Doença arterial periférica, disfunção carotídea e cognição.....7
1.5. Principais funções cognitivas atingidas.....9
1.5.1. Memória.....9
1.5.2. Funções executivas.....10
1.5.3. Linguagem.....11
1.5.4. Praxia construtiva.....12
1.6. Sintomas psiquiátricos – depressão e ansiedade.....12
2. OBJETIVOS.....16
2.1. Perguntas do estudo.....16
2.2. Hipótese.....16
2.3. Objetivos.....16
3. CASUÍSTICA E MÉTODO.....18
3.1. Tipo de estudo.....18
3.2. Campo do estudo.....18
3.3. Período da coleta de dados.....18
3.4. Amostra.....18
3.5. Aspectos éticos.....20
3.6. Coleta.....20

3.6.1. Avaliação sócio-demográfica.....21
3.6.2. Investigação clínica..... 21
3.6.3. Avaliação neuropsicológica.....25
3.7. Análise estatística.....29
4. RESULTADOS.....32
4.1. Descrição da amostra.....32
4.1.1. Caracterização sócio-demográfica.....32
4.1.2 Caracterização clínica.....35
4.1.3. Sintomas psiquiátricos.....37
4.1.3.1. Sintomas de depressão.....39
4.1.3.2. Sintomas de ansiedade.....41
4.1.4. Avaliação neuropsicológica.....43
4.1.4.1. Memória.....44
4.1.4.2. Funções executivas.....45
4.1.4.3. Linguagem.....46
4.1.4.4. Praxia construtiva.....46
4.1.4.5. Função cognitiva global.....46
4.1.5. Avaliação neuropsicológica corrigida para variáveis sócio-demográficas.....47
4.2. Estudo das correlações encontradas entre as variáveis do estudo.....48
4.2.1. Associação entre o ITB e as demais variáveis clínicas.....48
4.2.2. Associação entre as variáveis clínicas e as funções neuropsicológicas.....49
4.2.2.1. ITB.....50
4.2.2.2. EIM carotídea.....51
4.2.2.3. TC6'.....51
4.2.3. Associação entre as variáveis clínicas e as funções neuropsicológicas corrigida para variáveis sócio-demográficas.....51
4.2.3.1. ITB.....52
4.2.3.2. EIM carotídea.....52

4.2.3.3. TC6'.....53
4.2.4. Associação entre o ITB e os testes neuropsicológicos corrigida para a EIM carotídea.....53
5. DISCUSSÃO.....56
5.1. Caracterização sócio-demográfica e clínica, e presença de sintomas psiquiátricos.....57
5.2. Variáveis clínicas.....57
5.3. Covariáveis.....58
5.4. Avaliação neuropsicológica.....58
5.5. Estudo das correlações encontradas entre as variáveis do estudo.....60
5.6. Como a doença cardiovascular afeta a cognição?.....64
5.7. Limitações do estudo.....65
6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....67
7. ANEXOS.....69
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....77

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Sequência de realização do protocolo.....pág. 21
Figura 2. Imagem da análise da ecografia carotídea..... pág. 22
Figura 3. Diagrama de inclusão dos pacientes no estudo..... pág. 32
Figura 4. Associação entre o ITB e a EIM carotídea..... pág. 48
Figura 5. Associação entre o ITB e o TC6'..... pág. 48

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Modelos de classificação da DAP..... pág. 4
Quadro2. Critérios de inclusão no estudo..... pág. 19
Quadro 3: Classificação da gravidade da DAP..... pág. 24

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Caracterização sócio-demográfica dos grupos controle e DAP. pág.33

Tabela 2. Caracterização clínica dos grupos controle e DAP..... pág. 36

Tabela 3. Comparação entre os sintomas psiquiátricos dos grupos controle e DAP.....pág. 38

Tabela 4. Desempenho neuropsicológico dos grupos controle e DAP..... pág. 44

Tabela 5. Desempenho neuropsicológico dos grupos controle e DAP corrigido para fator sócio-demográfico, BDI e BAI..... pág. 47

Tabela 6. Associação entre as variáveis clínicas e os testes neuropsicológicos... .....pág. 50

Tabela 7. Correlação parcial entre as variáveis clínicas e os testes neuropsicológicos, corrigida para fator sócio-demográfico, BDI e BAI..... pág. 52

Tabela 8. Correlação parcial entre o ITB e os testes neuropsicológicos, corrigida para EIM carotídea..... pág. 54

LISTA DE SIGLAS

ABIPEME: Associação Brasileira das Indústrias de Pesquisa de Mercado
AVC: Acidente vascular cerebral
BAI: Beck Anxiety Inventory
BDI: Beck Depression Inventory
COWAT: Controlled Oral Word Association Test
DA: Doença de Alzheimer
DAP: Doença arterial periférica
DCV: Doença cardiovascular
DV: Demência vascular
EIM: Espessura íntima-média
EIMd: Espessura íntima média direita
EIMe: Espessura íntima média esquerda
FC: Frequência cardíaca
IMC: Índice de massa corporal
ITB: Índice-tornozelo braquial
MMSE: Mini-Mental State Examination
PAD: Pressão arterial diastólica
PAS: Pressão arterial sistólica
PCL: Prejuízo cognitivo leve
QI: Quociente Intelectual
SCWT: Stroop Color Word Test
TCLE: Termo de consentimento livre e esclarecido
TC6': Teste de caminhada de 6 minutos
WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale
WCST: Wisconsin Card Sorting Test

RESUMO

Ferreira NV. *Relação entre o grau de prejuízo da circulação periférica, a espessura íntima-média carotídea e a função cognitiva de pacientes com doença arterial periférica [Dissertação]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

INTRODUÇÃO: A Doença Arterial Periférica dos membros inferiores (DAP) é um acometimento relacionado à obstrução arterial desses membros, causada pela doença aterosclerótica, uma doença sistêmica. Por essa razão, a DAP costuma associar-se ao aumento da espessura íntima-média (EIM) carotídea e ao prejuízo cognitivo. No entanto, não se sabe qual o papel da EIM no prejuízo cognitivo observado na DAP. OBJETIVOS: Avaliar as funções cognitivas de pacientes com DAP, associá-las ao grau de prejuízo da circulação periférica e avaliar o papel da EIM nessa associação. CASUÍSTICA E MÉTODO: Foram selecionados 26 pacientes com DAP (68,57±8,34 anos; 65,4% do sexo masculino) e 40 indivíduos-controle (67,17±8,24 anos; 62,5% do sexo masculino). Todos participantes foram submetidos a uma avaliação sócio-demográfica, que coletou dados de caracterização do indivíduo e antecedentes clínicos; a uma investigação clínica, composta pela avaliação do índice tornozelo-braquial (ITB), pela medida da espessura íntima-média (EIM) carotídea, e pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6'); e a uma avaliação neuropsicológica, que consistiu nos seguintes instrumentos: Vocabulário (WAIS-III), Cubos (WAIS-III), Dígitos (WAIS-III), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Color Word Test (SCWT), FAS (COWAT), Animais (COWAT), Teste do Desenho do Relógio e Mini-Mental State Examination (MMSE). RESULTADOS: O grupo DAP apresentou pior desempenho na memória verbal tardia, na amplitude da atenção, na memória operacional, na atenção, no grau de abstração, na flexibilidade mental, na velocidade de processamento da informação, no controle inibitório/impulsividade, no vocabulário, na fluência verbal fonêmica, na fluência

verbal semântica, na praxia construtiva e na função cognitiva global em relação ao grupo controle. Após ajuste para escolaridade, nível sócio-econômico, QI e sintomas psiquiátricos, o desempenho do grupo DAP se manteve pior na flexibilidade mental e na fluência verbal fonêmica. O grau de prejuízo da circulação periférica, avaliado pelo ITB, apresentou associação com a memória visual tardia, com a memória operacional, com a atenção, com o grau de abstração, com a velocidade de processamento da informação, com o controle inibitório/impulsividade, com o vocabulário, com a fluência verbal fonêmica e com a função cognitiva global. Após ajuste para escolaridade, nível sócio-econômico, QI e sintomas psiquiátricos, o ITB manteve associação com a fluência verbal fonêmica. Após ajuste para EIM, o ITB manteve associação com o vocabulário. CONCLUSÃO: O grupo de pacientes com DAP apresentou desempenho cognitivo prejudicado, quando comparado ao grupo controle, independente de escolaridade, nível sócio-econômico, QI e sintomas psiquiátricos. O grau de prejuízo da circulação periférica associou-se ao desempenho cognitivo, mas a EIM carotídea pareceu exercer um papel importante nessa associação.

Descritores: 1.Doença arterial periférica 2.Espessura íntima-média carotídea 3.Cognição 4.Testes neuropsicológicos 5.Neuropsicologia

ABSTRACT

Ferreira NV. *Association between degree of impairment of peripheral circulation, carotid intima-media thickness and cognitive function in patients with Peripheral Arterial Disease* [Dissertation]. London: Faculty of Medicine, University of São Paulo, 2014.

BACKGROUND: Peripheral arterial disease of the lower limbs (PAD) is related to arterial obstruction of these limbs, caused by atherosclerosis, a systemic disease. Therefore, PAD is usually associated with increased carotid intima-media thickness (IMT) and cognitive impairment. However, the role of IMT in cognitive impairment observed in PAD is unknown. OBJECTIVES: To evaluate the cognitive functions of patients with PAD, to associate them with the degree of impairment of peripheral circulation and to evaluate the role of IMT in this association. METHODS: 26 patients with PAD (68.57±8.34 years, 65.4% male) and 40 control subjects (67.17±8.24 years, 62.5 % male) were selected. All participants underwent a socio-demographic assessment, which collected data on individual's characteristics and medical history; a clinical investigation, consisting of the evaluation of the ankle-brachial index (ABI), the measurement of carotid intima-media thickness (IMT) and the six-minute walk test (6MWT); and a neuropsychological evaluation, which consisted of the following instruments: Vocabulary (WAIS - III), Block Design (WAIS - III), Digit Span (WAIS - III), Wisconsin Card Sorting Test (WCST), Stroop Color Word Test (SCWT) , FAS (COWAT) Animals (COWAT) , Clock Drawing Test and Mini - Mental State Examination (MMSE). RESULTS: The PAD group scored worse on delayed verbal memory, attention span, working memory, attention, degree of abstraction, mental flexibility, information processing speed, inhibitory control/impulsivity, vocabulary, phonemic verbal fluency, semantic verbal fluency, constructive praxis and global cognitive function compared to the control group. After adjustment for

education, socioeconomic status, IQ and psychiatric symptoms, the performance of the PAD group remained worse in mental flexibility and phonemic verbal fluency. The degree of impairment of peripheral circulation, assessed by ABI, was associated with delayed visual memory, with working memory, with attention, with degree of abstraction, with information processing speed, with the inhibitory control/impulsivity, with vocabulary, with phonemic verbal fluency, and with global cognitive function. After adjustment for education, socioeconomic status, IQ and psychiatric symptoms, ABI remained associated with phonemic verbal fluency. After adjustment for IMT, ABI remained associated with the vocabulary. CONCLUSION: The group of patients with PAD showed impaired cognitive performance, when compared to the control group, regardless of education, socioeconomic status, IQ and psychiatric symptoms. The degree of impairment of peripheral circulation was associated with cognitive performance, but carotid IMT appeared to play an important role in this association.

Descriptors: 1.Peripheral arterial disease 2.Carotid intima-media thickness 3.Cognition 4.Neuropsychological tests 5.Neuropsychology

1. Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Doença arterial periférica

O termo doença arterial periférica, apesar de abranger uma série de desordens em diferentes leitos arteriais, exceto as artérias coronárias, é mais comumente usado para classificar a estenose, a oclusão, e o aneurisma da aorta-abdominal e de suas artérias filiais. Esse quadro é causado pela aterosclerose e por seus processos fisiopatológicos tromboembólicos, que alteram a estrutura e a função normal da aorta, seus ramos arteriais viscerais e as artérias dos membros inferiores.[1]

Quando ela ocorre nessa última região, é chamada de doença arterial periférica dos membros inferiores (DAP), e leva à progressiva estenose ou oclusão arterial e ao consequente desequilíbrio entre oferta e demanda de oxigênio e nutrientes para a musculatura esquelética, podendo resultar na interrupção do fluxo sanguíneo arterial para os mesmos.[2]

A doença pode apresentar-se na forma assintomática, na qual não há sintomas clínicos, ou na forma sintomática, situação clínica que geralmente se manifesta através de claudicação intermitente (dor, câimbra ou fraqueza nos membros inferiores, decorrentes de esforço físico, e que são aliviadas ao repouso), sua principal manifestação.[3-5]

Na época em que a DAP começou a ser estudada, devido à dificuldade de detecção da forma assintomática da doença, apenas sua forma sintomática era investigada, o que fazia com que a prevalência da doença fosse subestimada.[6]

Atualmente, no entanto, com a evolução dos métodos diagnósticos, percebeu-se que, antes que a forma sintomática apareça, a forma assintomática provavelmente já se instalou há um longo período. E, mesmo nessa fase assintomática inicial, os pacientes com DAP apresentam maior risco de serem acometidos por eventos cardiovasculares.[6]

Esses achados fizeram com que grande parte dos estudos atuais passassem a investigar as duas formas da doença, o que resultou em índices mais acurados em relação à sua prevalência e incidência.[6]

Tais estudos indicam que aproximadamente 10% da população americana apresenta alguma forma de DAP, 30% a 40% da qual desenvolve o sintoma de claudicação intermitente.[7] Na população brasileira esses dados são escassos, mas existem indícios de que a prevalência seja semelhante: aproximadamente 10,5% da população do nosso país parece ser acometida pela DAP. No entanto, a porcentagem de brasileiros que apresenta a forma sintomática da doença parece ser menor (9% da população com DAP).[8]

Com o avanço da idade, a prevalência de DAP tende a aumentar.[7] Estudos mostram que, a partir dos quarenta anos de idade, a prevalência de DAP pode aumentar de 5% a 10% a cada 10 anos.[9, 10] Além disso, o aumento do número de fatores de risco cardiovascular apresentados pelo indivíduo, tais como diabetes, obesidade, tabagismo, hipertensão e hipercolesterolemia, também parece aumentar a prevalência da doença.[7, 8]

Além dos números mencionados, referentes à prevalência de DAP na população, suas manifestações clínicas também são preocupantes, pois representam importante causa de doença aguda e crônica. A DAP está associada à perda de capacidade funcional e qualidade de vida, além de ser capaz de levar à amputação do(s) membro(s) inferior(es) e aumentar o risco de morte.[1]

Atualmente são utilizados dois modelos de classificação para a DAP dos membros inferiores, baseados nos sintomas, no prejuízo dos tecidos e/ou na perda dos mesmos. O primeiro modelo, de Fontaine, compreende quatro estágios (I-IV). Já o segundo modelo, de Rutherford, inclui cinco estágios (0-IV), divididos em seis categorias (0-7).[11] Os modelos estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1. Modelos de classificação da DAP.

FONTAINE		RUTHERFORD		
Estágio	**Manifestação**	**Estágio**	**Categoria**	**Manifestação**
I	Assintomática	**0**	**0**	Assintomática
IIa	Claudicação leve	**I**	**1**	Claudicação leve
IIb	Claudicação moderada a severa	**I**	**2**	Claudicação moderada
		I	**3**	Claudicação severa
III	Dor em repouso	**II**	**4**	Dor em repouso
IV	Ulceração ou gangrena	**III**	**5**	Perda tecidual menor
		IV	**6**	Perda tecidual maior

O índice tornozelo-braquial (ITB) é o principal exame utilizado no diagnóstico da DAP.[12, 13] As vantagens da utilização desse exame advêm de sua capacidade de prover medidas acuradas para a detecção da doença, porém de uma forma não invasiva. O ITB pode, portanto, juntamente com outras técnicas não-invasivas como os testes de exercício, substituir técnicas diagnósticas invasivas e desconfortáveis.[1]

Como benefício adicional, apesar de ter sido inicialmente desenvolvido para o diagnóstico da DAP, o ITB também se mostrou capaz de indicar, com segurança, a presença de aterosclerose generalizada, bem como prever o risco de eventos cardiovasculares fatais.[14-17]

Baixos valores de ITB podem levar à atrofia e à fraqueza muscular, resultando em perda de performance funcional. Tem sido mostrado que um baixo ITB se associa com redução na velocidade da marcha, e que o prejuízo funcional costuma aumentar com a severidade da DAP.[18-20]

O Teste de Caminhada de 6 Minutos (TC6') tem sido utilizado em populações DAP com o objetivo de investigar diferentes desfechos da doença. Nessas populações, o desempenho funcional, avaliado pela distância percorrida no teste, costuma apresentar associação com os sintomas e a severidade da DAP.[21-24]

1.2. Doença arterial periférica e disfunção carotídea

Apesar de afetar principalmente a aorta abdominal e as artérias dos membros inferiores,[2] a DAP não está limitada a essas extremidades. Pelo contrário, pode também estar associada com a aterosclerose das artérias carótida e coronária, representando um fator de risco significativo para o AVC.[25]

De fato, atualmente há consenso a respeito de que a presença de doença aterosclerótica na circulação dos membros inferiores é apenas uma das formas de manifestação da doença, e de sua presença em outros sítios arteriais.[26, 27]

Existem dados que apontam para a existência de uma correlação inversa e linear entre o ITB e a espessura íntima-média (EIM) carotídea.[28] Escores baixos no ITB têm apresentado forte ligação com o aumento da EIM carotídea, característica da aterosclerose subclínica, e essa alteração parece progredir juntamente com a progressão da DAP.[29] Além disso, nos pacientes com DAP, a prevalência de aterosclerose carotídea manifesta também é maior do que na população geral.[30-32]

1.3. Prejuízo cognitivo leve e demência

O raciocínio humano, quando preservado, é caracterizado pela capacidade de memorizar, pensar, orientar-se no espaço e no tempo, compreender, calcular, aprender, falar e julgar. Essas funções são conhecidas como funções cognitivas, e compõem a cognição humana, campo de estudo da neuropsicologia.[33]

Quando uma ou mais funções cognitivas estão deficientes, mas a severidade do prejuízo ainda não é suficiente para comprometer a autonomia do indivíduo em suas atividades diárias, este está acometido por um estado denominado prejuízo cognitivo leve (PCL). Trata-se de um estado intermediário entre o funcionamento cognitivo normal e a demência, podendo manifestar-se através de perdas patológicas em diferentes funções cognitivas[34], em relação a uma condição anterior, frequentemente evoluindo para demência.[35] Esta, próximo estágio na evolução do prejuízo cognitivo, é

uma doença cerebral crônica ou progressiva, na qual há perturbação de múltiplas funções cognitivas, o que compromete a autonomia do indivíduo.[33]

A demência ainda não pode ser atribuída a uma causa única. No entanto, a idade avançada, mais precisamente acima dos 65 anos, é o maior fator de risco para o desenvolvimento da doença.[36, 37] Fatores de risco cardiovascular como tabagismo, hipertensão, colesterol elevado e diabetes também parecem aumentar o risco de desenvolvê-la.[35]

O principal tipo conhecido de demência é aquela resultante da Doença de Alzheimer (DA), que afeta a cognição do indivíduo, mais comumente sua memória, de uma forma progressiva.[38] As perdas cognitivas podem levar a mudanças de humor e irritabilidade, bem como prejuízos funcionais, perda de independência nas atividades diárias e dependência de outros.[39]

O segundo principal tipo de demência é a Demência Vascular (DV), resultante das diferentes formas de Doença Cerebrovascular. A DV está relacionada ao prejuízo da circulação cerebral,[40] e costuma afetar principalmente as funções executivas. Outras funções cognitivas como a memória e a linguagem podem estar prejudicadas também, mas podem não ser a primeira perda a ocorrer.[41] Os prejuízos cognitivos da DV também podem levar a perdas funcionais.[42, 43] Quando comparada à DA, no entanto, a perda funcional da DV parece progredir de forma mais lenta.[39]

Estruturalmente, a DV se apresenta de várias formas, podendo atingir regiões corticais ou sub-corticais, áreas estratégicas como o tálamo ou o giro angular, ou múltiplas regiões cerebrais ao mesmo tempo.[44]

No entanto, a demência pode se desenvolver de forma silenciosa muito tempo antes do aparecimento dos sintomas,[45] o que faz com que a cognição de populações de risco, como é o caso da DAP, deva ser alvo de investigação.

Como foi dito anteriormente, as diferentes facetas que compõe a cognição são conhecidas como funções ou domínios. Por isso, diferentes instrumentos de avaliação para funções específicas, ou instrumentos de *screening* global, abrangendo várias funções, foram desenvolvidos, ao longo dos anos, para avaliar com acurácia a cognição.[34]

Na prática clínica, o instrumento de *screening* global mais utilizado para estratificar o grau de déficit cognitivo e a demência é o Mini-Mental State Examination (MMSE). Ele contém uma breve investigação do estado mental. Por ser um teste de *screening* global, no entanto, o MMSE é limitado para diferenciar funções cognitivas[46] ou detectar o prejuízo cognitivo leve,[47] fatores que impedem sua utilização em avaliações neuropsicológicas muito específicas.

Por outro lado, o MMSE parece possuir sensibilidade suficiente para detectar a presença de demência, principalmente quando o prejuízo cognitivo vai de um nível moderado a severo. Além disso, o exame também é capaz de prover informação útil na diferenciação dos tipos de demência, e até prever quem está sob o risco de desenvolver DA ou DV.[47]

1.4. Doença arterial periférica, disfunção carotídea e cognição

A literatura evidencia que os principais fatores de risco cardiovascular afetam negativamente todos os territórios vasculares, aumentando sua vulnerabilidade ao desenvolvimento de múltiplas manifestações ateroscleróticas.[48]

Isso faz com que a aterosclerose seja a causa mais comum de isquemia nas regiões periféricas e no sistema nervoso central, o que aponta para a existência de relação entre a presença de doença vascular no sistema nervoso e na periferia.[49]

A DAP, portanto, como uma de suas importantes manifestações, serve de preditor de doença aterosclerótica na circulação cerebral. A ligação entre o sistema circulatório e o cérebro é estreita, o que faz com que qualquer injúria cerebral causada por doença vascular prejudique seu funcionamento neurológico e cognitivo.[34]

De fato, a aterosclerose, seus indicadores, como aumento do ITB e da EIM carotídea,[41] e seus fatores de risco, como hipertensão, hipercolesterolemia, obesidade, diabetes e tabagismo, todos parecem apresentar relação com o prejuízo das funções cognitivas e com a demência,[46, 50-55] tanto no seu estabelecimento quanto na sua progressão.[34]

Um estudo que correlacionou 3 medidas de função vascular a um *screening* das funções cognitivas, mostrou associação destas com as três medidas vasculares, evidenciando um prejuízo que pareceu afetar a cognição de forma global.[56]

Em se tratando mais especificamente da DAP, vários estudos transversais e longitudinais têm encontrado associação entre o ITB e a cognição.[25, 57-63] Quando comparados a pacientes hipertensos ou com AVC, os pacientes com DAP apresentaram desempenho cognitivo pior do que o grupo de hipertensos, mas melhor do que o grupo com AVC, em vários domínios cognitivos.[25] Outro estudo, ao comparar pacientes com DAP e pacientes com doença cardiovascular (DCV), percebeu que o prejuízo cognitivo dos primeiros associou-se com duas variáveis: a gravidade da aterosclerose periférica e a presença ou ausência de doença coronária isquêmica.[49] Tais resultados apontam para uma possível associação entre a severidade da doença vascular e a severidade do prejuízo cognitivo.[25, 64]

Esta associação entre a DAP e a cognição, no entanto, não se limita à forma manifesta da doença, pois sua forma assintomática também apresenta relação com o baixo desempenho cognitivo.[65]

Por outro lado, possivelmente pelas razões mencionadas anteriormente, a literatura tem encontrado semelhanças entre o grau de prejuízo cognitivo de pacientes com doença carotídea e de pacientes com DAP.[66] De fato, a aterosclerose carotídea é um mecanismo que tem função importante na manifestação da doença cerebrovascular, e tem sido associada com AVC, prejuízo cognitivo e demência.[67, 68]

Dados indicam que a aterosclerose carotídea é um importante fator de risco para a atrofia cerebral na população idosa.[69] Pesquisadores sugerem que, além de sinalizar a presença de aterosclerose sistêmica, o aumento da EIM carotídea pode ser um marcador de distúrbios na microcirculação cerebral.[70]

A EIM carotídea também pode ser capaz de prever o declínio cognitivo, pois apresenta relação com perdas, ao longo dos anos, em variados domínios da cognição.[53, 71]

Entretanto, até onde sabemos, não há dados consistentes sobre como as alterações carotídeas dos pacientes com DAP impactam seu funcionamento cognitivo.

1.5. Principais funções cognitivas atingidas

Existe certa controvérsia a respeito das funções cognitivas que são mais atingidas pela doença vascular. No entanto, uma revisão sistemática recente percebeu que, de forma geral, os principais domínios prejudicados parecem ser: memória, funções executivas e linguagem.[54] Além disso, o domínio da praxia construtiva tem sido pouco avaliado nessa população. Baseado nisso, as funções mencionadas serão analisadas a seguir.

1.5.1. Memória

A memória é, classicamente, descrita como sendo composta por dois mecanismos básicos: memória de curto prazo (imediata) e memória de longo prazo (tardia). A primeira compreende um sistema de caráter transitório e capacidade limitada; a segunda, por outro lado, tem caráter de tempo indefinido, e capacidade ilimitada de armazenamento. Os dois sistemas se comunicam, tanto no caminho de entrada quanto de saída das informações.[72]

O primeiro estudo a avaliar pacientes com DAP, unicamente, notou que aqueles pacientes que haviam sofrido amputação decorrente da doença apresentavam prejuízo cognitivo severo, entre outras funções, na memória imediata.[73]

Um estudo que comparou pacientes com DCV e controles saudáveis, encontrou diferença significativa no domínio da memória visual imediata. Além disso, o desempenho dos participantes que apresentavam ITB>0,9, nesse mesmo domínio, foi pior do que o dos demais participantes. Neste estudo, o prejuízo cognitivo global dos pacientes com DCV também acompanhou a piora da doença.[57]

Por outro lado, um dos primeiros estudos longitudinais a relacionar a EIM carotídea e a cognição, notou que a primeira foi capaz de prever o

prejuízo da memória e da atenção em mulheres idosas relativamente saudáveis.[53]

1.5.2. Funções executivas

O conjunto de funções cognitivas que são utilizadas para regular e controlar o processamento da informação dentro do cérebro é conhecido como conjunto das “funções executivas”. Elas incluem capacidades como inferência, resolução de problemas, organização estratégica, decisão, inibição seletiva do comportamento, seleção, flexibilidade cognitiva, memória operacional, verificação e controle da execução de uma determinada ação, etc.[74]

Apesar da diversidade de papéis desempenhados por elas, os quatros principais domínios das funções executivas são: a volição, o planejamento, a ação proposital e o desempenho efetivo.[75]

Ao comparar estágios diferentes de DCV, alguns pesquisadores demonstraram que, quanto mais avançado o estágio da doença, mais comprometidas estão as funções executivas. Em relação aos controles saudáveis, os pacientes com DAP apresentaram baixo desempenho no raciocínio não-verbal e na velocidade de processamento. Quando comparado à DAP, o desempenho dos pacientes com AVC foi ainda pior.[76]

Um estudo de coorte comparou a EIM carotídea de pacientes com e sem prejuízo cognitivo, e percebeu que o valor da EIM carotídea basal foi um preditor independente do desenvolvimento desse prejuízo, principalmente das funções executivas, ao longo de dois anos.[77]

Outro estudo que avaliou as funções cognitivas de pacientes com DCV, em seus variados estágios, percebeu que, independentemente da forma de apresentação da última, a EIM carotídea de seus portadores relacionou-se com baixo desempenho nas funções executivas.[78]

Ao analisar as funções executivas de pacientes com aterosclerose carotídea já estabelecida, percebeu-se que, quando esta estava presente na artéria carótida comum, os pacientes apresentavam prejuízo dessas funções. Com o aumento da estenose, o prejuízo dessas funções também sofria um

aumento discreto. Esse prejuízo se mantinha nos pacientes cuja presença de aterosclerose se dava na carótida interna.[68]

O teste Dígitos, da bateria Weschler Adult Intelligence Scale III (WAIS-III), utilizado para medir a “amplitude da atenção” e a “memória operacional”, parece apresentar-se deficitário em certos tipos de doença cardiovascular, como a insuficiência renal crônica,[79] bem como nas perdas cognitivas do envelhecimento.[80]

O Wisconsin Card Sorting Test (WCST) tem sido usado na avaliação das funções executivas “grau de abstração”, “tendência à distração” e “flexibilidade mental”. O desempenho nesse instrumento também se mostrou prejudicado no envelhecimento.[80]

O Stroop Color Word Test (SCWT) tem sido utilizado para medir, especificamente, as funções executivas “velocidade de processamento da informação” e “controle inibitório/impulsividade”. O déficit detectado por esse teste parece associar-se à demência na DA e predizer o status funcional na DV.[47]

1.5.3. Linguagem

A linguagem, seja ela verbal, escrita ou gestual, representa um meio de comunicação entre o indivíduo e seu meio[81], pois é a articulação entre a fala e os processos do pensamento.

A habilidade linguística do indivíduo compreende dois sistemas. O primeiro é o sistema semântico, que permite a compreensão do significado das palavras e, portanto, corresponde à sua capacidade de utilizar a linguagem oral, os próprios objetos, os gestos relacionados aos objetos e a linguagem escrita. O segundo é o sistema fonológico, que compreende a habilidade de segmentar os elementos fônicos e enviá-los para a compreensão semântica.[82]

Em um estudo citado anteriormente,[76] que comparou diferentes estágios da DCV, o desempenho no quesito fluência verbal fonológica dos indivíduos apresentou-se progressivamente prejudicado, acompanhando o agravamento da doença.

Um estudo de coorte mediu o ITB de uma população geral e, 10 anos mais tarde, avaliou suas funções cognitivas. Os pesquisadores perceberam que, o valor inicial do ITB associou-se com a performance no seguimento, entre outras funções, da fluência verbal fonêmica.[83]

Outro estudo de coorte analisou a associação entre a EIM carotídea e o decurso das funções cognitivas de pacientes ao longo do tempo. Na população examinada, percebeu-se que, os indivíduos que apresentavam EIM carotídea maior, também apresentaram maior declínio da linguagem, mais especificamente na fluência verbal semântica e no aprendizado verbal.[71]

O instrumento mais utilizado para avaliar a fluência verbal é o Controlled Oral Word Association Test (COWAT), através dos subtestes F.A.S. (fluência verbal fonêmica) e Animais (fluência verbal semântica). A literatura apresenta evidências de que, quando estes dois testes são comparados, o teste de fluência semântica é mais acurado para detectar demência. Além disso, ele pode ser utilizado em conjunto com o MMSE, o que faz com que a acurácia de ambos os testes aumente.[47]

1.5.4. Praxia construtiva

A praxia construtiva, ou habilidade visuoconstrutiva, é a capacidade de reunir estímulos ou partes, de forma organizada, e construir om objeto. Em outras palavras, é a habilidade que o indivíduo tem de formar, integrar ou construir. Para tanto, ele deve ser capaz de realizar gestos precisos, intencionais, coordenados e organizados, que visem a aquisição de um objetivo final específico.[84] O teste do Desenho do Relógio avalia, através de pontuação flexível, o desempenho nessa função.[85]

1.6. Sintomas psiquiátricos – depressão e ansiedade

Soma-se aos prejuízos citados até agora o fato de que a DAP é, comumente, causa de prejuízo funcional, devido aos sintomas físicos experimentados por seus portadores. A presença de tais sintomas, relacionados ao baixo ITB, parece afetar a qualidade de vida dessa

população.[86] Isso faz com que seus portadores sofram, com certa frequência, um aumento dos sintomas de depressão e de ansiedade.[54, 87, 88]

Ao acompanhar um grupo de pacientes com DAP sintomática durante 18 meses, pesquisadores perceberam que, além de aumentados, os sintomas de depressão também se apresentaram estáveis nessa população, relacionando-se com a diminuição da distância percorrida na caminhada.[89]

Um estudo longitudinal identificou uma correlação positiva entre o ITB e os sintomas de depressão e de ansiedade ao final de 10 anos de acompanhamento, dado que se repetiu 5 anos depois, ao final de 15 anos de estudo. Tais sintomas pareceram relacionar-se ao déficit nas funções cognitivas, pois a correlação destas com o ITB, quando ajustada para os sintomas psiquiátricos citados, foi atenuada.[83, 87]

O Inventário de Depressão Beck (Beck Depression Inventory – BDI), desenvolvido por Aaron Beck e colaboradores em 1961, é hoje um dos instrumentos mais utilizados para avaliar a depressão.[47]

Com o objetivo de diferenciar os sintomas de ansiedade dos sintomas de depressão, foi desenvolvido o Inventário de Ansiedade Beck (Beck Anxiety Inventory – BAI), pelo mesmo autor e outros colaboradores, no ano de 1988.[90]

Ambos instrumentos constituem-se em escalas de auto-aplicação, muito úteis em diagnósticos, pois eliminam o viés da variação entre os avaliadores. Esse tipo de escala também favorece a detecção de sentimentos subjetivos, como o sentimento de culpa, que de outra forma seriam inibidos.[91] Além disso, as escalas Beck são instrumentos de aplicação rápida.

Evidências indicam que os sintomas de depressão e de ansiedade podem influenciar no desempenho cognitivo, em especial em populações idosas.[92-94] Por esse motivo, tais sintomas serão levados em consideração nas análises conduzidas neste estudo.

Como foi visto ao longo desta introdução ao assunto, são muitas as interligações entre a DAP e o funcionamento cognitivo. Por outro lado, o

mecanismo pelo qual ela se relaciona à perda cognitiva ainda não é completamente conhecido.

Portanto, o presente estudo procurou estudar a associação entre o prejuízo cognitivo, a DAP e as alterações carotídeas iniciais, manifestadas através do aumento da EIM carotídea, a fim de investigar o papel desta última na associação entre os dois primeiros.

2. Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1. Perguntas do estudo

Diante do exposto, pretendemos responder às seguintes perguntas:

1) O grau de comprometimento da circulação (medido através do ITB) nos membros inferiores apresenta associação com alterações das funções cognitivas? E com a EIM carotídea?

2) Se sim, quais funções estão predominantemente alteradas?

3) Essas alterações, se existentes, estão associadas com alterações carotídeas?

2.2. Hipótese

Considerando que o prejuízo cognitivo é tanto maior quanto mais graves forem as manifestações da doença vascular, hipotetizamos a existência de uma associação entre gravidade da DAP e declínio cognitivo, agravado pelo aumento da espessura íntima-média carotídea.

2.3. Objetivos

1) Avaliar as funções cognitivas dos sujeitos, relacionando seu grau de comprometimento com a gravidade da manifestação da DAP.

2) Avaliar a gravidade da DAP utilizando o ITB.

3) Correlacionar a gravidade da DAP com a EIM carotídea.

4) Correlacionar a EIM carotídea o com grau de comprometimento cognitivo.

3. Casuística e Método

3. CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um estudo do tipo transversal correlacional, com abordagem quantitativa.

3.2. Campo do estudo

O estudo foi realizado no Laboratório de Fisiologia Humana do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

3.3. Período da coleta de dados

Os dados foram coletados de abril de 2011 até julho de 2013.

3.4. Amostra

Os indivíduos que compuseram o grupo de pacientes com DAP foram recrutados no Ambulatório de Claudicação da Disciplina de Cirurgia Vascular e Endovascular do HC/FMUSP, que é coordenado pelo Prof. Dr. Nelson Wolosker.

A pesquisadora obtinha os dados pessoais dos pacientes e fazia contato telefônico, explicando os objetivos do estudo e os procedimentos de coleta de dados, e convidando-os a participar do protocolo.

Dos 37 pacientes convocados, 30 consentiram em participar, e 27 compareceram na data agendada, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo A).

Para inclusão no grupo de pacientes, foi considerado o valor de ITB <1,00. A maior parte dos estudos utiliza o valor de ITB de 0,90 para classificar os sujeitos nos grupos com e sem DAP.[54] Mas estes estudos não incluem sujeitos apresentando a atual medida “limítrofe” do ITB, considerada entre os valores de 0,91 e 0,99.[95] Já que a doença aterosclerótica pode se iniciar como um processo silencioso anos antes de sua manifestação clínica, e ainda assim afetar a função vascular,[96] nós hipotetizamos que os valores

“limítrofes” de ITB podem também estar associados ao prejuízo cognitivo, e assim decidimos incluí-los no grupo DAP.

O grupo controle foi constituído de indivíduos sem DAP, semelhantes aos pacientes em idade e gênero. Esses indivíduos foram recrutados de grupos de terceira idade.

A pesquisadora fazia contato telefônico e explicava-lhes os objetivos do estudo e os procedimentos de coleta de dados, convidando-os a participar do protocolo.

Dos 46 indivíduos convocados, 44 consentiram em participar, e 43 compareceram na data agendada, e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Para inclusão no grupo controle, foi considerado o valor de ITB $\geq$ 1,00.

Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram coletados através de auto-relato, e incluíram: história de atraso no desenvolvimento, epilepsia, traumatismo crânio-encefálico e presença atual de transtorno psiquiátrico segundo classificação do Eixo 1 do DSM-IV (Demência, Transtorno por Uso de Substâncias, Transtorno do Humor, Esquizofrenia e Transtornos Psicóticos, Transtorno de Ansiedade, Transtorno Somatoforme, Transtorno Factício, Transtorno Dissociativo, Transtorno Sexual e de Identidade de Gênero, Transtorno Alimentar, Transtorno do Sono, Transtorno de Controle do Impulso, Transtorno de Ajustamento, Transtorno da Infância e Adolescência).[36] Para o último critério mencionado, os instrumentos BDI e BAI auxiliaram na detecção da presença ou gravidade dos sintomas.

O quadro 2 apresenta os critérios de inclusão e exclusão nos grupos.

Quadro2. Critérios de inclusão no estudo.

Critérios	**Controle**	**DAP**
Critérios de inclusão	Valor de ITB$\geq$1,00	Valor de ITB<1,00
Critérios de exclusão	Epilepsia Atraso no desenvolvimento Traumatismo crânio-encefálico Transtorno psiquiátrico (Eixo-I/DSM-IV)[36]	

3.5. Aspectos éticos

O projeto de pesquisa e o Termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) foram avaliados e aprovados pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HC/FMUSP (projeto de pesquisa 006/05). O TCLE foi apresentado e explicado a todos os participantes, que foram convidados a lê-lo e assiná-lo.

3.6. Coleta

O protocolo de avaliação foi dividido em três etapas, que serão descritas a seguir.

A primeira etapa foi composta de questões de identificação e sócio-demográficas sobre o paciente, antecedentes clínicos e informações sobre fatores de risco para a DAP.

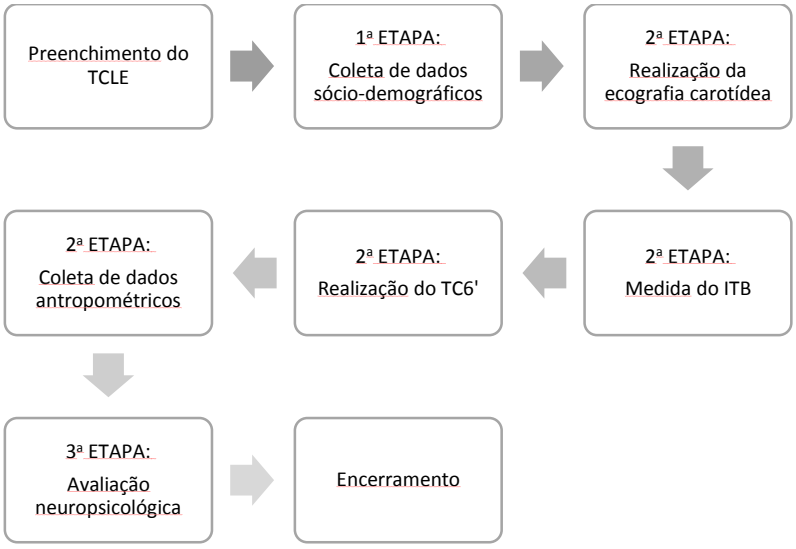
A segunda etapa visava investigar a condição clínica do paciente, e era composta pela coleta de medidas antropométricas, pressão arterial, frequência cardíaca, realização da ecografia carotídea, do ITB, e do TC6'.

A terceira etapa compreendia a avaliação neuropsicológica, composta por instrumentos que investigam o Quociente Intelectual (QI), os sintomas psiquiátricos, e as condições da memória, das funções executivas, da linguagem, da praxia construtiva e das funções cognitivas globais do indivíduo.

Para cada indivíduo, as três etapas da avaliação foram realizadas pela investigadora ou por técnico da área, em uma sala com temperatura controlada (entre 20ºC e 25ºC) e luminosidade adequada, em um só dia.

No dia anterior à coleta de dados, a investigadora fazia contato telefônico com o paciente para confirmar o agendamento. A Figura 1 apresenta a sequência dos procedimentos que compunham o protocolo de pesquisa.

Figura 1. Sequência de realização do protocolo.



3.6.1. Avaliação sócio-demográfica

A avaliação sócio-demográfica se deu por entrevista com o próprio sujeito, através de um instrumento de coleta de dados[97] adaptado pelos pesquisadores para o presente estudo (Anexo B). O instrumento coletava informações como nome, endereço, idade, gênero, etnia, escolaridade, renda familiar, estado civil, lateralidade, antecedentes clínicos, prática de tabagismo na vida, consumo de álcool atual, prática de atividade física, e uso de medicamentos.

A classe social foi verificada através do critério Abipeme, um instrumento elaborado para a população brasileira, que determina a classe social com base no nível de escolaridade do chefe da família e nos bens materiais que a família possui (Anexo C).[98]

Encerrada a avaliação sócio-demográfica, era iniciada a segunda etapa do protocolo, a de investigação clínica:

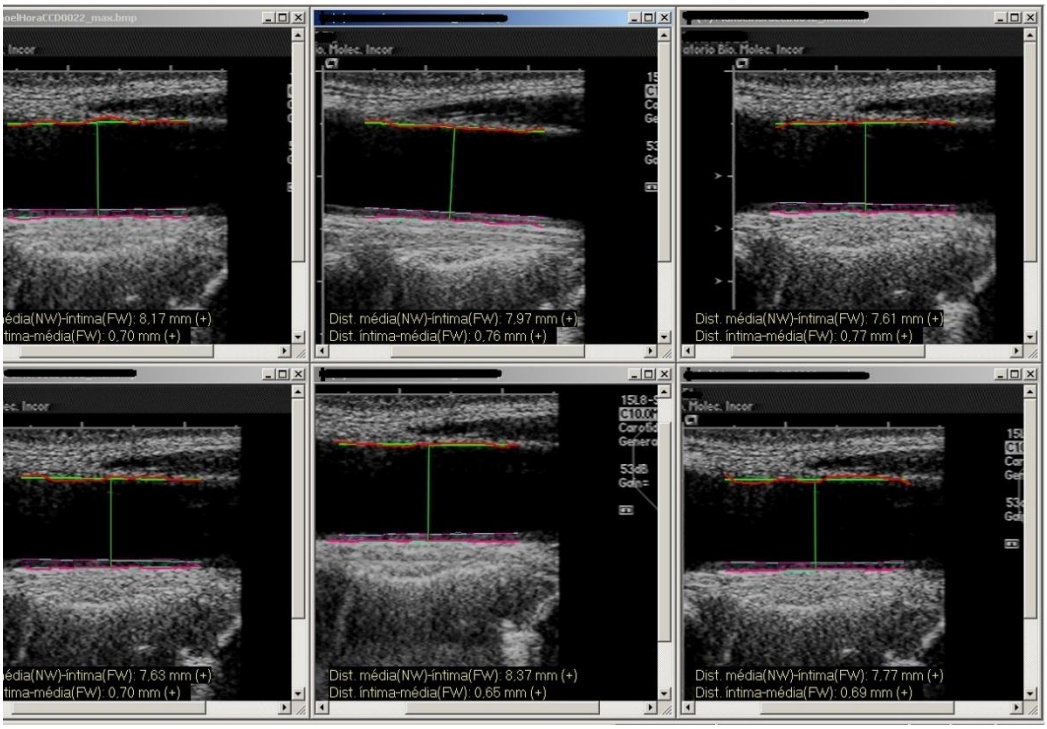
3.6.2. Investigação clínica

Para iniciar essa etapa, era realizada a **ecografia carotídea**, com o objetivo de avaliar a EIM da artéria carótida comum bilateral. O paciente era colocado na posição supina, dois eletrodos eram posicionados no tórax e um no abdômen, para realização concomitante da monitorização do

eletrocardiograma. Para aquisição da imagem, era utilizado um transdutor linear de alta frequência (>7MHz, Sequoia 512, Califórnia) posicionado 2cm abaixo do bulbo carotídeo, com a cabeça do paciente rotada a 45° para o lado oposto da artéria em exame, e então a imagem era registrada, em escala de cinza, durante trinta segundos.[99]

A análise da EIM de cada artéria (direita e esquerda) foi realizada através do software Active Contour (Serviço de Informática, Incor), da seguinte forma: foram selecionadas seis imagens coincidindo com a onda R do eletrocardiograma, e a EIM foi calculada, na parede distal da artéria, como a média das distâncias entre a interface lúmen/íntima e a interface média/adventícia (Figura 2).[99] Apenas a EIM direita (EIMd), no entanto, foi utilizada na análise, pois a EIM esquerda (EIMe) costuma apresentar valores mais elevados, podendo enviesar os resultados, superestimando-os.[100]

Figura 2. Imagem da análise da ecografia carotídea.



FONTE: coleta de dados do presente estudo.

Prosseguia-se, então, à medida do **índice tornozelo braquial (ITB)**, com o paciente ainda na posição supina, após repouso de cinco minutos. Utilizava-se um aparelho de Doppler vascular portátil (DV 610, Medmega, SP, Brasil), um esfigmomanômetro de coluna de mercúrio e um manguito adequado para a circunferência do braço do paciente. Insuflava-se o manguito até a oclusão do fluxo sanguíneo, e então eram tomadas as medidas de pressão arterial sistólica, na seguinte sequência: artéria braquial esquerda, artéria pediosa esquerda, artéria tibial posterior esquerda, artéria pediosa direita, artéria tibial posterior direita e artéria braquial direita.

O ITB é a razão entre a pressão no tornozelo e no braço. Para o cálculo do seu valor, o denominador utilizado foi a maior pressão sistólica medida nas artérias braquiais (direita ou esquerda); o numerador, para o ITB do membro inferior direito, foi a maior pressão sistólica no tornozelo direito (pediosa ou tibial posterior) e, para o ITB do membro inferior esquerdo, a maior pressão sistólica no tornozelo esquerdo (pediosa ou tibial posterior):

$$\text{ITB direito} = \frac{\text{maior pressão do tornozelo direito}}{\text{maior pressão do braço}}$$

$$\text{ITB esquerdo} = \frac{\text{maior pressão do tornozelo esquerdo}}{\text{maior pressão do braço}}$$

Para a análise dos resultados, utilizou-se o menor valor de ITB obtido. A classificação da gravidade da DAP foi estabelecida com base nos trabalhos de McDermott e colaboradores e nas diretrizes do American College of Cardiology e da American Heart Association.[95, 101, 102] (Quadro 3)

Quadro 3: Classificação da gravidade da DAP.

Valor do ITB	Grau do prejuízo da circulação periférica
➢ >1,40	Artérias não compressíveis
➢ 1.00 - 1.40	Normal
➢ 0,91 – 0,99	Limítrofe
➢ 0,70 - 0,90	Leve
➢ 0,50 - 0,69	Moderado
➢ < 0,50	Grave

FONTE: Anderson et al, 2013.

Após a medida do ITB, com o paciente ainda na posição supina, aferiam-se a pressão arterial e a frequência cardíaca com um aparelho eletrônico (Omron HEM 741C, Omron Healthcare Inc., China). Eram obtidas duas medidas consecutivas, com um intervalo de um minuto entre as aferições. Considerou-se válida a segunda medida.

O paciente era, então, conduzido da sala para o corredor interno, onde realizaria o **Teste de caminhada de 6 minutos (TC6')**, com o objetivo de verificar seu desempenho funcional. Lá ele era orientado sobre o objetivo do teste, e solicitado a referir qualquer sintoma que surgisse durante a caminhada, mencionando o início da dor ou desconforto nos MMII. Ele era, então, solicitado a caminhar, de acordo com sua tolerância, por seis minutos e diminuir a velocidade da caminhada ou parar durante o teste, caso fosse necessário. O teste era realizado num corredor de 20 metros de comprimento e o tempo era cronometrado. A cada minuto, frases de incentivo eram proferidas. A caminhada era interrompida toda vez que o indivíduo referisse claudicação cuja dor não permitisse a manutenção da atividade.[102] Para análise dos resultados considerou-se a distância total percorrida pelo paciente.

Ao final da investigação clínica, eram obtidas as medidas de peso e altura do paciente, com uma balança eletrônica (Personal, Filizola, SP, Brasil), devidamente calibrada, e uma régua acoplada à balança. Esses dados foram usados para o cálculo do IMC. Esse índice é calculado pela razão entre o peso, em quilogramas, e o quadrado da altura, em metros (peso/altura^2).

Encerrada a investigação clínica, era iniciada a terceira etapa do protocolo, a de avaliação neuropsicológica:

3.6.3. Avaliação neuropsicológica

No início da avaliação neuropsicológica, foi realizada a análise do Quociente Intelectual (QI) estimado, com objetivo de leva-lo em consideração nas análises que serão realizadas. Para tanto, foi utilizada uma forma abreviada da bateria **Weschler Adult Intelligence Scale III** (WAIS-III), contendo os subtestes Vocabulário e Cubos.[103] No subteste **Vocabulário**, algumas palavras são apresentadas ao sujeito, com grau de dificuldade crescente, e ele(a) é solicitado(a) a dizer seu significado. Cada palavra correta é pontuada, e a pontuação total é computada. No subteste **Cubos**, figuras geométricas de duas cores são apresentadas ao sujeito, com grau de dificuldade crescente, e ele(a) é solicitado(a) a reproduzi-las com cubos das mesmas cores das figuras, num determinado tempo. Cada figura completada é pontuada, e no final a pontuação total é computada. O escore dos dois testes é somado e o valor ponderado é transformado no valor do QI, baseado na idade dos sujeitos.[104] Além da utilização na verificação do QI, os escores dos testes Vocabulário e Cubos foram avaliados separadamente com as demais medidas de linguagem e praxia construtiva, respectivamente.

Para detectar a presença de sintomas psiquiátricos, foram aplicados o **Inventário de Depressão Beck** (Beck Depression Inventory – BDI) e o **Inventário de Ansiedade Beck** (Beck Anxiety Inventory – BAI). O BDI é um inventário de auto-relato utilizado para avaliar sintomas depressivos. Ele é composto por 21 itens,[28] para os quais é possível escolher respostas cujo valor varia entre 0 e 3 (0, 1, 2, 3 – ausente/mínimo, leve, moderado e grave), permitindo quantificar a intensidade de cada sintoma. Dentre as questões,

existem itens relacionados ao humor, pessimismo, insatisfação, autocrítica, irritabilidade, alterações de peso, dificuldades para o trabalho, fadiga, preocupações com a saúde, alterações de libido, entre outras. O escore é medido da seguinte forma: 0-11 pontos, grau mínimo de depressão; 12-19 pontos, grau leve; 20-35 pontos, grau moderado; 36-63, grau grave.[105] O BAI também é um inventário de auto-relato, mas que avalia sintomas de ansiedade. Ele é composto por 21 itens[105], que também se apresentam numa escala de 0 a 3 (0, 1, 2, 3 – ausente/mínimo, leve, moderado e grave), permitindo quantificar a intensidade do sintoma.[106] Treze itens estão relacionados a sintomas fisiológicos, cinco itens a sintomas cognitivos, e três itens a sintomas somáticos e cognitivos.[105] A análise é feita da seguinte maneira: 0-10 pontos, grau mínimo de ansiedade; 11-19, grau leve; 20-30, grau moderado; 31-63, grau grave.[107]

Seguia-se então para a avaliação da memória. Para tanto, foi utilizado o **Teste de Memória de Wechsler Revisado** (Wechsler Memory Scale-Revised – WMS-R).[103] O WMS-R é uma bateria de testes de memória, da qual foram utilizados testes de memória verbal (denominada de memória lógica) e visual (denominada de reprodução visual). Para avaliação da memória verbal, solicita-se aos sujeitos que recordem o maior número de detalhes de duas histórias lidas a eles, imediatamente após a conclusão da leitura (memória verbal imediata – Verbal I). Após trinta minutos, solicita-se novamente aos participantes do estudo a recordação das histórias (memória verbal tardia – Verbal II). Para avaliação da memória visual, são apresentados aos sujeitos quatro cartões com desenhos geométricos, mostrados durante dez segundos cada um, sendo solicitado aos mesmos que os reproduzam, separadamente, após sua apresentação (memória visual imediata – Visual I). Após trinta minutos, eles devem reproduzi-los novamente (sem nova apresentação dos estímulos, memória visual tardia – Visual II). Os escores foram determinados utilizando-se os valores brutos do desempenho de cada indivíduo.[103]

Após a avaliação da memória, era realizada a avaliação das funções executivas. Para avaliar a atenção, foi utilizado o **Teste Dígitos** (Digit Span,

do WAIS - III).[104] Ele é composto de dois subtestes: o **Dígitos Diretos**, que avalia a amplitude da atenção, e o **Dígitos Inversos**, que avalia a memória de trabalho. No primeiro subteste, sequências de números, com grau de dificuldade crescente, são apresentadas ao sujeito, e ele(a) é solicitado a reproduzi-las na mesma ordem. No segundo subteste, novas sequências de números, também com grau de dificuldade crescente, são apresentadas ao sujeito, e agora ele(a) é solicitado a reproduzi-las na sequência inversa. O escore em cada subteste vai de 0 a 14. Os escores totais e separados para cada subteste foram utilizados na análise.[104] Para avaliar a flexibilidade mental, foi utilizado o **Teste de Wisconsin** (Wisconsin Card Sorting Test - WCST),[108] no qual são apresentadas ao sujeito quatro cartas-chave, com figuras geométricas coloridas, e é pedido a ele que combine outras 64 cartas com as quatro cartas-chave, por cor, forma ou número, dependendo do critério vigente. O critério, no entanto, não é revelado ao sujeito. A única informação que é dada a ele(a) pelo examinador é o feedback de sobre a combinação, se ela está certa ou errada. Os escores utilizados na análise correspondem às seguintes subcategorias (e o que elas avaliam): “Número de categorias completadas” (grau de abstração), “Fracasso em manter o contexto” (tendência à distração) e “Número de erros perseverativos” (flexibilidade mental).[108] Para avaliar a velocidade de processamento da informação e o controle inibitório/impulsividade, foi utilizado o **Teste de Stroop** (Stroop Color Word Test - SCWT).[109] O teste exige que o sujeito “iniba o que está escrito” e fale “a cor com que a palavra está escrita”, sendo que a palavra “vermelho” pode estar escrita em “verde”. São apresentadas ao sujeito 3 pranchas contendo cores e/ou palavras, em grau de dificuldade crescente, para as quais o sujeito deve, seguindo a instrução do examinador, dizer “verde”, inibindo a leitura da palavra “vermelho”. A primeira prancha avalia a velocidade de processamento da informação, e a segunda e a terceira avaliam o controle inibitório/impulsividade. O objetivo é que ele se concentre num estímulo ou numa dimensão de um estímulo, tentando abstrair-se do restante. A variável analisada foi o tempo de realização do teste. Os escores foram determinados

utilizando-se os valores brutos do tempo utilizado para completar cada prancha.[109]

O próximo domínio cognitivo avaliado era a linguagem. O **Teste de Fluência Verbal** (Controlled Oral Word Association Test - COWAT),[109] foi utilizado com o objetivo de avaliar a capacidade para a produção de palavras, sob condições dirigidas, num limite de tempo, através das categorias fonêmica – **FAS** – e semântica – **Animais**. Neste teste, pode-se detectar o grau de alterações tanto de fluência verbal literal, pedindo-se ao sujeito que diga o máximo de palavras que comecem com uma certa letra, ou de fluência categorial, onde o examinando deverá dizer o maior número de cores, alimentos ou de animais, ambos em um tempo limite. Da mesma forma, os escores foram determinados utilizando-se os valores brutos do desempenho de cada indivíduo. Na categoria fonêmica, tanto os escores totais quanto os escores separados para cada letra, bem como o número de erros, foram utilizados na análise. Na categoria semântica, apenas o escore total foi utilizado.[109]

Para avaliar a praxia construtiva, foi aplicado o teste do **Desenho do Relógio**[109]. Nele, o paciente é solicitado a desenhar um relógio completo, marcando quinze para as três. Caso fosse necessário, a instrução era repetida. Para análise do desempenho do indivíduo foi utilizada a seguinte pontuação: 10 – desenho normal, números e ponteiros na posição correta, ponteiro das horas diferente do ponteiro dos minutos e próximo de 3 horas. 9 – Erros discretos na disposição dos ponteiros – não exatamente no 3 ou no 9, mas também não nos números vizinhos – ou um número faltando. 8 – Erros mais notáveis na disposição do ponteiro das horas e dos minutos (deslocamento de um número); lacuna no espaçamento dos números. 7 – Disposição dos ponteiros significativamente fora do curso (deslocamento de mais de um número); espaçamento dos números muito inapropriado (ex.: todos de um lado). 6 – Uso inapropriado dos ponteiros (uso de mostrador digital ou uso de círculo nos números apesar da repetição das instruções); aglomeração dos números em uma extremidade do relógio ou inversão dos números. 5 – Arranjo perseverativo ou outra forma inapropriada de arranjo dos

números (ex.: números indicados por pontos). Os ponteiros podem estar representados mas não apontam claramente a um número. 4 – Números ausentes, escritos fora do relógio, ou numa sequência distorcida. Falta de integridade no desenho do relógio. Ponteiros não representados com clareza ou desenhados fora do relógio. 3 – Números e relógio desconectados no desenho. Impossibilidade de reconhecimento da presença de ponteiros. 2 – O desenho revela alguma evidência das instruções recebidas, mas a representação do relógio é vaga; arranjo espacial dos números inapropriado. 1 – Figura irrelevante e não interpretável; nenhuma tentativa.[109]

Como um *screening* de verificação da função cognitiva global, foi utilizado o **Mini-Mental State Examination** (MMSE).[110] Trata-se de um *screening* composto por diversas questões agrupadas em 7 categorias, cada uma delas desenhada com o objetivo de avaliar "funções" cognitivas específicas: orientação (10 pontos), memória imediata (3 pontos), atenção e cálculo (5 pontos), memória de evocação (3 pontos), linguagem (8 pontos) e praxia construtiva (1 ponto). O escore do MMSE pode variar de um mínimo de 0 até um total máximo de 30 pontos.[110] Os escores totais foram analisados de acordo com a escolaridade, sendo que, para analfabetos, o ponto de corte foi 13, para baixa e média escolaridade (1 a 4 anos incompletos e 4 a 8 anos incompletos) foi 18 e para alta escolaridade (8 ou mais anos) foi 26.[111]

3.7. Análise estatística

Para realização da análise estatística, foi utilizado o software SPSS, versão 20 (IBM® SPSS® Statistics).

A Análise de Componente Principal foi utilizada para unir as informações das covariáveis que apresentaram alta correlação entre si, a saber, a escolaridade, a classe social, a renda familiar e o QI, gerando um fator único que unisse suas características. Com base em um *eigenvalue* > 1, o fator resultante foi capaz de explicar 59,88% da variância dessas variáveis. A nova variável foi denominada “Fator sócio-demográfico” e foi utilizada nas correções da análises, ao invés de cada uma das covariáveis separadamente.

Inicialmente, as variáveis coletadas no estudo foram divididas em discretas ou contínuas. Aquelas classificadas como discretas foram inicialmente analisadas através de tabulação cruzada, com o objetivo de verificar as frequências de cada grupo, e então as frequências de cada grupo foram comparadas através do teste Qui-quadrado. Quanto às variáveis classificadas como contínuas, inicialmente foram calculadas as médias e desvios-padrão para cada grupo. As variáveis contínuas foram então testadas para normalidade através do teste Kolmogorov-Smirnov, e as médias daquelas cuja distribuição se aproximou da normalidade (paramétricas) foram comparadas entre os grupos através do Teste T-Student para amostras independentes, ao passo que as distribuições das demais (não-paramétricas) foram comparadas através do Teste Mann-Whitney. Para comparação independente entre os grupos, foi utilizada a Análise de Covariância, corrigida para o fator sócio-demográfico, BDI e BAI.

Para analisar a associação entre as variáveis de interesse, foi considerada a amostra total do estudo. Inicialmente foi utilizada a análise de Correlação Bivariada. Quando a associação era realizada entre duas variáveis paramétricas, utilizava-se a Correlação de Pearson. Quando uma das duas variáveis era não-paramétrica, utilizava-se a Correlação de Spearman. A Correlação Parcial foi utilizada posteriormente para analisar associações entre as variáveis de interesse corrigidas para as seguintes variáveis de confusão: fator sócio-demográfico, BDI e BAI. As variáveis correspondentes aos fatores de risco/DCV não foram utilizadas na correção, dada sua importante relação com a doença aterosclerótica.[48] A tentativa de diminuir seu efeito sobre a cognição poderia enviesar nossos resultados, subestimando-os, já que a população do estudo apresenta uma doença causada pela aterosclerose.

A Regressão Linear foi utilizada apenas para verificar a associação entre o ITB e as demais variáveis clínicas de interesse, a saber, a EIMd e o TC6'.

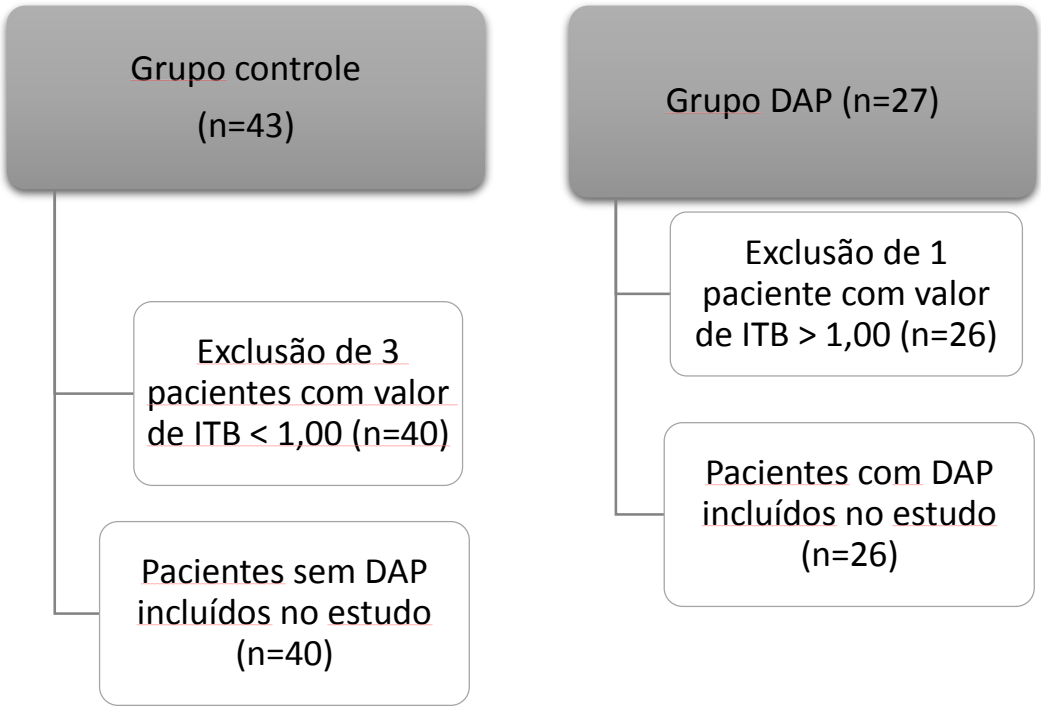
O nível de significância utilizado foi $p<0,05$.

4. Resultados

4. RESULTADOS

Foram avaliados 43 indivíduos no grupo controle e 27 indivíduos no grupo DAP. Posteriormente, 3 indivíduos sem DAP foram excluídos do grupo controle por valor de ITB <1,00, restando um *n* de 40, e 1 paciente do grupo DAP foi excluído por valor de ITB >1,00, restando um *n* de 26. A Figura 3 apresenta o diagrama de inclusão de sujeitos no estudo.

Figura 3. Diagrama de inclusão dos pacientes no estudo.



4.1. Descrição da amostra

4.1.1. Caracterização sócio-demográfica

As características sócio-demográficas dos indivíduos da amostra estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1. Caracterização sócio-demográfica dos grupos controle e DAP.

Variável	Controle (n=40)	DAP (n=26)	Nível descritivo
Idade			
Média (anos)	67,17±8,24	68,57±8,34	0,504[1]
Variação	54 a 88	53 a 87	
Gênero (%)			
Masculino	62,5 (n=25)	65,4 (n=17)	0,812[3]
Feminino	37,5 (n=15)	34,6 (n=9)	
Etnia (%)			**0,005[3]**
Asiática	7,5 (n=3)	0,0 (n=0)	
Caucasiana	67,5 (n=27)	46,2 (n=12)	
Mulata	0,0 (n=0)	19,2 (n=5)	
Negra	5,0 (n=2)	11,5 (n=3)	
Parda	7,5 (n=3)	0,0 (n=0)	
Sem informação	12,5 (n=5)	23,1 (n=6)	
Escolaridade (anos)	12,85±5,16	8,30±4,76	**0,001[2]**
ABIPEME (Pontuação)	68,85±14,28	55,15±14,12	**0,001[1]**
ABIPEME (Classifficação) (%/n)			
A	5,0 (n=2)	0 (n=0)	**0,015[3]**
B	62,5 (n=25)	30,8 (n=8)	
C	17,5 (n=7)	38,5 (n=10)	
D	0 (n=0)	7,7 (n=2)	
E	0 (n=0)	0 (n=0)	
Sem informação	15,0 (n=6)	23,1 (n=6)	
Renda familiar (R$)	5.967±3.836	2.940±1.810	**<0,001[2]**
Quociente Intelectual (QI)	111,94±8,96	98,47±25,06	**0,013[2]**
Estado civil (%)			
Solteiro	5,0 (n=2)	7,7 (n=2)	0,288[3]
Casado	80,0 (n=32)	57,7 (n=15)	
Separado	2,5 (n=1)	7,7 (n=2)	
Viúvo	7,5 (n=3)	23,1 (n=6)	
União estável	5,0 (n=2)	3,8 (n=1)	
Lateralidade			
Destro	87,5 (n=35)	100 (n=26)	0,072[3]
Canhoto	7,5 (n=3)	0 (n=0)	
Ambidestro	5,0 (n=2)	0 (n=0)	

[1]Teste T-Student; [2]Teste Mann Whitney; [3]Teste Qui-quadrado; ABIPEME: Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado.

A idade foi semelhante entre os grupos: o grupo controle apresentou média de 67,17±8,24 anos e o grupo DAP média de 68,57±8,34 anos, com valor de p=0,504. A variação foi de 54 a 88 anos para o grupo controle e de 53 a 87 anos para o grupo DAP.

A frequência dos gêneros masculino e feminino também foi semelhante entre os grupos: o grupo controle apresentou frequência de 62,5% (n=25) para o gênero masculino e frequência de 37,5% (n=15) para o gênero feminino, e o grupo DAP apresentou frequência de 65,4% (n=17) para o gênero masculino e frequência de 34,6% (n=9) para o gênero feminino, com valor de p=0,812.

A distribuição de etnias foi diferente entre os grupos. A frequência de indivíduos da etnia “asiática” foi de 7,5% (n=3) no grupo controle e de 0% (n=0) no grupo DAP; da etnia “caucasiana” foi de 67,5% (n=27) no grupo controle e de 46,2% (n=12) no grupo DAP; da etnia “mulata” foi de 0% (n=0) no grupo controle e de 19,2% (n=5) no grupo DAP; da etnia “negra” foi de 5,0% (n=2) no grupo controle e de 11,5% (n=3) no grupo DAP; e da etnia “parda” foi de 7,5% (n=3) no grupo controle e de 0% (n=0) no grupo DAP; não pudemos obter informação sobre 12,5% (n=5) das etnias do grupo controle e 23,1% (n=6) das etnias do grupo DAP.

O número de anos de escolaridade foi maior no grupo controle (12,85±5,16) do que no grupo DAP (8,30±4,76), com valor de p=0,001.

De acordo com o Critério Abipeme, a pontuação foi maior no grupo controle: (68,85±14,28) do que no grupo DAP (55,15±14,12), com valor de p=0,001. A classificação determinada por essa pontuação também foi diferente entre os grupos: a frequência da classe “A” foi de 5,0% (n=2) no grupo controle e de 0% (n=0) no grupo DAP; da classe “B” foi de 62,5% (n=25) no grupo controle e de 30,8% (n=8) no grupo DAP; da classe “C” foi de 17,5% (n=7) no grupo controle e de 38,5% (n=10) no grupo DAP; da classe “D” foi de 0% (n=0) no grupo controle e de 7,7% (n=2) no grupo DAP; e da classe “E” foi de 0% (n=0) no grupo controle e de 0% (n=0) no grupo DAP. Não pudemos obter informação sobre 15,0% (n=6) das categorias do grupo controle e 23,1% (n=6) das categorias do grupo DAP.

A renda familiar média em reais foi maior no grupo controle (5.967±3.836) do que no grupo DAP (2.940±1.810), com valor de p<0,001.

O valor médio do QI também foi maior no grupo controle (111,94±8,96) do que no grupo DAP (98,47±25,06), com valor de p=0,013.

A frequência de distribuição do estado civil foi semelhante entre os grupos: a categoria “solteiro” apresentou frequência de 5,0% (n=2) no grupo controle e de 7,7% (n=2) no grupo DAP; a categoria “casado” apresentou frequência de 80,0% (n=32) no grupo controle e de 57,7% (n=15) no grupo DAP; a categoria “separado” apresentou frequência de 2,5% (n=1) no grupo controle e de 7,7% (n=2) no grupo DAP; a categoria “viúvo” apresentou frequência de 7,5% (n=3) no grupo controle e de 23,1% (n=6) no grupo DAP; e a categoria “união estável” apresentou frequência de 5,0% (n=2) no grupo controle e de 3,8% (n=1) no grupo DAP, com valor de p=0,288.

A frequência da lateralidade também foi semelhante entre os grupos: a ocorrência da categoria “destro” foi de 87,5% (n=35) no grupo controle e de 100% (n=26) no grupo DAP; a ocorrência da categoria “canhoto” foi de 7,5% (n=3) no grupo controle e de 0% (n=0) no grupo DAP; e a ocorrência da categoria “ambidestro” foi de 5,0% (n=2) no grupo controle e de 0% (n=0) no grupo DAP, com valor de p=0,072.

4.1.2 Caracterização clínica

As características clínicas dos indivíduos da amostra estão descritas na Tabela 2.

Tabela 2. Caracterização clínica dos grupos controle e DAP.

Variável	Controle (n=40)	DAP (n=26)	Nível descritivo
Índice de Massa Corporal (kg/m^2)	25,49±3,84	25,81±4,65	0,936[2]
Pressão Arterial Sistólica (mmHg)	134,68±20,04	147,05±22,93	0,099[1]
Pressão Arterial Diastólica (mmHg)	80,50±10,85	80,20±12,68	0,539[2]
Frequência Cardíaca (bpm)	66,31±13,34	63,78±10,36	0,533[1]
Diabetes mellitus (%)	7,5 (n=3)	34,6 (n=9)	**0,005[3]**
Infarto prévio (%)	2,5 (n=1)	26,9 (n=7)	**0,003[3]**
Tabagismo na vida (%)	35,0 (n=14)	61,5 (n=16)	**0,034[3]**
Consumo de álcool atual (%)	20,5 (n=8)	53,8 (n=14)	**0,005[3]**
Atividade física (atividade aeróbica >3x/sem) (%)	48,7 (n=19)	38,5 (n=10)	0,414[3]
Medicamentos totais (n)	1,93±2,03	6,16±4,26	**<0,001[1]**
Medicamentos cardiovasculares (n)	0,90±1,42	3,91±2,65	**<0,001[2]**
Espessura íntima-média esquerda (mm)	0,70±0,12	0,81±0,17	**0,034[2]**
Espessura íntima-média direita (mm)	0,68±0,13	0,86±0,26	**0,004[1]**
Espessura íntima-média média (mm)	0,52±0,31	0,65±0,41	0,146[1]
Índice tornozelo braquial	1,08±0,07	0,63±0,19	**<0,001[1]**
Teste de Caminhada de seis minutos (m)	394,74±88,28	294,20±76,05	**<0,001[1]**

[1]Teste T-Student; [2]Teste Mann Whitney; [3]Teste Qui-quadrado.

O índice de massa corporal (IMC) foi semelhante entre os grupos: o IMC médio foi de 25,49±3,84kg/m^2 para o grupo controle e de 25,81±4,65kg/m^2 para o grupo DAP, com valor de p=0,936.

A pressão arterial sistólica (PAS) foi semelhante entre os grupos, com média de 134,68±20,04mmHg para o grupo controle e de 147,05±22,93mmHg para o grupo DAP, com valor de p=0,099. A pressão arterial diastólica (PAD) também foi semelhante entre os grupos, com média foi de 80,50±10,85mmHg para o grupo controle e de 80,20±12,68mmHg para o grupo DAP, com valor de p=0,539. Da mesma forma, a frequência cardíaca (FC) foi semelhante entre os grupos, com média de 66,31±13,34bpm para o grupo controle e de 63,78±10,36bpm para o grupo DAP, com valor de p=0,533.

A frequência de diabetes mellitus foi menor no grupo controle (7,5%, (n=3) do que no grupo DAP (34,6%, n=9), com valor de p=0,005. A frequência de infarto prévio também foi menor no grupo controle (2,5%, n=1), do que no grupo DAP (26,9%, n=7), com valor de p=0,003. A frequência de tabagismo na vida também foi menor no grupo controle (35,0%, n=14) do que no grupo

DAP (61,5%, n=16), com valor de p=0,034. A frequência de consumo atual de álcool também foi menor no grupo controle (20,5%, n=8) do que no grupo DAP (53,8%, n=14), com valor de p=0,005.

A frequência de prática de atividade física foi semelhante entre os grupos: a ocorrência no grupo controle foi de 48,7% (n=19) e no grupo DAP foi de 38,5% (n=10), com valor de p=0,414.

A quantidade de medicamentos totais em uso foi menor no grupo controle (1,93±2,03) do que no grupo DAP (6,16±4,26), com valor de p<0,001. A quantidade de medicamentos cardiovasculares em uso também foi menor no grupo controle (0,90±1,42) do que no grupo DAP (3,91±2,65), com valor de p<0,001.

A medida da EIMe foi menor no grupo controle (0,70±0,12mm) do que no grupo DAP (0,81±0,17mm), com valor de p=0,034. A medida da EIMd também foi menor no grupo controle (0,68±0,13mm) do que no grupo DAP (0,86±0,26mm), com valor de p=0,004. Já a média entre as duas EIMs não foi diferente entre o grupo controle (0,52±0,31mm) e o grupo DAP (0,65±0,41mm), com valor de p=0,146. Nas análises posteriores, apenas a medida da EIMd será utilizada, por razões já mencionadas no método (pág. 24).

A medida do ITB foi maior no grupo controle (1,08±0,07) do que no grupo DAP (0,63±0,19), com valor de p<0,001.

O desempenho funcional, avaliado através da distância percorrida no TC6', foi maior no grupo controle (394,74±88,28m) do que no grupo DAP (294,20±76,05m), com valor de p<0,001.

4.1.3. Sintomas psiquiátricos

Os valores de ambos os grupos em relação aos sintomas psiquiátricos estão apresentados na Tabela 3.

Tabela 3. Comparação dos sintomas psiquiátricos dos grupos controle e DAP.

Variável	Controle (n=40)	DAP (n=26)	Nível descritivo
Inventário de Depressão Beck (BDI)	6,79±5,23	12,56±9,30	**0,008**[1]
1.Tristeza	0,11±0,32	0,16±0,47	0,935[2]
2.Desânimo	0,14±0,55	0,40±0,91	0,206[2]
3.Sentimento de fracasso	0,05±0,23	0,32±0,85	0,188[2]
4.Perda de prazer/satisfação	0,41±0,78	0,48±0,58	0,372[2]
5.Sentimento de culpa	0,14±0,55	0,28±0,73	0,397[2]
6.Sensação de punição	0,14±0,55	0,52±1,04	0,100[2]
7.Decepção consigo mesmo	0,17±0,38	0,12±0,33	0,554[2]
8.Auto cobrança/culpa	0,52±0,74	0,72±0,84	0,350[2]
9.Ideação suicida	0,00±0,00	0,04±0,20	0,234[2]
10.Frequência de choro	0,23±0,60	0,52±0,91	0,176[2]
11.Irritabilidade	0,79±1,27	1,36±1,31	**0,041**[2]
12.Desinteresse pelos outros	0,08±0,28	0,24±0,52	0,206[2]
13.Indecisão	0,52±0,86	0,80±1,00	0,290[2]
14.Preocupação com a aparência	0,20±0,53	0,60±1,00	0,090[2]
15.Esforço para as tarefas	0,50±0,53	0,96±0,78	**0,017**[2]
16.Insônia	0,61±0,73	1,04±0,97	0,085[2]
17.Cansaço	0,64±0,48	1,00±0,64	**0,031**[2]
18.Perda de apetite	0,11±0,40	0,56±0,76	**0,002**[2]
19.Perda de peso	0,23±0,65	0,44±0,76	0,135[2]
20.Preocupação com a saúde	0,26±0,51	0,60±0,70	**0,042**[2]
21.Perda de libido	0,91±1,02	1,40±1,04	0,052[2]
Inventário de Ansiedade Beck (BAI)	5,47±4,59	11,48±7,23	**<0,001**[1]
1.Dormência ou formigamento	0,44±0,78	1,04±0,84	**0,003**[2]
2.Sensação de calor	0,35±0,73	0,56±0,86	0,289[2]
3.Tremores nas pernas	0,00±0,00	0,36±0,75	**0,007**[2]
4.Incapaz de relaxar	0,64±0,81	0,64±0,70	0,859[2]
5.Medo que aconteça o pior	0,47±0,78	1,28±1,13	**0,003**[2]
6.Atordoado ou tonto	0,29±0,52	0,64±0,86	0,170[2]
7.Palpitação ou aceleração do coração	0,32±0,53	0,48±0,77	0,608[2]
8.Sem equilíbrio	0,23±0,49	0,64±0,86	**0,040**[2]
9.Aterrorizado	0,05±0,34	0,20±0,64	0,181[2]
10.Nervoso	0,73±0,79	1,20±0,95	0,064[2]
11.Sensação de sufocação	0,05±0,34	0,16±0,37	0,089[2]
12.Tremores nas mãos	0,05±0,34	0,40±0,70	**0,007**[2]
13.Trêmulo	0,05±0,23	0,28±0,61	0,090[2]
14.Medo de perder o controle	0,26±0,56	0,80±0,95	**0,010**[2]
15.Dificuldade de respirar	0,11±0,32	0,24±0,43	0,220[2]
16.Medo de morrer	0,14±0,35	0,44±0,76	0,095[2]
17.Assustado	0,20±0,53	0,32±0,74	0,581[2]
18.Indigestão ou desconforto no abdômen	0,41±0,60	0,84±0,94	0,068[2]
19.Sensação de desmaio	0,11±0,47	0,24±0,59	0,230[2]
20.Rosto afogueado	0,17±0,38	0,40±0,86	0,469[2]
21.Suor (não devido ao calor)	0,29±0,62	0,32±0,90	0,518[2]

[1]Teste T-Student; [2]Teste Mann Whitney.

4.1.3.1. Sintomas de depressão

A presença de sintomas de depressão, avaliada pelo BDI, foi menor no grupo controle (6,79±5,23) do que no grupo DAP (12,56±9,30), com valor de p=0,008.

O sentimento de tristeza, avaliado pela questão 1 do BDI, foi semelhante entre o grupo controle (0,11±0,32) e o grupo DAP (0,16±0,47), com valor de p=0,935.

O sentimento de desânimo, avaliado pela questão 2 do BDI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,14±0,55) e o grupo DAP (0,40±0,91), com valor de p=0,206.

O sentimento de fracasso, avaliado pela questão 3 do BDI, novamente, foi semelhante entre o grupo controle (0,05±0,23) e o grupo DAP (0,32±0,85), com valor de p=0,188.

A perda de prazer/satisfação, avaliada pela questão 4 do BDI, também foi semelhante o grupo controle (0,41±0,78) e o grupo DAP (0,48±0,58), com valor de p=0,372.

O sentimento de culpa, avaliado pela questão 5 do BDI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,14±0,55) e o grupo DAP (0,28±0,73), com valor de p=0,397.

. A sensação de estar sendo punido, avaliada pela questão 6 do BDI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,14±0,55) e o grupo DAP (0,52±1,04), com valor de p=0,302.

O sentimento de decepção consigo mesmo, avaliado pela questão 7 do BDI, da mesma forma, foi semelhante entre o grupo controle (0,17±0,38) e o grupo DAP (0,12±0,33), com valor de p=0,554.

A auto-cobrança/culpa, avaliadas pela questão 8 do BDI, também foram semelhantes entre o grupo controle (0,52±0,74) e o grupo DAP (0,72±0,84), com valor de p=0,350.

A ideação suicida, avaliada pela questão 9 do BDI, novamente, foi semelhante entre o grupo controle 0,00 (±0,00) e o grupo DAP 0,04 (±0,20), com valor de p=0,234.

A frequência de choro, avaliada pela questão 10 do BDI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,23±0,60) e o grupo DAP (0,52±0,91), com valor de p=0,176.

A irritabilidade, avaliada pela questão 11 do BDI, por outro lado, foi maior no grupo controle (0,79±1,27) do que no grupo DAP (1,36±1,31), com valor de p=0,041.

O desinteresse pelos outros, avaliado pela questão 12 do BDI, foi semelhante entre o grupo controle (0,08±0,28) e o grupo DAP (0,24±0,52), com valor de p=0,206.

A indecisão, avaliada pela questão 13 do BDI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,52±0,86) e o grupo DAP (0,80±1,00), com valor de p=0,290.

A preocupação com a aparência, avaliada pela questão 14 do BDI, da mesma forma, foi semelhante entre o grupo controle (0,20±0,53) e o grupo DAP (0,60±1,00), com valor de p=0,090.

O esforço necessário para as tarefas, avaliado pela questão 15 do BDI, foi maior no grupo controle (0,50±0,53) do que no grupo DAP (0,96±0,78), com valor de p=0,017.

A insônia, avaliada pela questão 16 do BDI, foi semelhante entre o grupo controle (0,61±0,73) e o grupo DAP (1,04±0,97), com valor de p=0,085.

O cansaço, avaliado pela questão 17 do BDI, foi maior no grupo controle (0,64±0,48) do que no grupo DAP (1,00±0,64), com valor de p=0,031.

A perda de apetite, avaliada pela questão 18 do BDI, foi menor no grupo controle (0,11±0,40) do que no grupo DAP (0,56±0,76), com valor de p=0,002.

A perda de peso recente, avaliada pela questão 19 do BDI, foi semelhante entre o grupo controle (0,23±0,65) para o grupo controle e de (0,44±0,76) para o grupo DAP, com valor de p=0,135.

A preocupação com a saúde, avaliada pela questão 20 do BDI, foi menor no grupo controle (0,26±0,51) do que no grupo DAP (0,60±0,70), com valor de p=0,042.

A perda de libido, avaliada pela questão 21 do BDI, foi semelhante entre o grupo controle (0,91±1,02) e o grupo DAP (1,40±1,04), com valor de p=0,052.

4.1.3.2. Sintomas de ansiedade

A presença de sintomas de ansiedade, avaliada pelo BAI, foi menor no grupo controle (5,47±4,59) do que no grupo DAP (11,48±7,23), com valor de p<0,001.

A presença de dormência ou formigamento, avaliada pela questão 1 do BAI, também foi menor no grupo controle (0,44±0,78) do que no grupo DAP (1,40±0,84), com valor de p=0,003.

A sensação de calor, avaliada pela questão 2 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,35±0,73) e o grupo DAP (0,56±0,86), com valor de p=0,289.

O tremor nas pernas, avaliado pela questão 3 do BAI, foi menor no grupo controle (0,00±0,00) do que no grupo DAP (0,36±0,75), com valor de p=0,007.

A incapacidade de relaxar, avaliada pela questão 4 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,64±0,81) e o grupo DAP (0,64±0,70), com valor de p=0,859.

O medo que aconteça o pior, avaliado pela questão 5 do BAI, foi menor no grupo controle (0,47±0,78) do que no grupo DAP (1,28±1,13), com valor de p=0,003.

A sensação de atordoamento ou tontura, avaliada pela questão 6 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,29±0,52) e o grupo DAP (0,64±0,86), com valor de p=0,170.

A presença de palpitação ou aceleração do coração, avaliada pela questão 7 do BAI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,32±0,53) e o grupo DAP (0,48±0,77), com valor de p=0,608.

A falta de equilíbrio, avaliada pela questão 8 do BAI, foi menor no grupo controle (0,23±0,49) do que no grupo DAP (0,64±0,86), com valor de p=0,040.

A sensação de terror, avaliada pela questão 9 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,05±0,34) e o grupo DAP (0,20±0,64), com valor de p=0,181.

O nervosismo, avaliado pela questão 10 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,73±0,79) e o grupo DAP (1,20±0,95), com valor de p=0,064.

A sensação de sufocação, avaliada pela questão 11 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,05±0,34) e o grupo DAP (0,16±0,37), com valor de p=0,089.

O tremor nas mãos, avaliado pela questão 12 do BAI, foi menor no grupo controle (0,05±0,34) do que no grupo DAP (0,40±0,70), com valor de p=0,007.

O tremor, avaliado pela questão 13 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,05±0,23) e o grupo DAP (0,28±0,61), com valor de p=0,090.

O medo de perder o controle, avaliado pela questão 14 do BAI, foi menor no grupo controle (0,26±0,56) do que no grupo DAP (0,80±0,95), com valor de p=0,010.

A dificuldade de respirar, avaliada pela questão 15 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,11±0,32) e o grupo DAP (0,24±0,43), com valor de p=0,220.

O medo de morrer, avaliado pela questão 16 do BAI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,14±0,35) e o grupo DAP (0,44±0,76), com valor de p=0,095.

A sensação de susto, avaliada pela questão 17 do BAI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,20±0,53) e o grupo DAP (0,32±0,74), com valor de p=0,581.

A presença de indigestão ou desconforto no abdômen, avaliada pela questão 18 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,41±0,60) e o grupo DAP (0,84±0,94), com valor de p=0,068.

A sensação de desmaio, avaliada pela questão 19 do BAI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,11±0,47) e o grupo DAP (0,24±0,59), com valor de p=0,230.

A sensação de rosto afogueado, avaliada pela questão 20 do BAI, foi semelhante entre o grupo controle (0,17±0,38) e o grupo DAP (0,40±0,86), com valor de p=0,469.

O suor não devido ao calor, avaliado pela questão 21 do BAI, também foi semelhante entre o grupo controle (0,29±0,62) e o grupo DAP (0,32±0,90), com valor de p=0,518.

4.1.4. Avaliação neuropsicológica

Os escores de ambos os grupos nos testes neuropsicológicos estão apresentados na Tabela 4.

Tabela 4. Desempenho neuropsicológico dos grupos controle e DAP.

Variável	Controle (n=40)	DAP (n=26)	Nível descritivo
Memória			
WMS-R – Verbal I	24,87±6,34	21,84±7,17	0,077[1]
WMS-R – Verbal II	19,38±6,61	15,19±7,02	**0,017[1]**
WMS-R – Visual I	30,00±5,34	28,91±4,79	0,419[1]
WMS-R – Visual II	25,48±9,07	24,25±6,11	0,521[1]
Funções executivas			
WAIS-III - Dígitos Diretos	5,94±1,98	4,80±1,19	**0,023[1]**
WAIS-III - Dígitos Inversos	5,11±1,72	3,90±1,20	**0,011[2]**
WAIS-III - Dígitos Total	11,05±3,22	8,70±1,80	**0,001[1]**
WCST - Número de categorias	2,11±1,23	1,27±1,12	**0,020[1]**
WCST - Fracasso manter contexto	0,65±1,03	0,44±0,70	0,700[2]
WCST - Erros perseverativos	12,90±6,95	21,27±13,31	**0,021[1]**
SCWT – Prancha I (“)	16,11±6,35	18,81±6,98	**0,025[2]**
SCWT – Prancha II (“)	22,89±8,91	30,14±14,29	**0,015[2]**
SCWT – Prancha III (“)	40,70±19,21	43,00±18,18	0,635[1]
Linguagem			
WAIS-III – Vocabulário	41,05±9,42	34,42±9,22	**0,017[1]**
COWAT – F	35,27±15,04	26,92±10,12	**0,009[1]**
COWAT – A	12,35±5,23	9,15±4,20	**0,011[1]**
COWAT – S	11,52±5,48	8,73±3,72	**0,016[1]**
COWAT – Erros	11,40±5,26	9,03±3,25	0,105[2]
COWAT - FAS Total	0,37±0,62	0,34±0,62	0,810[2]
COWAT – Animais	18,92±7,49	15,53±3,55	**0,017[1]**
Praxia construtiva			
WAIS-III – Cubos	27,97±7,57	23,15±8,40	**0,038[1]**
Desenho do relógio	8,38±1,82	8,08±2,10	0,594[2]
Função cognitiva global			
Mini-Mental State Examination	28,55±1,46	27,44±1,73	**0,007[1]**

[1]Teste T-Student; [2]Teste Mann Whitney; WMS-R: Weschler Memory Scale – Revised; WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale – III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; SCWT: Stroop Color Word Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

4.1.4.1. Memória

A memória verbal imediata, avaliada pelo subteste WMS-R – Verbal I, foi semelhante entre o grupo controle (24,87±6,34) e o grupo DAP (21,84±7,17), com valor de p=0,077. Já a memória verbal tardia, avaliada pelo subteste WMS-R – Verbal II, foi maior no grupo controle (19,38±6,61) do que no grupo DAP (15,19±7,02), com valor de p=0,017.

A memória visual imediata, avaliada pelo subteste WMS-R – Visual I, foi semelhante entre o grupo controle (30,00±5,34) e o grupo DAP (28,91±4,79), com valor de p=0,419. A memória visual tardia, avaliada pelo

subteste WMS-R – Visual II, também foi semelhante entre o grupo controle (25,48±9,07) e o grupo DAP (24,25±6,11), com valor de p=0,521.

4.1.4.2. Funções executivas

O desempenho na função “amplitude da atenção”, avaliada pelo subteste “Dígitos Diretos”, também foi maior no grupo controle (5,94±1,98) do que no grupo DAP (4,80±1,19), com valor de p=0,023. O desempenho na função “memória operacional”, avaliada pelo subteste “Dígitos Inversos”, foi maior no grupo controle (5,11±1,72) do que no grupo DAP (3,90±1,20), com valor de p=0,011. Da mesma forma, o desempenho na função “atenção”, avaliada pelo escore total do teste Dígitos, foi maior no grupo controle (11,05±3,22) do que no grupo DAP (8,70±1,80), com valor de p=0,001.

O grau de abstração, avaliado pela subcategoria “Número de categorias completadas” do teste WCST, foi maior no grupo controle (2,11±1,23) do que no grupo DAP (1,27±1,12), com valor de p=0,020. Por outro lado, a tendência à distração, avaliada por sua subcategoria “Fracasso em manter o contexto”, foi semelhante para o grupo controle (0,65±1,03) e para o grupo DAP (0,44±0,70), com valor de p=0,700. Já a flexibilidade mental, avaliada por sua subcategoria “Erros perseverativos”, foi maior no grupo controle (12,90±6,95) do que no grupo DAP (21,27±13,31), com valor de p=0,021.

A velocidade de processamento da informação, avaliada pela primeira prancha do SCWT, foi maior no grupo controle (16,11±6,35s) do que no grupo DAP (18,81±6,98s), com valor de p=0,025. A primeira medida de controle inibitório/impulsividade, avaliada pela segunda prancha do SCWT, foi menor no grupo D (22,89±8,91s) do que no grupo DAP (30,14±14,29s), com valor de p=0,015. Já a segunda medida de controle inibitório/impulsividade, avaliada pela terceira prancha do SCWT, foi semelhante entre o grupo controle (40,70±19,21s) e o grupo DAP (43,00±18,18s), com valor de p=0,635.

4.1.4.3. Linguagem

O vocabulário, avaliado pelo subteste Vocabulário do WAIS-III, foi maior no grupo controle (41,05±9,42) do que no grupo DAP (34,42±9,22), com valor de p=0,017.

A fluência verbal fonêmica, avaliada pela subcategoria “F” do subteste FAS (COWAT) foi maior no grupo controle (12,35±5,23) do que no grupo DAP (9,15±4,20), com valor de p=0,011. O escore em sua subcategoria “A” também foi maior no grupo controle (11,52±5,48) do que no grupo DAP (8,73±3,72), com valor de p=0,016. Já o escore em sua subcategoria “S” foi semelhante entre o grupo controle (11,40±5,26) e o grupo DAP (9,03±3,25), com valor de p=0,105. Da mesma forma, o escore em sua subcategoria “Erros” foi semelhante entre o grupo controle (0,37±0,62) e o grupo DAP (0,34±0,62), com valor de p=0,810. A fluência verbal fonêmica total, avaliada pelo escore total FAS, foi maior no grupo controle (35,27±15,04) do que no grupo DAP (26,92±10,12), com valor de p=0,009.

A fluência verbal semântica, avaliada pelo subteste Animais do COWAT, foi maior no grupo controle (18,92±7,49) do que no grupo DAP (15,53±3,55), com valor de p=0,017.

4.1.4.4. Praxia construtiva

O desempenho na função “praxia construtiva”, avaliada pelo subteste Cubos do WAIS-III, foi maior no grupo controle (27,97±7,57) do que no grupo DAP (23,15±8,40), com valor de p=0,038.

Já o desempenho na praxia construtiva avaliada pelo teste do Desenho do Relógio foi semelhante entre o grupo controle (8,38±1,82) e o grupo DAP (8,08±2,10), com valor de p=0,594.

4.1.4.5. Função cognitiva global

A função cognitiva global, avaliada pelo escore no teste MMSE, foi maior no grupo controle (28,55±1,46) do que no grupo DAP (27,44±1,73), com valor de p=0,007.

4.1.5. Avaliação neuropsicológica corrigida para variáveis sócio-demográficas

Os escores de ambos os grupos nos testes neuropsicológicos, corrigidos para fator sócio-demográfico, BDI e BAI estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Desempenho neuropsicológico dos grupos controle e DAP corrigido para fator sócio-demográfico, BDI e BAI.

Variável	Controle (n=40)	DAP (n=26)	Nível descritivo[1]
Memória			
WMS-R – Verbal I	30,80±5,35	28,91±4,79	0,287
WMS-R – Verbal II	26,57±8,48	24,25±6,11	0,363
WMS-R – Visual I	24,23±7,20	21,84±7,17	0,436
WMS-R – Visual II	19,38±6,99	15,19±7,02	0,696
Funções executivas			
WAIS-III - Dígitos Diretos	5,72±1,77	4,80±1,19	0,163
WAIS-III - Dígitos Inversos	5,22±1,63	3,90±1,20	0,109
WAIS-III - Dígitos Total	10,95±2,99	8,70±1,80	0,078
WCST - Número de categorias	2,10±1,14	1,27±1,12	0,118
WCST - Fracasso manter contexto	0,68±1,05	0,44±0,70	0,206
WCST - Erros perseverativos	12,42±7,29	21,27±13,31	**0,036**
SCWT – Prancha I (“)	15,25±4,64	18,81±6,98	0,343
SCWT – Prancha II (“)	22,20±7,36	30,14±14,29	0,321
SCWT – Prancha III (“)	40,48±21,65	43,00±18,18	0,782
Linguagem			
WAIS-III – Vocabulário	41,77±9,21	34,42±9,22	0,263
COWAT – F	12,65±5,30	9,15±4,20	**0,003**
COWAT – A	12,53±5,33	8,73±3,72	0,067
COWAT – S	12,11±5,63	9,03±3,25	**0,038**
COWAT – Erros	0,34±0,62	0,34±0,62	0,532
COWAT - FAS Total	37,30±15,36	26,92±10,12	**0,014**
COWAT – Animais	18,23±7,56	15,53±3,55	0,227
Praxia construtiva			
WAIS-III – Cubos	27,42±8,76	23,15±8,40	0,574
Desenho do relógio	8,16±2,03	8,08±2,10	0,396
Função cognitiva global			
Mini-Mental State Examination	28,42±1,44	27,44±1,73	0,302

[1]Análise de covariância; WMS-R: Weschler Memory Scale – Revised; WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale – III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; SCWT: Stroop Color Word Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

Após a correção para fator sócio-demográfico, BDI e BAI, o desempenho na flexibilidade mental (p=0,036) e na fluência verbal fonêmica

medida pelo FAS total (p=0,014) e por suas subcategorias “F” (p=0,003) e “S” (p=0,038) se mantiveram maiores no grupo controle.

4.2. Estudo das correlações encontradas entre as variáveis do estudo

As associações encontradas entre as variáveis de interesse do estudo serão descritas a seguir.

4.2.1. Associação entre o ITB e as demais variáveis clínicas

As figuras 4 e 5 apresentam as associações entre o ITB e as demais variáveis clínicas de interesse desse trabalho.

Figura 4. Associação entre o ITB e a EIM carotídea.

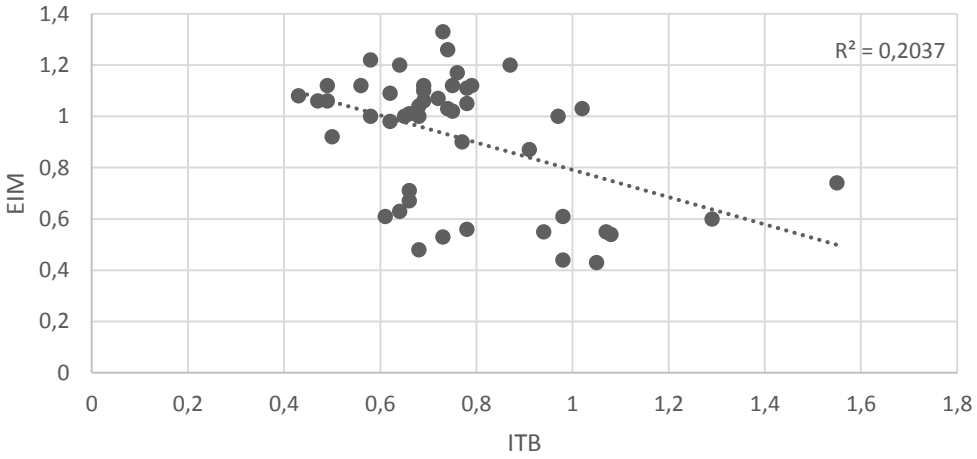
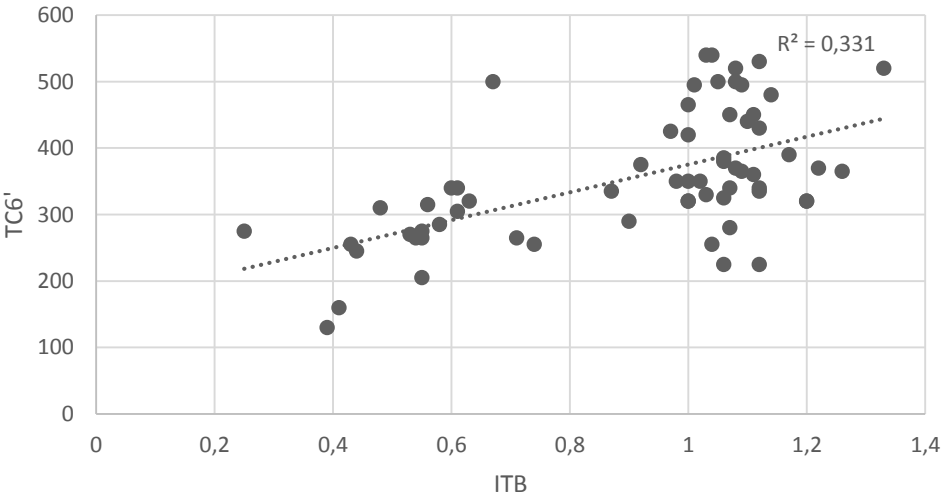


Figura 5. Associação entre o ITB e o TC6'.



O ITB apresentou associação positiva – mostrando que, quanto maior o índice, maior a distância percorrida – com o TC6' (r^2=0,331, p<0,001); e associação negativa – mostrando que, quanto maior o índice, menor o valor da espessura – com a EIM carotídea (r^2=-0,203, p=0,001).

4.2.2. Associação entre as variáveis clínicas e as funções neuropsicológicas

As associações encontradas entre as variáveis clínicas coletadas na amostra e os escores dos testes neuropsicológicos estão descritas na Tabela 6.

Tabela 6. Associação entre as variáveis clínicas e os testes neuropsicológicos.

Variável	ITB	EIM	TC6'
Memória			
WMS-R – Verbal I	0,199$_2$	-0,166$_2$	0,149$_2$
WMS-R – Verbal II	0,213$_1$	-0,154$_1$	0,257$_1$
WMS-R – Visual I	0,140$_1$	-0,010$_1$	0,175$_1$
WMS-R – Visual II	**0,280$_1$**	-0,121$_1$	0,268$_1$
Funções executivas			
WAIS-III - Dígitos Diretos	0,238$_1$	-0,019$_1$	**0,340$_1$**
WAIS-III - Dígitos Inversos	**0,415$_2$**	-0,286$_2$	0,242$_2$
WAIS-III - Dígitos Total	**0,342$_2$**	-0,134$_2$	**0,312$_2$**
WCST - Número de categorias	**0,329$_2$**	-0,113$_2$	0,274$_2$
WCST - Fracasso manter contexto	0,115$_2$	0,073$_2$	0,099$_2$
WCST - Erros perseverativos	-0,260$_1$	0,091$_1$	-0,262$_1$
SCWT – Prancha I (“)	**-0,327$_2$**	**0,347$_2$**	-0,258$_2$
SCWT – Prancha II (“)	**-0,388$_2$**	0,272$_2$	**-0,324$_2$**
SCWT – Prancha III (“)	-0,148$_2$	0,129$_2$	-0,170$_2$
Linguagem			
WAIS-III – Vocabulário	**0,443$_2$**	-0,210$_2$	**0,432$_2$**
COWAT – F	0,266$_1$	-0,060$_1$	**0,349$_1$**
COWAT – A	**0,362$_1$**	-0,262$_1$	**0,446$_1$**
COWAT – S	**0,288$_1$**	-0,198$_1$	**0,443$_1$**
COWAT – Erros	0,040$_2$	-0,280$_2$	0,028$_2$
COWAT - FAS Total	**0,325$_1$**	-0,180$_1$	**0,442$_1$**
COWAT – Animais	0,105$_2$	-0,185$_2$	0,096$_2$
Praxia construtiva			
WAIS-III – Cubos	0,146$_1$	-0,265$_1$	0,183$_1$
Desenho do relógio	0,055$_2$	0,087$_2$	0,176$_2$
Função cognitiva global			
Mini-Mental State Examination	**0,355$_2$**	-0,056$_2$	0,244$_2$

$_1$Correlação de Pearson; $_2$Correlação de Spearman; ITB: Índice tornozelo-braquial; EIM: Espessura íntima-média; TC6': Teste de caminhada de 6 minutos; WMS-R: Weschler Memory Scale – Revised; WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale – III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; SCWT: Stroop Color Word Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

4.2.2.1. ITB

O valor do ITB apresentou associação positiva – mostrando que, quanto maior o índice, maior o escore obtido – com a memória verbal tardia (r=0,280, p=0,044); com a atenção (ρ=0,342, p=0,026); com a memória operacional (ρ=0,415, p=0,006); com o grau de abstração (ρ=0,329, p=0,047); com o vocabulário (ρ=0,443, p=0,004); com a fluência verbal fonêmica no FAS

(r=0,325, p=0,019) e em suas subcategorias “A” (r=0,362, p=0,008) e “S” (r=0,288, p=0,038); e com a função cognitiva global (ρ=0,355, p=0,011).

Por outro lado, ele apresentou associação negativa – mostrando que, quanto maior o índice, menor o escore obtido – com a velocidade de processamento da informação (ρ=-0,327, p=0,020); e com a primeira medida de controle inibitório/impulsividade (ρ=-0,388, p=0,005).

4.2.2.2. EIM carotídea

A EIM carotídea apresentou associação positiva – mostrando que, quanto maior a espessura, maior o escore obtido – com a velocidade de processamento da informação (ρ=0,347, p=0,033).

4.2.2.3. TC6’

A distância percorrida no TC6’ apresentou associação positiva – mostrando que, quanto maior a distância, maior o escore obtido – com a atenção (ρ=0,312, p=0,050); com a amplitude da atenção (r=0,340, p=0,032); com o vocabulário (ρ=0,432, p=0,006); e com a fluência verbal fonêmica no FAS (r=0,442, p=0,001) e em suas subcategorias “F” (r=0,349, p=0,013), “A” (r=0,446, p=0,001) “S” (r=0,443, p=0,001).

Por outro lado, ela apresentou correlação negativa – mostrando que, quanto maior a distância, menor o escore obtido – com a primeira medida de controle inibitório/impulsividade (ρ=-0,324, p=0,025).

4.2.3. Associação entre as variáveis clínicas e as funções neuropsicológicas corrigida para variáveis sócio-demográficas

As associações encontradas entre as variáveis clínicas coletadas na amostra e os escores dos testes neuropsicológicos, corrigidas para fator sócio-demográfico, BDI e BAI estão descritas na Tabela 7.

Tabela 7. Correlação parcial entre as variáveis clínicas e os testes neuropsicológicos, corrigida para fator sócio-demográfico, BDI e BAI.

Variável	ITB	EIM	TC6'
Memória			
WMS-R – Verbal I	-0,307	0,132	0,090
WMS-R – Verbal II	-0,236	-0,043	-0,009
WMS-R – Visual I	0,112	-0,292	0,236
WMS-R – Visual II	-0,044	-0,266	0,188
Funções executivas			
WAIS-III - Dígitos Diretos	0,172	0,159	0,160
WAIS-III - Dígitos Inversos	0,101	-0,196	0,309
WAIS-III - Dígitos Total	0,162	-0,027	0,282
WCST - Número de categorias	-0,007	0,137	**0,657**
WCST - Fracasso manter contexto	0,254	-0,121	-0,247
WCST - Erros perseverativos	0,286	0,006	-0,271
SCWT – Prancha I (“)	-0,048	0,052	**-0,463**
SCWT – Prancha II (“)	-0,136	0,108	**-0,457**
SCWT – Prancha III (“)	0,232	-0,135	-0,409
Linguagem			
WAIS-III – Vocabulário	0,208	-0,139	0,125
COWAT – F	-0,026	0,129	**0,425**
COWAT – A	0,086	-0,049	**0,503**
COWAT – S	0,149	-0,105	0,323
COWAT – Erros	**-0,449**	-0,157	0,137
COWAT - FAS Total	0,070	-0,004	**0,449**
COWAT – Animais	0,085	-0,118	0,112
Praxia construtiva			
WAIS-III – Cubos	-0,069	-0,146	0,177
Desenho do relógio	0,030	0,038	0,190
Função cognitiva global			
Mini-Mental State Examination	-0,112	0,229	0,410

ITB: Índice tornozelo-braquial; EIM: Espessura íntima-média; TC6': Teste de caminhada de 6 minutos; WMS-R: Weschler Memory Scale – Revised; WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale – III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; SCWT: Stroop Color Word Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

4.2.3.1. ITB

Após a correção para fator sócio-demográfico, BDI e BAI, o ITB manteve associação negativa – mostrando que, quanto maior o índice, menor o escore obtido – com o desempenho na fluência verbal fonêmica avaliada pela subcategoria “Erros” (r=-0,449, p=0,031) do FAS.

4.2.3.2. EIM carotídea

A EIM carotídea não manteve associação com nenhuma função cognitiva.

4.2.3.3. TC6’

O TC6’ manteve associação positiva – mostrando que, quanto maior a distância percorrida, maior o escore obtido – com o desempenho no grau de abstração (r=0,657, p=0,001); e na fluência verbal fonêmica avaliada pelo FAS (r=0,449, p=0,031) e por suas subcategorias “F” (r=0,425, p=0,043) e “A” (r=0,503, p=0,014).

Por outro lado, ele manteve associação negativa – mostrando que, quanto maior a distância percorrida, menor o escore obtido – com o desempenho na velocidade de processamento da informação (r=-0,463, p=0,026); e no controle inibitório/impulsividade (r=-0,457, p=0,028).

4.2.4. Associação entre o ITB e os testes neuropsicológicos corrigida para a EIM carotídea

As associações encontradas entre o ITB e os escores dos testes neupsicológicos, corrigidas para EIM carotídea, estão descritas na Tabela 8.

Tabela 8. Correlação parcial entre o ITB e os testes neuropsicológicos, corrigida para EIM carotídea.

Variável	ITB
Memória	
WMS-R – Verbal I	0,072
WMS-R – Verbal II	-0,002
WMS-R – Visual I	0,286
WMS-R – Visual II	0,309
Funções executivas	
WAIS-III - Dígitos Diretos	0,303
WAIS-III - Dígitos Inversos	0,213
WAIS-III - Dígitos Total	0,304
WCST - Número de categorias	0,331
WCST - Fracasso manter contexto	-0,046
WCST - Erros perseverativos	-0,099
SCWT – Prancha I (“)	0,090
SCWT – Prancha II (“)	-0,040
SCWT – Prancha III (“)	0,110
Linguagem	
WAIS-III – Vocabulário	**0,461**
COWAT – F	0,086
COWAT – A	0,073
COWAT – S	0,136
COWAT – Erros	-0,210
COWAT - FAS Total	0,105
COWAT – Animais	-0,002
Praxia construtiva	
WAIS-III – Cubos	0,245
Desenho do relógio	-0,054
Função cognitiva global	
Mini-Mental State Examination	0,229

ITB: Índice tornozelo-braquial; WMS-R: Weschler Memory Scale – Revised; WAIS-III: Weschler Adult Intelligence Scale – III; WCST: Wisconsin Card Sorting Test; SCWT: Stroop Color Word Test; COWAT: Controlled Oral Word Association Test.

Após a correção para EIM carotídea, o ITB manteve associação positiva – mostrando que, quanto maior o índice, maior o escore obtido – apenas com o desempenho no Vocabulário (r=0,461, p=0,008). Esse dado chama a atenção, visto que antes da correção para EIM carotídea o ITB apresentava associação com inúmeras funções cognitivas.

5. Discussão

5. DISCUSSÃO

Neste estudo, foi nosso objetivo avaliar as funções cognitivas de sujeitos com DAP e relacionar seu desempenho cognitivo com a gravidade da manifestação da DAP, avaliada através do ITB. Os resultados encontrados foram que, nos indivíduos com DAP, comparados aos indivíduos sem DAP, inúmeras funções cognitivas se apresentaram prejudicadas. E mesmo após as correções, algumas delas ainda se mantiveram prejudicadas. A gravidade da DAP também apresentou associação com o grau de comprometimento das funções cognitivas, mesmo após correção.

Além disso, também objetivamos correlacionar a gravidade da DAP com a EIM carotídea, a EIM carotídea com o grau de comprometimento cognitivo, e finalmente correlacionamos o ITB com o grau de comprometimento cognitivo com correção para a EIM carotídea. Encontramos relação entre a gravidade da DAP e a EIM carotídea, e também entre a EIM carotídea e a cognição, apesar dessa relação ter sido menos expressiva. Quando analisamos o papel da EIM carotídea na relação entre a DAP e a cognição, no entanto, percebemos sua importância na explicação de boa parte das associações encontradas. Ressaltamos aqui o fato de que esse estudo foi o primeiro a investigar esse papel.

Apesar de não terem sido contempladas nos objetivos principais do trabalho, as associações com o desempenho funcional também chamam a atenção: ele apresentou relação com a gravidade da DAP e também com o desempenho nas funções cognitivas.

Até onde sabemos, nenhum estudo de populações com DAP considerou o papel do QI no desempenho cognitivo de seus pacientes nem na comparação com outras populações.

Nosso estudo confirma alguns dados da literatura e vai além, por ter encontrado correlação entre novas variáveis clínicas e funções neuropsicológicas, além de indicar a relevância desses prejuízos e o impacto deles na vida de pacientes com DAP. Além disso, outro diferencial importante

foi o controle de variáveis relevantes não observadas anteriormente na literatura.

A seguir, descreveremos de forma mais detalhada nossos resultados e as influências das covariáveis utilizadas no estudo.

5.1. Caracterização sócio-demográfica e clínica, e presença de sintomas psiquiátricos

Neste trabalho, levamos em consideração todos os aspectos que foram diferentes entre os grupos. Em relação à caracterização da amostra, vimos que o grupo de pacientes com DAP apresentou diferença na distribuição de etnia, menor escolaridade, menor nível social, menor renda familiar, menor QI, maior frequência de fatores de risco/DCV como diabetes mellitus, infarto prévio, tabagismo e consumo de álcool atual, maior uso de medicamentos totais e cardiovasculares, e maior frequência dos sintomas de depressão e de ansiedade em relação ao grupo controle.

5.2. Variáveis clínicas

Quanto às variáveis clínicas, o grupo DAP apresentou maior EIMe, maior EIMd, menor ITB e menor distância percorrida no TC6', quando comparado ao grupo controle.

O ITB é o exame mais recomendado para a detecção da DAP na prática clínica, por apresentar os melhores custo-benefício e efetividade, e tem sido amplamente utilizado em estudos populacionais e clínicos. No entanto, como qualquer outra ferramenta, tem suas limitações, na medida em que pode se apresentar normal em indivíduos que apresentam sintomas clássicos da DAP. Nessas situações, alternativas existem para detectar a presença ou ausência da doença.[1] No presente estudo, no entanto, elas não se fizeram necessárias, sendo possível classificar os grupos baseado apenas no valor do ITB.

5.3. Covariáveis

As covariáveis utilizadas para ajuste, neste estudo, foram escolaridade, classe social, renda familiar, QI, BDI e BAI.

Na população com DAP, a literatura costuma utilizar as covariáveis de idade e gênero.[83] Isso não foi necessário na nossa amostra, já que tais variáveis foram semelhantes entre os grupos.

Etnia, escolaridade e nível social também são utilizadas, porém de forma um pouco menos frequente.[112] A diferença de etnia não foi considerada nas análises, no entanto consideramos a renda familiar, que não costuma ser levada em conta em outros trabalhos.

A DCV, seus fatores de risco e afins são largamente utilizados na correções das análises desse tipo de estudo.[54, 65, 113] Nosso estudo não se utilizou dessa classe de covariáveis, como mencionado anteriormente, por apresentarem associação importante com a presença de aterosclerose, principal causa da DAP.[48] A busca por diminuir os efeitos desses fatores na relação entre DAP e cognição poderia ter subestimado nossos resultados.

Em relação aos sintomas psiquiátricos, a literatura utiliza apenas sintomas de depressão.[76, 113] No entanto, devido à sua relação com a depressão e com o desempenho cognitivo já mencionadas, decidimos também levar em conta, nas nossas análises, os sintomas de ansiedade verificados na população estudada.

O QI talvez tenha sido nosso principal diferencial nas análises de covariáveis. Nenhum trabalho anterior realizado em pacientes com DAP, que tenha chegado ao nosso conhecimento, levou em conta o papel que essa variável possa ter no desempenho cognitivo de sua população.

5.4. Avaliação neuropsicológica

Os indivíduos com DAP apresentaram prejuízo no desempenho no vocabulário, na praxia construtiva, na atenção, na amplitude da atenção, na memória de trabalho, no grau de abstração, na flexibilidade mental, na memória verbal tardia, na velocidade de processamento da informação, no controle inibitório/impulsividade, na fluência verbal fonêmica, na fluência

verbal semântica e na função cognitiva global, em relação ao grupo controle. Após ajuste para fator sócio-demográfico, BDI e BAI, o prejuízo se manteve para as funções flexibilidade mental e fluência verbal fonêmica. Essa redução significativa na diferença de desempenho entre os grupos, após o ajuste para fator sócio-demográfico, BDI e BAI, pode se dever ao número de variáveis utilizadas na correção, resultantes da heterogeneidade da amostra. Pode também estar relacionado ao tamanho da amostra, o que possivelmente direcionou os achados para a hipótese nula. Outra possível explicação é que as variáveis referentes às características do indivíduo e de seu entorno, em outras palavras, suas circunstâncias, podem influenciar seu desempenho cognitivo.

O desempenho inferior, dos pacientes com DAP, na memória verbal tardia, pertencente ao domínio da memória, é um resultado que pode acontecer. Tem sido mostrado que pacientes com DV apresentam mais prejuízo das funções executivas e menos prejuízo da memória do que pacientes com DA.[38] No entanto, apesar de não ser a principal manifestação do comprometimento cognitivo vascular, o prejuízo da memória pode estar presente nesse tipo de acometimento. Ao comparar um grupo de pacientes com DAP assintomática a um grupo controle, um estudo transversal verificou que os primeiros apresentavam prejuízo da memória visual imediata e tardia.[65]

O prejuízo, no grupo DAP, da atenção, da amplitude da atenção, da memória de trabalho, da velocidade de processamento da informação, do controle inibitório/impulsividade, do grau de abstração, e da flexibilidade mental, pertencentes ao domínio das funções executivas, aparentemente confirma os dados da literatura. Como já foi mencionado de várias formas anteriormente, estudos apontam para um predomínio do prejuízo das funções executivas no comprometimento cognitivo vascular.[114] Em concordância com esse dado, um estudo transversal comparou o desempenho cognitivo de 4 grupos: sujeitos normotensos, sujeitos hipertensos, sujeitos com DAP e sujeitos com AVC prévio. Neste estudo, o grupo com DAP apresentou desempenho pior do que o grupo de normotensos e hipertensos, mas melhor

do que o grupo com AVC, nas funções executivas, reforçando a hipótese de que o agravamento da doença cardiovascular pode afetar esse domínio cognitivo de forma crescente.[115]

O prejuízo do grupo DAP no vocabulário, na fluência verbal fonêmica e na fluência verbal semântica, pertencentes ao domínio da linguagem, acontece com menos frequência na literatura, mas também pode ocorrer. Ao comparar quatro grupos: idosos com AVC prévio, idosos com ataque isquêmico transitório prévio, idosos com DAP e idosos controle, um estudo transversal observou que, na fluência verbal fonêmica, o grupo de idosos com DAP apresentou desempenho semelhante ao grupo com AVC prévio.[116]

Quanto ao prejuízo da praxia construtiva, como foi mencionado anteriormente, a literatura é escassa em relação à avaliação desse domínio em pacientes com DAP. Ressaltamos aqui outro diferencial do nosso trabalho, na medida em que tal variável costuma ser pouco avaliada nesse tipo de população. No entanto, ao avaliá-lo, o Estudo da Caminhada e da Circulação da Perna II (the Walking and Leg Circulation Study II) revelou que, em indivíduos com DAP, o baixo desempenho nesse domínio se associou com o prejuízo do desempenho funcional.[117]

Quanto ao desempenho inferior na função cognitiva global, observado nos pacientes com DAP, segundo a literatura existente, ela também aparenta estar prejudicada. Um estudo transversal realizado no Japão comparou um grupo com déficit cognitivo a um grupo controle. Os estudiosos verificaram que, ao dividir os grupos em subgrupos, com base no valor do ITB, o tercil mais baixo do ITB representou um fator de risco significativo para o prejuízo cognitivo.[63]

5.5. Estudo das correlações encontradas entre as variáveis do estudo

Quando as duas amostras foram analisadas de forma conjunta, o ITB associou-se com a EIM carotídea, bem como com o vocabulário, com a atenção, com a memória de trabalho, com o grau de abstração, com a memória verbal tardia, com a fluência verbal fonêmica e com a função cognitiva global.

A associação entre o ITB e a EIM carotídea também é verificado na literatura. O Estudo do Risco de Aterosclerose nas Comunidades (the Atherosclerosis Risk in Communities) observou que, mesmo em sujeitos livres de doença cardiovascular, o ITB apresentou associação inversa com a EIM carotídea e poplítea.[118] No Estudo Multi-Étnico da Aterosclerose (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis), baixos valores de ITB, em especial abaixo de 1,10 para os homens e 1,00 para as mulheres, também apresentaram associação com a EIM carotídea e com a calcificação da artéria coronária.[29]

A associação entre o ITB e o TC6' provavelmente se dá pelo prejuízo da circulação periférica, e pela dor causada por ele. O Estudo da Caminhada e da Circulação da Perna verificou em sua população que, quanto mais baixo o valor do ITB, maior a probabilidade que o indivíduo tinha de precisar parar e descansar durante o TC6'.[102]

Em relação à associação entre o ITB e o domínio da memória, os achados da literatura a respeito do tema são pouco consistentes. Alguns estudiosos encontraram prejuízo da memória visual em pacientes com DAP, tanto imediata quanto tardia, o que não foi verificado neste trabalho.[25] No que diz respeito à memória verbal, no entanto, o Estudo Arterial de Edimburgo (the Edinburgh Artery Study), em sua primeira avaliação neuropsicológica realizada após 10 anos de seguimento, verificou associação entre o ITB e a memória verbal imediata.[83]

A associação entre o ITB e as funções executivas é bem observada na literatura sobre o assunto. O Estudo Arterial de Edimburgo, também em seu décimo ano de seguimento, ao comparar o desempenho cognitivo de diferentes populações com doença cardiovascular, verificou que a claudicação intermitente apresentou associação com a piora do desempenho no domínio das funções executivas.[76] Além disso, um sub-estudo da Pesquisa da Saúde Nacional e do Exame da Nutrição (National Health and Nutrition Examination Survey) verificou que, na presença de DAP, a microalbuminúria se associou ao baixo desempenho nas funções executivas. Já na ausência da DAP, isso não ocorreu.[119]

A associação entre o ITB e o domínio da linguagem, mais especificamente o vocabulário, encontra respaldo na literatura. O Estudo de Whitehall II (the Whitehall Study II), ao fim de 11 anos de seguimento, encontrou associação entre a presença de claudicação intermitente e o desempenho no vocabulário.[41] A associação verificada entre o ITB e a fluência verbal, por outro lado, contraria o achado do Estudo Arterial de Edimburgo que, após 15 anos de seguimento, encontrou associação negativa entre o ITB e a fluência verbal, ou seja, quanto melhor a condição da circulação periférica, pior foi o desempenho verificado na fluência verbal.[87]

A associação entre o ITB e a função cognitiva global, por outro lado, é um dado que concorda com grande parte dos achados da literatura. Numa população idosa chinesa, a diminuição do ITB se associou a um pior desempenho da função cognitiva global.[61] A mesma relação foi observada na Finlândia: em um estudo longitudinal, a função cognitiva global de uma população idosa foi avaliada no início do estudo, 1 ano depois, 5 anos depois e 10 anos depois. A função cognitiva inicial se associou à presença de DAP e de AVC.[120] A Coorte de Caerphilly (the Caerphilly Cohort), também avaliou diferentes tipos e graus de doença cardiovascular, encontrando associação, de intensidade similar, entre a função cognitiva global e a presença de DAP, de angina, e de infarto prévio.[121] O Estudo de Rotterdam (the Rotterdam Study), outro estudo longitudinal, também avaliou a função cognitiva global de pacientes com doença cardiovascular, e verificou que a presença de DAP, de eventos vasculares prévios, e de placas carotídeas estiveram associados com um pior desempenho na cognição.[122]

Após ajuste para fator sócio-demográfico, BDI e BAI, o ITB passou a associar-se com a fluência verbal fonêmica. As possíveis razões para a redução das associações entre o ITB e a cognição, discutidas um pouco acima na sessão de comparações entre os grupos, provavelmente também se aplicam aqui.

Em relação à EIM carotídea, seu aumento se associou à velocidade de processamento da informação. As associações encontradas na literatura são mais frequentes do que as verificadas no presente trabalho.[71, 77, 78] Uma

possível explicação para isso pode ser o valor da EIM carotídea verificado na nossa amostra. Sugere-se que, quanto maior a EIM carotídea, mais especificamente ≥0,90, maior sua associação com o prejuízo cognitivo, e as médias da nossa população não atingiram tais valores.[78]

Após o ajuste para EIM carotídea, o ITB manteve associação apenas com o vocabulário. Essa redução significativa da associação entre o ITB e as funções cognitivas, após ajuste para EIM carotídea, sugere que seu espessamento possa ter um papel importante na relação entre a DAP e a cognição.

Por outro lado, a avaliação da EIM carotídea como indicador de aterosclerose e possível repercussão funcional (déficit cognitivo) tem suas limitações. Embora exista evidência de associação entre o aumento da EIM carotídea e um pior desempenho nos testes de avaliação neuropsicológica,[69] deve-se considerar que durante o processo de instalação da aterosclerose, pode haver também um ajuste compensatório estrutural do vaso, que se alarga com aumento simultâneo do lúmen e da parede do vaso, permitindo a manutenção do diâmetro.[89, 90] Em concordância com esse dado, nosso trabalho não encontrou grande número de associações entre a EIM carotídea e a cognição.

Por outro lado, chama a atenção o número de associações verificadas entre o desempenho funcional, verificado pelo TC6', e as funções cognitivas. Ele apresentou associação com o vocabulário, a atenção, a amplitude da atenção, o controle inibitório/impulsividade e todas as medidas de fluência verbal fonêmica. Após ajuste, ele manteve associação com a fluência verbal fonêmica e passou a se associar com o grau de abstração, a velocidade de processamento da informação e o controle inibitório/impulsividade. A literatura nesse assunto é escassa, a não ser por um estudo já mencionado que verificou associação entre o TC6' e a praxia construtiva.[117] Ressaltamos aqui, novamente, o fato de termos avaliado variáveis pouco estudadas pela literatura e termos encontrado associações importantes.

5.6. Como a doença cardiovascular afeta a cognição?

A literatura aponta para duas principais hipóteses que tentam explicar a relação entre a DAP e o prejuízo cognitivo. A primeira delas, a hipótese de relação direta, defende que, em pacientes com DAP, os fatores de risco que levaram ao desenvolvimento da doença aterosclerótica podem também ter levado a lesões vasculares cerebrais, causando deficiências na circulação e/ou perfusão cerebral. A segunda, a hipótese de relação indireta, defende que, uma vez que a doença aterosclerótica é a principal causa de eventos agudos como infarto e AVC, ela pode levar à isquemia cerebral de forma indireta, através desses eventos.[83]

A primeira hipótese é viável, na medida em que, assim como o coração e os rins, o cérebro também pode sofrer as lesões de órgão-alvo causadas pela aterosclerose e por seus processos fisiopatológicos, como embolização e hipoperfusão.[49] A doença aterosclerótica pode, através desses processos que causa o prejuízo da circulação cerebral, levar à disfunção neuronal e à morte celular.[53] De fato, a DAP tem sido associada a um espectro de lesões vasculares cerebrais, incluindo AVC silencioso, atrofia e hiperintensidades da substância branca, detectados por neuro-imagem. Essas lesões, em contrapartida, associam-se com o prejuízo cognitivo.[123]

Por outro lado, não há como negar que a segunda hipótese também é viável, e talvez até um acréscimo à primeira. A doença aterosclerótica, na medida em que aumenta o risco do infarto e do AVC, pode também levar à lesão cerebral isquêmica de forma indireta, e consequentemente ao prejuízo cognitivo.[53]

Os achados do presente estudo aparentemente reforçam a hipótese da relação direta, na medida em que a EIM carotídea, um marcador de doença aterosclerótica subclínica, mostrou ter um importante papel na relação entre a DAP e as funções cognitivas.

No entanto, apesar disso, talvez as duas hipóteses sejam, além de verdadeiras, complementares. Estudos mais abrangentes, incluindo neuropsicologia, neuroimagem e indicadores genéticos poderão investigar melhor a possível etiologia das relações encontradas.

5.7. Limitações do estudo

O desenho transversal constitui-se num método limitado em relação às associações de causa e efeito. Isso se dá porque a doença é observada do ponto de vista de sua prevalência, não de sua incidência e do estudo dos fatores que levaram ao seu desenvolvimento. Por esse motivo, extrapolações em relação aos fatores etiológicos da DAP e do prejuízo cognitivo relacionado a ela ficam limitados.

O tamanho da amostra limitou algumas análises em virtude da grande quantidade de covariáveis, podendo ter levado a erros de falso-negativo (pode ter contribuído para que as correções mascarassem as diferenças de desempenho entre os grupos).

A heterogeneidade das amostras também pode ter dificultado as comparações entre os grupos, mas procuramos levar em conta as principais variáveis que poderiam ter influenciado os resultados, tais como escolaridade, classe social, renda familiar e QI.

A diferença de etnia não foi considerada nas análises do estudo, apesar de ser uma variável que pode influenciar no desempenho cognitivo. No entanto, foi realizada uma análise considerando apenas os indivíduos que pertencessem à mesma etnia, e nessa análise os grupos pareados apresentaram diferença no desempenho cognitivo. Essa variável, portanto, deve ser levada em conta em análises futuras.

6. Considerações Finais

6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Ao concluir este estudo, foi possível observar que, de fato, existe prejuízo das funções cognitivas em pacientes com DAP. Também pudemos concluir que existe associação entre o ITB e o grau de desempenho cognitivo, assim como com o aumento da EIM, marcador de aterosclerose carotídea subclínica. A literatura já apontava para essas associações, mas nosso estudo chegou a novas conclusões sobre o tema. Ao investigar a ação da EIM na associação entre o ITB e o desempenho cognitivo, pudemos verificar que a doença carotídea, ainda que subclínica, exerce um importante papel nessa relação.

O desempenho funcional, avaliado pelo TC6', também apresentou associação importante com o desempenho cognitivo, um dado que é novo na literatura sobre o assunto.

Alguns problemas a serem considerados com mais atenção em estudos futuros talvez sejam o tipo de estudo, o tamanho da amostra, as diferenças de caracterização entre os grupos e as covariáveis utilizadas.

7. Anexos

7. ANEXOS

ANEXO A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO:..... Nº:..... APTO: .....
BAIRRO:.....
CIDADE:.....
CEP:.....
TELEFONE:.....

2.RESPONSÁVEL LEGAL:.....
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº .....
APTO:.....
BAIRRO:.....
CIDADE.....
CEP:..... TELEFONE:.....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Validação do índice tornozelo-braquial, da velocidade de onda de pulso e
do teste de seis minutos como características definidoras do diagnóstico de Perfusão Tissular Periférica Ineficaz: correlação entre o grau de prejuízo da circulação periférica e a função cognitiva.

2. PESQUISADOR : Rita de Cassia Gengo e Silva
CARGO/FUNÇÃO: Enfermeira INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 86374
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração
PESQUISADOR : Naomi Leme Vidal
CARGO/FUNÇÃO: Psicóloga INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 06/93332
UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	x	RISCO MÉDIO	□
RISCO BAIXO	□	RISCO MAIOR	□

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 meses

O (a) senhor(a) está sendo convidado(a) a participar desta pesquisa que tem o objetivo de nos auxiliar a conhecer melhor as alterações na sua circulação decorrentes de sua doença, e se ela prejudica seu funcionamento mental, principalmente sua memória. Para isso, nós vamos realizar alguns exames para verificar o funcionamento dos seus vasos sangüíneos, e algumas avaliações para verificar como está a sua memória, sua atenção, sua concentração e seu humor. Queremos reconhecer essas alterações precocemente, bem como orientar medidas para preveni-las e/ou tratá-las. O(a) senhor(a) será consultado(a) pela enfermeira e pela psicóloga. Em seguida, faremos alguns testes que têm a finalidade de avaliar como está o fluxo de sangue, tanto no seu braço quanto na sua perna. Os testes que realizaremos serão: ultra-som da artéria do braço, durante o qual colocaremos um aparelho de pressão no braço e o deixaremos apertado por cinco minutos. Depois, o(a) senhor(a) receberá um remédio embaixo da língua, semelhante àquele usado para pacientes que têm dor no peito. Faremos um ultra-som da carótida, que é a artéria do pescoço. Verificaremos, num outro teste, a velocidade do seu sangue. Realizaremos também a medida da pressão no braço e na perna com auxílio de um ultra-som portátil. Para finalizar, o(a) senhor(a) realizará uma caminhada durante seis minutos. Na avaliação realizada para avaliar o funcionamento mental, faremos perguntas sobre direção, orientação no espaço e no tempo. Em seguida, pediremos para que o(a) senhor(a) memorize ou se lembre de informações como figuras, palavras e histórias, faça pequenos cálculos, e nomeie uma sequência de cores. E então o(a) senhor(a) será solicitado a preencher dois questionários sobre sintomas de ansiedade e depressão. Estes testes não lhe trazem nenhum risco. Os desconfortos que poderá sentir são: formigamento do braço enquanto fazemos o ultra-som da artéria do braço e somente durante o período em que o aparelho de pressão estiver insuflado. Quando ele for desinsuflado, essa sensação desaparece. Poucos pacientes têm dor de cabeça leve após colocar o remédio embaixo da língua. A dor desaparece rapidamente. A duração da avaliação do funcionamento mental será de aproximadamente 50 minutos. Com a avaliação física, nós queremos saber que tipo de observações os enfermeiros podem fazer quando estiverem examinando um paciente para verificar como está funcionando sua circulação de sangue. Dessa maneira nós conseguiremos observar alterações da circulação de sangue antes que elas tragam algum prejuízo para o paciente e assim poderemos propor exercícios e outras técnicas para auxiliar na prevenção dessas alterações. Com a avaliação do funcionamento mental pretendemos identificar algum prejuízo da memória (principalmente) de forma precoce, para que o tratamento da doença possa também evitar sua piora. Além disso, de todos os exames que dispomos para avaliar a circulação do sangue, esses testes são aqueles que menos causam dor e que apresentam pouco ou nenhum efeito colateral. Em qualquer etapa do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Enfermeira Rita de Cassia Gengo e Silva, que pode ser encontrada na Av Dr Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 2º andar – bloco I. Os telefones para contato com ela são: 11-3069-5239 / 11-3069-5084 / 11-9276-8360. Se o(a) senhor(a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br. A qualquer momento o(a) senhor(a) poderá retirar seu consentimento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas.

Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. Nós nos comprometemos a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.
Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Validação do índice tornozelo-braquial, da velocidade de onda de pulso e do teste de seis minutos como características definidoras do diagnóstico de Perfusão Tissular Periférica Ineficaz: correlação entre o grau de prejuízo da circulação periférica e a função cognitiva".
Eu discuti com a Enfermeira Rita de Cassia Gengo e Silva e com a Psicóloga Naomi Leme Vidal sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____/____/____

Assinatura da testemunha Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____/____/____

ANEXO B - INSTRUMENTO DE COLETA – DATA: __ / __ / __

1. AVALIAÇÃO SÓCIO-DEMOGRÁFICA

Nome: Idade:
End.:
Cidade: Estado:
Bairro: CEP:
Fone: Cel:
Estado civil:
Dominância manual:
Núm.Registro:
Sexo:
Escolaridade:
Data de Nascimento:
Etnia:
Renda familiar:
ABIPEME:

ANTECEDENTES CLÍNICOS:

Claudicação? ( ) Não ( ) Sim, desde: _____
Episódio de agudização da doença? ( ) Não ( ) Sim, quando: _____
Outros diagnósticos
( ) DM ( ) IAM, ano: ___ ( ) AVE, ano: ___
Diagnóstico/tratamento psiquiátrico atual: ( ) Não
( ) Sim, qual: _____
Epilepsia: ( ) Não
( ) Sim
TCE: ( ) Não
( ) Sim
Atraso no desenvolvimento: ( ) Não
( ) Sim

HÁBITOS E COSTUMES:

Tabagismo: ( ) Nunca fumou
Fuma atualmente: ( ) Não. Há quanto tempo parou? _____
( ) Sim. Há quanto tempo? _____ Cigarros/dia: _____
Bebida alcoólica: ( ) Nunca ingeriu
Ingere atualmente: ( ) Não. Há quanto tempo parou de beber? _____
( ) Sim. Há quanto tempo? _____ Frequência:
( ) Finas de semana ( ) 3 a 5 dias/sem ( ) Raramente ( ) Todos os dias
Atividade física: ( ) Não ( ) Sim, qual: _____
Frequência: ( ) < 2x/sem ( ) 3 a 4x/sem ( ) >5x/sem

MEDICAMENTOS:
_____

2. INVESTIGAÇÃO CLÍNICA

Peso: _____ KG Altura: _____ m IMC: _____ Kg/m2

PA1: ___x___ mmHg PA2: ___x___ mmHg FC: ___ bpm ( ) R ( ) IRR

TESTE DE CAMINHADA DE 6 MINUTOS:

Concluído: ( ) Sim Distância percorrida: _____
( ) Não Tempo de caminhada: _____
Distância percorrida livre de dor: _____ Motivo da interrupção: _____

ÍNDICE TORNOZELO BRAQUIAL:

MSD: _____ MSE: _____
PD: _____ PE: _____
TPD: _____ TPE: _____

CARÓTIDA:
Diâmetro: _____ EIM: _____ Velocidade do fluxo: _____

3. AVALIAÇÃO NEURO-PSICOLÓGICA:

QI:
- Vocabulário: ( )Normal ( )Déficit
- Cubos: ( )Normal ( )Déficit

Sintomas psiquiátricos
- BAI: _____DP ( )Mínimo ( )Leve ( )Moderado ( )Grave
- BDI: _____DP ( )Ausência de depressão ( )Presença de depressão

Memória:
- WMS I (Memória lógica imediata):_____DP ( )Normal ( )Déficit
- WMS II (Memória lógica tardia): _____DP ( )Normal ( )Déficit
- WMS I (Reprodução visual imediata):_____DP ( )Normal ( )Déficit
- WMS II (Reprodução visual tardia): _____DP ( )Normal ( )Déficit

Funções executivas:
Dígitos: ( )Normal ( )Déficit
Wisconsin: ( )Normal ( )Déficit
STROOP: _____DP ( )Normal ( )Déficit

Linguagem:
- FAS: _____DP ( )Normal ( )Déficit
- Animais: _____DP ( )Normal ( )Déficit

Praxia construtiva:
- Desenho do relógio:( )Normal ( )Déficit
- Cópia do desenho: ( )Normal ( )Déficit

Mini Exame do Estado Mental: _____/30 ( )Normal ( )Déficit

ANEXO C - Classificação socioeconômica - critério Abipeme

O critério Abipeme sucede a um outro preconizado pela Associação Brasileira de Anunciantes - o critério ABA - e foi desenvolvido pela Associação Brasileira de Institutos de Pesquisa de Mercado com as mesmas finalidades do anterior, ou seja, dividir a população em categorias segundo padrões ou potenciais de consumo. Como o anterior, esse critério cria uma escala ou classificação socioeconômica por intermédio da atribuição de pesos a um conjunto de itens de conforto doméstico, além do nível de escolaridade do chefe de família.

O critério resultante, conhecido por ABA/Abipeme, passou por revisão atualizada desenvolvida pela Marplan Brasil e LPM/Burke, chegando-se a um novo critério de pontuação, atualmente em vigor, que passou a denominar-se simplesmente "critério Abipeme". A classificação socioeconômica da população é apresentada por meio de cinco classes, denominadas A, B, C, D e E correspondendo, respectivamente, a uma pontuação determinada.

Alguns dos itens de conforto no lar (aparelho de videocassete, máquina de lavar roupa, geladeira com ou sem freezer acoplado e aspirador de pó) recebem uma pontuação independentemente da quantidade possuída; outros (automóvel, TV em cores, banheiro, empregada mensalista e rádio) recebem pontuações crescentes dependendo do número de unidades possuídas. Da mesma forma, a instrução do chefe da família recebe uma pontuação segundo o grau de escolaridade.

Assim, temos os seguintes valores de pontuação:

INSTRUÇÃO	Abipeme
Analfabeto / Primário incompleto	0
Primário Completo / Ginasial Incompleto	5
Ginasial Completo / Colegial Incompleto	10
Colegial Completo / Superior Incompleto	15
Superior Completo	21

ITENS DE CONFORTO FAMILIAR - CRITÉRIO Abipeme

Os pontos estão no corpo da tabela abaixo:

ITENS DE POSSE	Não Tem	1	2	3	4	5	Mais de 6
Automóvel	0	4	9	13	18	22	26
Televisor em cores	0	4	7	11	14	18	22
Banheiro	0	2	5	7	10	12	15
Empregada mensalista	0	5	11	16	21	26	32
Rádio (excluindo do carro)	0	2	3	5	6	8	9
Máquinas de lavar roupa	0	8	8	8	8	8	8
Videocassete	0	10	10	10	10	10	10
Aspirador de pó	0	6	6	6	6	6	6
Geladeira comum ou com freezer	0	7	7	7	7	7	7

Os limites de classificação são definidos por:

CLASSES	CRITÉRIO Abipeme
A	89 ou mais
B	59/88
C	35/58
D	20/34
E	0/19

8. Referências Bibliográficas

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hirsch AT, Haskal ZJ, Hertzer NR, Bakal CW, Creager MA, Halperin JL, et al. ACC/AHA 2005 guidelines for the management of patients with peripheral arterial disease (lower extremity, renal, mesenteric, and abdominal aortic): executive summary a collaborative report from the American Association for Vascular Surgery/Society for Vascular Surgery, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society for Vascular Medicine and Biology, Society of Interventional Radiology, and the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for the Management of Patients With Peripheral Arterial Disease) endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation; National Heart, Lung, and Blood Institute; Society for Vascular Nursing; TransAtlantic Inter-Society Consensus; and Vascular Disease Foundation. J Am Coll Cardiol. 2006;47(6):1239-312.

2. Meru AV, Mittra S, Thyagarajan B, Chugh A. Intermittent claudication: an overview. Atherosclerosis. 2006;187(2):221-37.

3. Schneider DG. A consulta de enfermagem como prática de reflexão sobre a saúde do cliente com doença arterial coronariana e seus fatores de risco. [Dissertação]: Universidade Federal de Santa Catarina; 2002.

4. Spichler ER, Spichler D, Lessa I, Costa e Forti A, Franco LJ, LaPorte RE. Capture-recapture method to estimate lower extremity amputation rates in Rio de Janeiro, Brazil. Rev Panam Salud Publica. 2001;10(5):334-40.

5. Schaan BD MN. Conduta na doença arterial periférica em pacientes diabéticos. Revista da Sociedade de Cardiologia do Rio Grande do Sul. 2004;13(2):1-6.

6. Aboyans V CM. The epidemiology of peripheral arterial disease. In: Dieter RS DJR, Dieter RA., editor. Peripheral Arterial Disease. China: McGraw-Hill Companies; 2009. p. 1-24.

7. Dhaliwal G, Mukherjee D. Peripheral arterial disease: Epidemiology, natural history, diagnosis and treatment. Int J Angiol, Inc. 2007;16(2):36-44.

8. Makdisse M, Pereira Ada C, Brasil Dde P, Borges JL, Machado-Coelho GL, Krieger JE, et al. Prevalence and risk factors associated with peripheral arterial disease in the Hearts of Brazil Project. Arquivos brasileiros de cardiologia. 2008;91(6):370-82.

9. Gregg EW, Sorlie P, Paulose-Ram R, Gu Q, Eberhardt MS, Wolz M, et al. Prevalence of lower-extremity disease in the US adult population >=40 years of age with and without diabetes: 1999-2000 national health and nutrition examination survey. Diabetes Care. 2004;27(7):1591-7.

10. Ostchega Y, Paulose-Ram R, Dillon CF, Gu Q, Hughes JP. Prevalence of peripheral arterial disease and risk factors in persons aged 60 and older: data from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2004. J Am Geriatr Soc. 2007;55(4):583-9.

11. Ramana RK LB, Dieter RS. Lower extremity peripheral arterial disease. In: Dieter RS DJR, Dieter RA., editor. Peripheral arterial disease. China: McGraw-Hill Companies; 2009. p. 639-701.

12. Belch JJ, Topol EJ, Agnelli G, Bertrand M, Califf RM, Clement DL, et al. Critical issues in peripheral arterial disease detection and management: a call to action. Arch Intern Med. 2003;163(8):884-92.

13. Lyden SP, Joseph D. The clinical presentation of peripheral arterial disease and guidance for early recognition. Cleve Clin J Med. 2006;73 Suppl 4:S15-21.

14. Heald CL, Fowkes FG, Murray GD, Price JF. Risk of mortality and cardiovascular disease associated with the ankle-brachial index: Systematic review. Atherosclerosis. 2006;189(1):61-9.

15. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, et al. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. JAMA. 2008;300(2):197-208.

16. Fowkes FG. The measurement of atherosclerotic peripheral arterial disease in epidemiological surveys. Int J Epidemiol. 1988;17(2):248-54.

17. Khan TH, Farooqui FA, Niazi K. Critical review of the ankle brachial index. Curr Cardiol Rev. 2008;4(2):101-6.

18. Parmenter BJ, Raymond J, Dinnen PJ, Lusby RJ, Singh MAF. Preliminary evidence that low ankle-brachial index is associated with reduced bilateral hip extensor strength and functional mobility in peripheral arterial disease. J Vasc Surg. 2013;57(4):963-+.

19. McDermott MM, Fried L, Simonsick E, Ling S, Guralnik JM. Asymptomatic peripheral arterial disease is independently associated with impaired lower extremity functioning - The Women's Health and Aging Study. Circulation. 2000;101(9):1007-12.

20. Gohil RA, Mockford KA, Mazari F, Khan J, Vanicek N, Chetter IC, et al. Balance Impairment, Physical Ability, and Its Link With Disease Severity in Patients With Intermittent Claudication. Ann Vasc Surg. 2013;27(1):68-74.

21. Cahan MA, Montgomery P, Otis RB, Clancy R, Flinn W, Gardner A. The effect of cigarette smoking status on six-minute walk distance in patients with intermittent claudication. Angiology. 1999;50(7):537-46.

22. McDermott MM, Greenland P, Guralnik JM, Liu K, Criqui MH, Pearce WH, et al. Depressive symptoms and lower extremity functioning in men and women with peripheral arterial disease. J Gen Intern Med. 2003;18(6):461-7.

23. Rucker-Whitaker C, Greenland P, Liu K, Chan CL, Guralnik JM, Criqui MH, et al. Peripheral arterial disease in african americans: Clinical characteristics, leg symptoms, and lower extremity functioning. J Am Geriatr Soc.2004;52(6):922-30.

24. Hillegass E. Walking Speed in Individuals With Cardiovascular and Pulmonary Dysfunction. Topics in Geriatric Rehabilitation. 2012;28(2):110-2.

25. Waldstein SR, Tankard CF, Maier KJ, Pelletier JR, Snow J, Gardner AW, et al. Peripheral arterial disease and cognitive function. Psychosom Med. 2003;65(5):757-63.

26. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovasc Dis. 2002;13 Suppl 1:1-6.

27. Golomb BA, Dang TT, Criqui MH. Peripheral arterial disease: morbidity and mortality implications. Circulation. 2006;114(7):688-99.

28. Castro MG OM, Moraes JFD, Miguel AC, Araujo RB. Qualidade de vida e gravidade da dependência de tabaco. Rev Psiquiatr Clín. 2007;34(2):61-7.

29. McDermott MM, Liu K, Criqui MH, Ruth K, Goff D, Saad MF, et al. Ankle-brachial index and subclinical cardiac and carotid disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. Am J Epidemiol. 2005;162(1):33-41.

30. Cheng SW, Wu LL, Lau H, Ting AC, Wong J. Prevalence of significant carotid stenosis in Chinese patients with peripheral and coronary artery disease. Aust N Z J Surg. 1999;69(1):44-7.

31. Mathiesen EB, Joakimsen O, Bonaa KH. Prevalence of and risk factors associated with carotid artery stenosis: the Tromso Study. Cerebrovasc Dis. 2001;12(1):44-51.

32. Yun WS, Rho YN, Park UJ, Lee KB, Kim DI, Kim YW. Prevalence of asymptomatic critical carotid artery stenosis in Korean patients with chronic atherosclerotic lower extremity ischemia: is a screening carotid duplex ultrasonography worthwhile? J Korean Med Sci. 2010;25(8):1167-70.

33. CID-10 – Classificação de transtornos mentais e de comportamento da CID-10 – Descrições clínicas e diretrizes diagnósticas. Porto Alegre: ArtMed; 1993.

34. Rafnsson SB, Deary IJ, Fowkes FG. Peripheral arterial disease and cognitive function. Vascular medicine (London, England). 2009;14(1):51-61.

35. Black SE. Vascular cognitive impairment: epidemiology, subtypes, diagnosis and management. J R Coll Physicians Edinb. 2011;41(1):49-56.

36. First MB FA, Pincus HA, Batista D. Manual de diagnóstico diferencial do DSM-IV. Porto Alegre: ArtMed; 2000. 263 p.

37. Yip AG, Brayne C, Matthews FE, Study MCFaA. Risk factors for incident dementia in England and Wales: The Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. A population-based nested case-control study. Age Ageing. 2006;35(2):154-60.

38. Looi JC, Sachdev PS. Differentiation of vascular dementia from AD on neuropsychological tests. Neurology. 1999;53(4):670-8.

39. Gill DP, Hubbard RA, Koepsell TD, Borrie MJ, Petrella RJ, Knopman DS, et al. Differences in rate of functional decline across three dementia types. Alzheimers Dement. 2013;9(5 Suppl):S63-71.

40. Erkinjuntti T. Diagnosis and management of vascular cognitive impairment and dementia. J Neural Transm Suppl. 2002(63):91-109.

41. Singh-Manoux A, Britton AR, Marmot M. Vascular disease and cognitive function: evidence from the Whitehall II Study. J Am Geriatr Soc. 2003;51(10):1445-50.

42. Berryman N, Bherer L, Nadeau S, Lauzière S, Lehr L, Bobeuf F, et al. Executive functions, physical fitness and mobility in well-functioning older adults. Exp Gerontol. 2013;48(12):1402-9.

43. Muir SW, Beauchet O, Montero-Odasso M, Annweiler C, Fantino B, Speechley M. Association of executive function impairment, history of falls and physical performance in older adults: a cross-sectional population-based study in eastern france. J Nutr Health Aging. 2013;17(8):661-5.

44. McPherson SE CJ. Vascular Dementia: Clinical assesment, neuropsychological features and treatment. In: PD N, editor. Handbook of neuropsychology and aging. New York: Plenum Press; 1997. p. 177-88.

45. Parnetti L, Chiasserini D. Role of CSF biomarkers in the diagnosis of prodromal Alzheimer's disease. Biomark Med. 2011;5(4):479-84.

46. Sztriha LK, Nemeth D, Sefcsik T, Vecsei L. Carotid stenosis and the cognitive function. Journal of the neurological sciences. 2009;283(1-2):36-40.

47. Strauss E SE, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. 1216 p.

48. Kannel WB. Risk factors for atherosclerotic cardiovascular outcomes in different arterial territories. J Cardiovasc Risk. 1994;1(4):333-9.

49. Phillips NA, Mate-Kole CC. Cognitive deficits in peripheral vascular disease. A comparison of mild stroke patients and normal control subjects. Stroke. 1997;28(4):777-84.

50. Everson SA HE-L, Kaplan GA, Salonen JT. Atherosclerosis and cognitive functioning. In: e-Library TF, editor. Neuropsychology of Cardiovascular Disease. Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 2001. p. 105-20.

51. Auperin A, Berr C, Bonithon-Kopp C, Touboul PJ, Ruelland I, Ducimetiere P, et al. Ultrasonographic assessment of carotid wall characteristics and cognitive functions in a community sample of 59- to 71-year-olds. The EVA Study Group. Stroke. 1996;27(8):1290-5.

52. Cerhan JR, Folsom AR, Mortimer JA, Shahar E, Knopman DS, McGovern PG, et al. Correlates of cognitive function in middle-aged adults. Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Gerontology. 1998;44(2):95-105.

53. Komulainen P, Kivipelto M, Lakka TA, Hassinen M, Helkala EL, Patja K, et al. Carotid intima-media thickness and cognitive function in elderly women: a population-based study. Neuroepidemiology. 2007;28(4):207-13.

54. Guerchet M, Aboyans V, Nubukpo P, Lacroix P, Clement JP, Preux PM. Ankle-brachial index as a marker of cognitive impairment and dementia in general population. A systematic review. Atherosclerosis. 2011;216(2):251-7.

55. Reitz C, Luchsinger JA, Mayeux R. Vascular disease and cognitive impairment. Expert Rev Neurother. 2008;8(8):1171-4.

56. Moser DJ, Hoth KF, Robinson RG, Paulsen JS, Sinkey CA, Benjamin ML, et al. Blood vessel function and cognition in elderly patients with atherosclerosis. Stroke. 2004;35(11):e369-72.

57. Muller M, Grobbee DE, Aleman A, Bots M, van der Schouw YT. Cardiovascular disease and cognitive performance in middle-aged and elderly men. Atherosclerosis. 2007;190(1):143-9.

58. Fujiwara Y, Chaves PH, Takahashi R, Amano H, Yoshida H, Kumagai S, et al. Arterial pulse wave velocity as a marker of poor cognitive function in an elderly community-dwelling population. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2005;60(5):607-12.

59. Fukuhara M, Matsumura K, Ansai T, Takata Y, Sonoki K, Akifusa S, et al. Prediction of cognitive function by arterial stiffness in the very elderly. Circ J. 2006;70(6):756-61.

60. Kim YS, Kim DH, Choi BH, Sohn EH, Lee AY. Relationship between brachial-ankle pulse wave velocity and cognitive function in an elderly

community-dwelling population with metabolic syndrome. Arch Gerontol Geriatr. 2009;49(1):176-9.

61. Woo J, Lynn H, Wong SY, Hong A, Tang YN, Lau WY, et al. Correlates for a low ankle-brachial index in elderly Chinese. Atherosclerosis. 2006;186(2):360-6.

62. Laurin D, Masaki KH, White LR, Launer LJ. Ankle-to-brachial index and dementia: the Honolulu-Asia Aging Study. Circulation. 2007;116(20):2269-74.

63. Sugawara N, Yasui-Furukori N, Umeda T, Kaneda A, Sato Y, Takahashi I, et al. Comparison of ankle-brachial pressure index and pulse wave velocity as markers of cognitive function in a community-dwelling population. BMC Psychiatry. 2010;10:46.

64. Cohen RA, Poppas A, Forman DE, Hoth KF, Haley AP, Gunstad J, et al. Vascular and cognitive functions associated with cardiovascular disease in the elderly. J Clin Exp Neuropsychol. 2009;31(1):96-110.

65. Mangiafico RA, Sarnataro F, Mangiafico M, Fiore CE. Impaired cognitive performance in asymptomatic peripheral arterial disease: relation to C-reactive protein and D-dimer levels. Age Ageing. 2006;35(1):60-5.

66. Bossema ER, Brand N, Moll FL, Ackerstaff RG, van Doornen LJ. Does carotid endarterectomy improve cognitive functioning? Journal of vascular surgery : official publication, the Society for Vascular Surgery [and] International Society for Cardiovascular Surgery, North American Chapter. 2005;41(5):775-81; discussion 81.

67. Rao R. The role of carotid stenosis in vascular cognitive impairment. J Neurol Sci. 2002;203-204:103-7.

68. Romero JR, Beiser A, Seshadri S, Benjamin EJ, Polak JF, Vasan RS, et al. Carotid artery atherosclerosis, MRI indices of brain ischemia, aging, and cognitive impairment: the Framingham study. Stroke. 2009;40(5):1590-6.

69. Kin T, Yamano S, Sakurai R, Kajitani M, Okahashi Y, Nishiura N, et al. Carotid atherosclerosis is associated with brain atrophy in Japanese elders. Gerontology. 2007;53(1):1-6.

70. Altamura C, Squitti R, Pasqualetti P, Tibuzzi F, Silvestrini M, Ventriglia MC, et al. What is the relationship among atherosclerosis markers,

apolipoprotein E polymorphism and dementia? Eur J Neurol. 2007;14(6):679-82.

71. Wendell CR, Zonderman AB, Metter EJ, Najjar SS, Waldstein SR. Carotid intimal medial thickness predicts cognitive decline among adults without clinical vascular disease. Stroke. 2009;40(10):3180-5.

72. Bueno OFA OM. Memória e amnésia. Neuropsicologia Hoje. São Paulo: ArtMed; 2004. p. 125-34.

73. Pinzur MS, Graham G, Osterman H. Psychologic testing in amputation rehabilitation. Clin Orthop Relat Res. 1988(229):236-40.

74. Santos FH. Funções executivas. In: Andrade VM SF BO, editor. Neuropsicologia Hoje. São Paulo: ArtMed; 2004.

75. Lezak MD. Neuropsychological assessment. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 1995.

76. Rafnsson SB, Deary IJ, Smith FB, Whiteman MC, Fowkes FG. Cardiovascular diseases and decline in cognitive function in an elderly community population: the Edinburgh Artery Study. Psychosom Med. 2007;69(5):425-34.

77. Sander K, Bickel H, Forstl H, Etgen T, Briesenick C, Poppert H, et al. Carotid- intima media thickness is independently associated with cognitive decline. The INVADE study. Int J Geriatr Psychiatry. 2010;25(4):389-94.

78. Haley AP, Forman DE, Poppas A, Hoth KF, Gunstad J, Jefferson AL, et al. Carotid artery intima-media thickness and cognition in cardiovascular disease. Int J Cardiol. 2007;121(2):148-54.

79. Nasser MlT, Shawki S, El Shahawy Y, Sany D. Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. Saudi J Kidney Dis Transpl. 2012;23(6):1208-14.

80. Chi YK, Kim TH, Han JW, Lee SB, Park JH, Lee JJ, et al. Impaired design fluency is a marker of pathological cognitive aging; results from the Korean longitudinal study on health and aging. Psychiatry Investig. 2012;9(1):59-64.

81. Mansur LL. Linguagem. In: Malloy-Diniz LF FD, Mattos P, Abreu N, editor. Avaliação neuropsicológica. Porto Alegre: Artmed; 2010.

82. Castro-Caldas A. Neuropsicologia da linguagem. In: Andrade VM SF, Bueno OFA, editor. Neuropsicologia Hoje. São Paulo: Artes Médicas; 2004. p. 165-208.

83. Price JF, McDowell S, Whiteman MC, Deary IJ, Stewart MC, Fowkes FG. Ankle brachial index as a predictor of cognitive impairment in the general population: ten-year follow-up of the Edinburgh Artery Study. J Am Geriatr Soc. 2006;54(5):763-9.

84. Malloy-Diniz L, Fuentes D, Mattos P, Abreu P. Avaliação Neuropsicológica. Porto Alegre: ArtMed; 2010.

85. Strauss E, Sherman EMS, Spreen O. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. 3rd ed. New York: Oxford University Press; 2006. 1216 p.

86. Amer MS, Alsadany MA, Tolba MF, Omar OH. Quality of life in elderly diabetic patients with peripheral arterial disease. Geriatr Gerontol Int. 2012.

87. Johnson W, Price JF, Rafnsson SB, Deary IJ, Fowkes FG. Ankle--brachial index predicts level of, but not change in, cognitive function: the Edinburgh Artery Study at the 15-year follow-up. Vasc Med (London, England). 2010;15(2):91-7.

88. Arseven A, Guralnik JM, O'Brien E, Liu K, McDermott MM. Peripheral arterial disease and depressed mood in older men and women. Vasc Med. 2001;6(4):229-34.

89. Smolderen KG, Aquarius AE, de Vries J, Smith OR, Hamming JF, Denollet J. Depressive symptoms in peripheral arterial disease: a follow-up study on prevalence, stability, and risk factors. J Affect Disord. 2008;110(1-2):27-35.

90. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. J Consult Clin Psychol. 1988;56(6):893-7.

91. Marsella AJ HR, Katz MM. The measurement of depression. New York: Guilford Press. 411 p.

92. Boone K, Lesser I, Miller B, Wohl M, Berman N, Lee A, et al. Cognitive functioning in older depressed outpatients: relationship of presence and

severity of depression to neuropsychological test scores. Neuropsychology. 1995;9:9.

93. King D, Cox C, Lyness J, Caine E. Neuropsychological effects of depression and age in an elderly sample: a confirmatory study. Neuropsychology. 1995;9:10.

94. Paulo D, Yassuda M. Queixas de memória de idosos e sua relação com escolaridade, desempenho cognitivo e sintomas de depressão e ansiedade. 2010;37(1):4.

95. Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss LK, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guideline for the Management of Patients With Peripheral Artery Disease (updating the 2005 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2011;58(19):2020-45.

96. Lopez JA, Armstrong ML, Piegors DJ, Heistad DD. Effect of early and advanced atherosclerosis on vascular responses to serotonin, thromboxane A2, and ADP. Circulation. 1989;79(3):698-705.

97. Silva R. Validação do índice tornozelo-braquial, da velocidade de onda de pulso e do teste de caminhada de seis minutos como características definidoras do diagnóstico de Perfusão Tissular Periférica Ineficaz. São Paulo, Brasil: USP; 2010.

98. Associação Brasileira dos Institutos de Pesquisa de Mercado (ABIPEME). Critério ABA - ABIPEME. São Paulo: ABIPEME; 1991.

99. Tahmasebpour HR, Buckley AR, Cooperberg PL, Fix CH. Sonographic examination of the carotid arteries. Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc. 2005;25(6):1561-75.

100. Touboul PJ, Hennerici MG, Meairs S, Adams H, Amarenco P, Bornstein N, et al. Mannheim carotid intima-media thickness and plaque consensus (2004-2006-2011). An update on behalf of the advisory board of the 3rd, 4th and 5th watching the risk symposia, at the 13th, 15th and 20th European Stroke Conferences, Mannheim, Germany, 2004, Brussels, Belgium, 2006, and Hamburg, Germany, 2011. Cerebrovasc Dis. 2012;34(4):290-6.

101. McDermott MM, Liu K, Greenland P, Guralnik JM, Criqui MH, Chan C, et al. Functional decline in peripheral arterial disease: associations with the ankle brachial index and leg symptoms. JAMA. 2004;292(4):453-61.

102. McDermott MM, Greenland P, Liu K, Guralnik JM, Celic L, Criqui MH, et al. The ankle brachial index is associated with leg function and physical activity: the Walking and Leg Circulation Study. Ann Intern Med. 2002;136(12):873-83.

103. Weschler D. Wechsler Memory Scale-Revised. New York: The Psychological Corporation; 1987.

104. Weschler D. WAIS-III: Escala de Inteligência Weschler para Adultos: Manual/David Weschler; Adaptação e padronização de uma amostra brasileira Elizabeth do Nascimento. São Paulo, Brasil: Casa do Psicólogo; 2004. 271 p.

105. Cunha JA. Manual da versão em português das Escalas Beck. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2001.

106. Kabacoff RI, Segal DL, Hersen M, Van Hasselt VB. Psychometric properties and diagnostic utility of the Beck Anxiety Inventory and the State-Trait Anxiety Inventory with older adult psychiatric outpatients. J Anxiety Disord. 1997;11(1):33-47.

107. Ludwig MWB RL, Zogbi H, Hauber L, Facchin TH, Müller MC. Aspectos psicológicos em dermatologia: avaliação de índices de ansiedade, depressão, estresse e qualidade de vida. Psic. 2006;7(2):69-76.

108. Heaton RK, Chelune, G. J., Talley, J. L., Kay, G. G., & Curtiss G. Wisconsin Card Sorting Test (WCST) - Manual Revised and Expanded (Teste Wisconsin de classificação de cartas – Trad. Cunha, J. A., Trentini, C. M., Argimon, I. L., Oliveira, M. S., Werlang, B. G., & Prieb, P. G.). São Paulo: Casa do Psicólogo; 1993.

109. Spreen O, Strauss E. A Compendium of Neuropsichological Tests. New York: Oxford University Press; 1998.

110. 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(3):189-98.

111. Bertolucci PH, Brucki SM, Campacci SR, Juliano Y. [The Mini-Mental State Examination in a general population: impact of educational status]. Arq Neuropsiquiatr. 1994;52(1):1-7.

112. Warsch JR, Rundek T, Paik MC, Elkind MS, Sacco RL, Wright CB. Association between northern Manhattan study global vascular risk score and successful aging. J Am Geriatr Soc. 2013;61(4):519-24.

113. Guerchet M, Mbelesso P, Mouanga AM, Tabo A, Bandzouzi B, Clément JP, et al. Association between a low ankle-brachial index and dementia in a general elderly population in Central Africa (Epidemiology of Dementia in Central Africa Study). J Am Geriatr Soc. 2013;61(7):1135-40.

114. Román GC, Sachdev P, Royall DR, Bullock RA, Orgogozo JM, López-Pousa S, et al. Vascular cognitive disorder: a new diagnostic category updating vascular cognitive impairment and vascular dementia. J Neurol Sci. 2004;226(1-2):81-7.

115. Waldstein SR, Tankard CF, Maier KJ, Pelletier JR, Snow J, Gardner AW, et al. Peripheral arterial disease and cognitive function. Psychosom Med. 2003;65(5):757-63.

116. Rao R, Jackson S, Howard R. Neuropsychological impairment in stroke, carotid stenosis, and peripheral vascular disease, A comparison with healthy community residents. Stroke. 1999;30(10):2167-73.

117. Zimmermann LJ, Ferrucci L, Kiang Liu, Lu Tian, Guralnik JM, Criqui MH, et al. Poorer clock draw test scores are associated with greater functional impairment in peripheral artery disease: the Walking and Leg Circulation Study II. Vasc Med. 2011;16(3):173-81.

118. Zheng ZJ, Sharrett AR, Chambless LE, Rosamond WD, Nieto FJ, Sheps DS, et al. Associations of ankle-brachial index with clinical coronary heart disease, stroke and preclinical carotid and popliteal atherosclerosis: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Atherosclerosis. 1997;131(1):115-25.

119. Vupputuri S, Shoham DA, Hogan SL, Kshirsagar AV. Microalbuminuria, peripheral artery disease, and cognitive function. Kidney Int. 2008;73(3):341-6.

120. Tilvis RS, Kähönen-Väre MH, Jolkkonen J, Valvanne J, Pitkala KH, Strandberg TE. Predictors of cognitive decline and mortality of aged people over a 10-year period. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2004;59(3):268-74.

121. Elwood PC, Pickering J, Bayer A, Gallacher JE. Vascular disease and cognitive function in older men in the Caerphilly cohort. Age Ageing. 2002;31(1):43-8.

122. Breteler MM, Claus JJ, Grobbee DE, Hofman A. Cardiovascular disease and distribution of cognitive function in elderly people: the Rotterdam Study. BMJ. 1994;308(6944):1604-8.

123. Swan GE, DeCarli C, Miller BL, Reed T, Wolf PA, Carmelli D. Biobehavioral characteristics of nondemented older adults with subclinical brain atrophy. Neurology. 2000;54(11):2108-14.