Universidade do Estado do Rio de Janeiro
Centro Biomédico
Faculdade de Ciências Médicas

Juliana Magalhães Duarte Matoso

Alterações vasculares e declínio cognitivo em idosos hipertensos com apnéia obstrutiva do sono

Rio de Janeiro
2019

Juliana Magalhães Duarte Matoso

Alterações vasculares e declínio cognitivo em idosos hipertensos com apnéia obstrutiva do sono

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Rio de Janeiro

2019

CATALOGAÇÃO NA FONTE
UERJ/REDE SIRIUS/BIBLIOTECA CB-A

M433 Matoso, Juliana Magalhães Duarte.
Alterações vasculares e declínio cognitivo em idosos hipertensos com apnéia obstrutiva do sono / Juliana Magalhães Duarte Matoso – 2019.
100f.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Tese (Doutorado) – Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Faculdade de Ciências Médicas. Pós-graduação em Ciências Médicas.

1. Disfunção cognitiva – Idoso - Teses. 2. Hipertensão na velhice - Teses. 3. Apnéia obstrutiva do sono - Teses. I. Neves, Mario Fritsch Toros. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331.1

Bibliotecária: Ana Rachel Fonseca de Oliveira
CRB7/6382

Autorizo, apenas para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta tese, desde que citada a fonte.

_____ _____

Assinatura Data

Juliana Magalhães Duarte Matoso

Alterações vasculares e declínio cognitivo em idosos hipertensos com apnéia obstrutiva do sono

Tese apresentada como requisito parcial para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-graduação em Ciências Médicas, da Universidade do Estado do Rio de Janeiro.

Aprovada em 28 de janeiro de 2019.

Orientador: Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

Banca Examinadora: _____
Prof.ª Dra. Andréa Araújo Brandão
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____
Profª. Dra. Wille Oigman
Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____
Prof. Dr. Gil Fernando da Costa Mendes de Salles
Universidade Federal do Rio de Janeiro

_____
Prof. Dr. Ronaldo Gismondi
Universidade Federal Fluminense

Rio de Janeiro
2019

DEDICATÓRIA

Dedico esse trabalho a minha querida família , em especial ao meu amado Pai.

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo.

Aos meus pais Carlos e Marlene, por terem me dado todo o amor e incentivo para completar mais uma etapa na minha vida.

Ao meu querido marido Rafael, pelo carinho, amor, compreensão e por estar ao meu lado em todas as fases desse processo.

Aos meus irmãos Antonio e Juliene, pelo apoio de sempre.

A todos os meus amigos, que de alguma forma contribuíram e torceram para que tudo desse certo.

Aos pacientes, que contribuíram para a realização desse trabalho, fica o meu sincero agradecimento.

Ao meu estimado orientador professor Mario Fritsch Toros Neves, pelo acolhimento no grupo de pesquisa, por todo o seu apoio constante, amizade, confiança, ensinamento e presença nas horas de dúvidas. Minha eterna gratidão por contribuir de uma forma ímpar para a minha formação acadêmica.

Ao professor Wille Oigman, pelo apoio e seu exemplo de profissionalismo, docente e pesquisador.

A todos os meus amigos que fazem parte da equipe do grupo CHAMA, que sempre me proporcionaram bons momentos, com muita diversão, companheirismo e amor à pesquisa.

RESUMO

MATOSO, Juliana Magalhães Duarte. **Alterações vasculares e declínio cognitivo em idosos hipertensos com apnéia obstrutiva do sono.** 2019. 100 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

A população de idosos cresce rapidamente no Brasil. As prevalências de hipertensão arterial, apneia obstrutiva do sono (AOS) e distúrbios cognitivos são altas nesta população. O objetivo deste estudo foi verificar se existe uma associação entre apnéia obstrutiva do sono e desempenho cognitivo em indivíduos idosos hipertensos. Foram selecionados, para um estudo observacional e longitudinal com seguimento de dois anos, idosos com idade entre ≥ 60 e < 80 anos, divididos em dois grupos: hipertensos com AOS ausente/leve e hipertensos com AOS moderada/grave. O desempenho cognitivo foi avaliado através dos subtestes do "Wechsler Adult Intelligence Scale v.3" (WAIS III), além do "Rey Auditory Verbal Learning Test" (RAVLT), e o "Trail Making Tests A/B" (TMT-A/B), o SF-36 foi utilizado para avaliar a qualidade de vida e o estado geral de saúde e a escala de Beck para rastreio da depressão. Testes vasculares foram realizados: medida da Velocidade de Onda de Pulso (VOP), Dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial, Determinação da pressão aórtica central através do sistema SphygmoCor e a avaliação ultrassonográfica da espessura médio-intimal (EMI) da carótida. Foi utilizado o Watch PAT- 200 para o diagnostico da AOS e para determinar sua gravidade. A amostra foi homogênea em relação a idade,, escolaridade e pressão arterial. No WAIS-III, o grupo com AOS moderada/grave apresentou um menor desempenho, quando comparado nos seus valores basais e após o seguimento do estudo: no QI estimado (90 ± 5 vs 88 ±5, p=0, 010), subteste Compreensão (15.7 ± 4.8 ± vs 14. 8 ± 4.5, p=0, 014), subteste Vocabulário (29.5 ± 6.7 vs 28.1 ± 6.6, p=0,016) , subteste Códigos (25.0 ± 11.3 vs 23.5 ± 11.3, p=0,003) e também no TMT-A (55 ± 15 vs 58 ± 16, p=<0,001) e no TMT-B (140 ± 40 vs 144 ± 39 seg, p=0,002), neste grupo foi observado um aumento significativo também da VOP cr (10.4 ± 2.8 vs 10.7 ± 3.0 m/s, p=0,037), da EMI média (0.96 ± 0.13 vs 1.00 ± 0.14, p= 0,006), pressão sistólica aórtica (146 ± 19 vs 150 ± 17 mmHg, p=0,038), pressão de pulso aórtica (66 ± 14 vs 69 ± 12 mmHg, p=0,046), *augmentation pressure* (AP) (26 ± 7 vs 28 ± 7 mmHg, p=<0,001), *augmentation índex* (AIX) (41 ± 7 vs 43 ± 7, % p= <0,001), AIx@HR75, (37 ± 7 vs 38 ± 6 %, p=0,021). No SF-36 ambos os grupos obtiveram uma piora significativa ao longo deste seguimento no ítem Saúde Mental: AOS ausente/leve (96 ± 2 vs 80 ± 7, p=0.047) e AOS moderada/grave (93 ± 1 vs 71 ± 8, p=0,044). e também no RAVLT: o grupo AOS ausente/leve (46 ± 6 vs 44 ± 6 , p=0,026) e o grupo AOS moderada grave (42 ± 3vs 39 ± 3, p=0,008) Em conclusão, neste estudo longitudinal, foi demonstrado que a gravidade da AOS interfere tanto no desempenho cognitivo como na estrutura vascular em idosos hipertensos.

Palavras-chave: Cognição. Idosos. Hipertensão arterial sistêmica. Apnéia obstrutiva do sono.

ABSTRACT

MATOSO, Juliana Magalhães Duarte. **Vascular changes and cognitive decline in hypertensive elderly people with obstructive sleep apnea.** 2019. 100 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2019.

The elderly population is growing rapidly in Brazil. The prevalence of hypertension, obstructive sleep apnea (OSA) and cognitive disorders is high in this population. The objective of this study was to verify if there is an association between obstructive sleep apnea and cognitive performance in elderly hypertensive individuals. Elderly patients aged ≥ 60 to <80 years old were divided into two groups: hypertensive patients with absent / mild OSA and hypertensive patients with moderate / severe OSA. Cognitive performance was assessed through the Wechsler Adult Intelligence Scale v.3 (WAIS III) subtests, the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), and the "Trail Making Tests A (TMT-A) and B (TMT-B). SF-36 was used to assess quality of life and general health status and the Beck scale for depression screening. Vascular tests were performed: pulse wave velocity (PWV), flow-mediated dilatation (DMF) of the brachial artery, determination of central aortic pressure through the SphygmoCor system and ultrasonographic evaluation of the intima-medial thickness (IMT). The Watch PAT 200 was used for the diagnosis of OSA and to determine its severity. The sample was homogeneous in relation to age, schooling and blood pressure.In WAIS-III, the group with moderate to severe OSA presented a lower performance when compared to baseline values and after study follow-up: in the estimated IQ (90 ± 5 vs 88 ± 5, p = 0, 010), subtest Vocabulary subtest (29.5 ± 6.7 vs 28.1 ± 6.6, p = 0.016), subtest Codes (25.0 ± 11.3 vs. 23.5 ± 11.3, p = 0.003)) and also in TMT-A (55 ± 15 vs 58 ± 16, p = <0.001) and in TMT-B (140 ± 40 vs 144 ± 39 sec, p = 0.002), a significant increase was also observed in this group a significant increase in mean cr-PWV (10.4 ± 2.8 vs 10.7 ± 3.0 m / s, p = 0.037), mean IMT (0.96 ± 0.13 vs 1.00 ± 0.14, p = 0.006), systolic aortic pressure (146 ± 19 vs 150 ± 17 mmHg, p = 0.038), aortic pulse pressure (66 ± 14 vs 69 ± 12 mmHg, p = 0.046), augmentation pressure (AP) (26 ± 7 vs 28 ± 7 mmHg, p = <0.001), augmentation index (AIX) (41 ± 7 vs 43 ± 7,% p = <0.001), AIx @ HR75,% (37 ± 7 vs 38 ± 6%, p = 0.021). In the SF-36, both groups showed a significant worsening during this follow-up in the Mental Health item: absent / mild OSA (96 ± 2 vs 80 ± 7, p = 0.047) and moderate / severe OSA (93 ± 1 vs 71 ± 8 , p = 0.044). And RAVLT: the absent / mild AOS group (46 ± 6 vs 44 ± 6, p = 0.026) and the moderate severe AOS group (42 ± 3vs 39 ± 3, p = 0.008). In conclusion, in this longitudinal study, they demonstrated that OSA severity interferes in both cognitive performance and vascular structure in hypertensive elderly.

Keywords: Cognition. Elderly. Systemic arterial hypertension. Obstructive sleep apnea.

.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AiX	*Augmentation index* - índice de incremento
AOS	Apnéia Obstrutiva do Sono
AP	*Augmentation pressure* - pressão de incremento
DMF	Dilatação mediada por fluxo
DSM-IV	Manual de Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais - 4ed
EEG	Eletroencefalograma
EMI	Espessura médio intimal
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAH	Índice de apnéia e hipopnéia
IMC	Índice de massa corporal
MAPA	Monitorização ambulatorial de pressão arterial
MEEM	Mini exame do estado mental
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PP	Presssão de pulso
RAVLT	Teste de aprendizagem auditivo verbal de Rey
SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SF-36	*Medical Outcomes Study 36 – item Short Form Healthy Survey*
SPSS	*Statistical Package for the Social Sciences*
TMT-A	Trail making test A
TMT-B	Trail Making Test B
VOP	Velocidade de onda de pulso
WAIS- III	Escala Wechsler de inteligência para adultos - 3 ed

SÚMARIO

	INTRODUÇÃO.....	9
1	**REVISÃO DA LITERATURA**.....	12
2	**OBJETIVOS**.....	21
2.1	**Objetivo geral**	21
2.2	**Objetivos específicos**.....	21
3	**MÉTODOS**.....	22
3.1	**Artigo 1 – Apneia obstrutiva do sono moderada à grave associada a um menor desempenho cognitivo e à disfunção endotelial em idosos hipertensos**.....	24
3.2	**Artigo 2 – Vascular changes and the decline of cognitive functions in hypertensive elderly subjects with moderate to severe obstructive sleep apnea**.....	44
4	**DISCUSSÃO**.....	66
	CONCLUSÃO......	71
	REFERÊNCIAS.....	72
	APÊNDICE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	80
	ANEXO A – RAVLT.....	83
	ANEXO B – Raciocínio Matricial e Dígitos.....	84
	ANEXO C – Vocabulário.....	85
	ANEXO D- Compreensão.....	86
	ANEXO E – Códigos.....	87
	ANEXO F – Procurar Símbolos.....	88
	ANEXO G – Trail Making Test A.....	91
	ANEXO H – Trail Making Test B.....	92
	ANEXO I – SF- 36…….....	93
	ANEXO J – Escala de Beck……	96
	ANEXO L – Aprovação do comitê de ética em pesquisa.....…	98

INTRODUÇÃO

O fenômeno do envelhecimento é global e, apesar deste grupo populacional ser maior nos países desenvolvidos, é nos países em desenvolvimento que ele mais cresce. No Brasil, pesquisa realizada pelo Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE) a quantidade de pessoas com mais de 65 anos passará dos atuais 9,2% para 20% em 2046, chegando a 25,5% em 2060. A estimativa é que haverá em 2039 mais pessoas idosas que crianças, vivendo em território brasileiro.[1] É importante destacar três aspectos: o envelhecimento da população tem sido gradual e contínuo; é o segmento que mais cresce no país; e o número absoluto de idosos se apresenta com valores elevados, constituindo-se a sexta maior população idosa do mundo. [2]

A Organização Mundial da Saúde (OMS) considera como idoso o indivíduo com 60 anos ou mais. Neste segmento populacional observamos modificações próprias do envelhecimento, sendo comum às doenças crônicas e múltiplas, entre elas, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), as doenças cardiovasculares, diabetes, doença renal crônica, asma, bronquite, o câncer, demência e depressão [3- 6]. Estas alterações fisiológicas podem interferir nas habilidades funcionais trazendo dificuldades visuais e auditivas, distúrbios vestibulares e proprioceptivos, diminuição da sensibilidade dos barorreceptores à hipotensão postural, distúrbios músculo-esqueléticos: degenerações articulares, fraqueza muscular, estilo de vida sedentário e deformidades dos pés [7].

No envelhecimento normal são comuns as queixas de memória e a lentificação dos processos cognitivos. Por esta razão, se torna fundamental a realização do diagnóstico diferencial entre alterações cognitivas fisiológicas do envelhecimento normal e demais transtornos cognitivos. Alguns exames são recomendados para complementar o processo de diagnóstico das síndromes demenciais entre eles estão os exames de imagem e a avaliação neuropsicológica .[8-9]

Segundo Lezak [10] além da aquisição de conhecimento e da nossa melhor adaptação ao meio, a cognição é definida como sendo um mecanismo de conversão que é captado para o nosso modo de ser interno. Portanto, a cognição é um processo pelo qual o ser humano interage com os seus semelhantes e com o meio em que vive sem perder a sua identidade. As funções cognitivas se organizam em sistemas funcionais complexos ou redes de conexões as quais dependem da ação conjunta de diversas regiões cerebrais conectadas entre si. Toda função mental complexa é efetuada mediante a atividade combinada dos hemisférios

cerebrais, sendo que cada um deles oferece aquilo que lhe é peculiar para a construção dos processos mentais.

A Hipertensão arterial sistêmica (HAS) é um dos principais fatores de risco para as doenças cardiovasculares aumentando o risco de desenvolvimento de insuficiência coronária, insuficiência cardíaca, hipertrofia do ventrículo esquerdo, acidente vascular cerebral e insuficiência renal crônica, sendo responsável pelo aumento da morbidade cardiovascular [11-12]

Em estudo recente do Ministério da Saúde [13.] revelou que mais de 30 milhões de brasileiros apresentam hipertensão arterial, e devido a sua cronicidade, ela pode influenciar negativamente a qualidade de vida do indivíduo 14. De acordo com a OMS, qualidade de vida é a percepção do individuo sobre sua posição na vida, considerada no contexto de cultura e dos valores nos quais vive e elabora seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações [15-16.]

De acordo com as ultimas diretrizes brasileiras de hipertensão arterial, a Sociedade Brasileira de Cardiologia classifica a pressão arterial de acordo com a medida casual no consultório para indivíduos maiores de 18 anos: normal onde a pressão arterial sistólica (PAS) é ≤ 120 mmHg e ≤ 80 mmHg de pressão arterial diastólica (PAD); pré-hipertensão onde PAS se encontra entre 120 e 139 mmHg e 81 e 89 mmHg de PAD; hipertensão estágio 1 onde a PAS se encontra entre 140-159 mmHg e a PAD fica entre 90-99 mmHg; hipertensão estágio 2 onde a PAS se encontra entre 160-179 mmHg e a PAD entre 100-109 mmHg; hipertensão estágio 3 onde a PAS é ≥ 180 mmHg e a PAD ≥ 110 mmHg; hipertensão sistólica isolada onde a PAS é ≥ 140mmHg e a PAD < 90mmHg. [17]

Outra condição que vem ganhando progressivamente atenção da comunidade médica, em virtude de suas conseqüências, é a Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS), sendo considerada um problema de saúde pública potencialmente tratável. Consiste na parada da respiração durante o sono, que tem como critério para sua definição a redução do fluxo inspiratório em mais de 50% por pelo menos 10 segundos. A apneia obstrutiva, causada pelo fechamento das vias aéreas superiores, apresenta parada do fluxo aéreo nasal e bucal, com manutenção do esforço ventilatório pela musculatura inspiratória, incluindo os movimentos toracoabdominais. No caso de apnéias mistas, os episódios obstrutivos se iniciam como uma apnéia central e continuam como apnéia obstrutiva. [18-'20] A AOS é a situação mais grave de um espectro de distúrbios obstrutivos das vias aéreas no sono que fragmentam o sono, deterioram a qualidade de vida [21-22].

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) se caracteriza pela presença de sintomas diurnos produzidos por cinco ou mais eventos obstrutivos do tipo apnéia e hipopneia por hora de sono (IAH ≥ 5/h), diagnosticados por polissonografia.

Sintomas como hipersonolência diurna, cansaço, indisposição, falta de atenção, redução da memória, depressão, cefaléia matinal, boca seca, diminuição dos reflexos e sensação de perda da capacidade de organização são queixas comuns que devem servir de alerta para o possível diagnóstico de apneias obstrutivas, quando associadas a queixas relativas ao sono noturno. [18, 20] A prevalência da SAOS varia de 0,8% a 24% na população geral, sendo comparável a outras doenças crônicas como doença arterial periférica, epilepsia e doença pulmonar obstrutiva crônica, em relação ao gênero é mais freqüente em homens do que em mulheres. [23]

Diversos estudos sugerem que a HAS tem efeitos negativos sobre determinadas funções cognitivas. [24-27.] As funções cognitivas específicas afetadas pela HAS não foram completamente determinadas. Entretanto, a HAS pode estar relacionada aos déficits de atenção, aprendizagem, memória, e de linguagem, sendo também um fator de risco para o desenvolvimento da demência vascular

Estudos demonstram que a longo prazo a pressão arterial elevada começando na meia-idade pode causar aterosclerose grave e posteriormente um aumento da rigidez arterial assim um processo aterosclerótico podem estar envolvido na progressão, patogênese, clínica e apresentação de demência, incluindo a Doença de Alzheimer e Demência Vascular.

Mecanismos hemodinâmicos são afetados pela instalação da aterosclerose, conseqüentemente vai haver uma desestabilização nos neurônios e sinapses e, evolução para um processo neurodegenerativo caracterizado pela formação de placas senis, emaranhados neurofibrilares, angiopatia amilóide. [28-29.]

Em relação a AOS, a maioria dos autores explicam que o estresse oxidativo, a inflamação, são possíveis causas dessa associação entre dano no hipocampo, apnéia do sono e cognição.[30-32] Uma proposta de mecanismo fisiopatológico aceita pelos autores para a incidência de comprometimento cognitivo em pacientes com AOS é a ocorrência de hipóxia e reperfusão, que aumenta a peroxidação lipídica, outra explicação é a disfunção endotelial que associada com AOS leva a uma desregulação bioquímica e biomecânica que resulta em perfusão cerebral e miocárdica alterada. [33]

Porém a literatura é controversa em relação aos efeitos da HAS e da AOS na cognição e na estrutura vascular, [33-40] assim a necessidade em utilizar avaliações mais completas tanto no que tange a função cognitiva e a estrutura vascular no intuito de verificar quais alterações se fazem presentes tornam-se estratégias efetivas na abordagem clínica do paciente.

1 REVISÃO DE LITERATURA

A hipertensão arterial é uma doença crônica com alta prevalência na população e principal causa de doenças cerebrovasculares, há evidências de que os fatores de riscos cardiovasculares estão associados com o déficit cognitivo e diferentes formas de demência.[41-42.]

A literatura aponta para o papel que a hipertensão arterial exerce em relação a alterações arterosclerótica no cérebro, predispondo o surgimento de ateroma nos vasos cerebrais comprometendo assim a circulação cerebral em conseqüência podendo levar a redução do diâmetro luminal, uma resistência aumentada e a redução na perfusão. Esta hipoperfusão, pode gerar pequenos infartos nas regiões cerebrais e alterações isquêmicas difusas na substância branca periventricular gerando assim um comprometimento cognitivo vascular .[43-44]

A avaliação neuropsicológica é o método para investigação do funcionamento cerebral através do estudo comportamental, e tem como objetivos: a análise quantitativa e qualitativa das funções cognitivas, trata da relação entre a cognição, o comportamento e a atividade do sistema nervoso central em condições normais e patológicas, a compreensão das relações entre o cérebro e o comportamento e as conseqüências psicossociais dessas alterações.

A avaliação cognitiva do paciente idoso possui objetivos específicos relativos à prevalência das patologias que acometem esta faixa da população tais como: estabelecer a presença de disfunção cognitiva em relação ao funcionamento anterior, localizar alterações, para detectar disfunções ainda em estágios iniciais, auxiliar no diagnóstico diferencial, planejar o tratamento, acompanhar a evolução em relação ao tratamento medicamentoso e da reabilitação, documentar o déficit cognitivo em casos de interdição. O conhecimento dos diferentes perfis cognitivos relativos ao processo de envelhecimento é fundamental para o estabelecimento de diagnóstico diferencial entre envelhecimento normal, Depressão, Comprometimento Cognitivo Leve e Síndrome Demencial. A avaliação neuropsicológica é um dos exames complementares, de suma importância já que auxilia na definição destes padrões e, por sua vez, associada aos outros exames contribui para o diagnóstico.[10]

Neste sentido, pesquisas usando baterias neuropsicológicas revelam que idosos hipertensos quando comparados com idosos normotensos apresentam um maior declínio cognitivo, incluindo a lentidão nas respostas [37-39]

Um estudo francês avaliou 1.373 indivíduos com média etária de 65 anos, PAS > 160 mmHg e PAD > 95 mmHg, e observou uma associação entre pressão arterial elevada e um declínio de quatro pontos no Mini Exame do Estado Mental (MEEM), após quatro anos [45] Em indivíduos idosos já portadores de comprometimento cognitivo leve e demência de Alzheimer, avaliados pelo MEEM e pelo ADAS-Cog, foi demonstrado que a pressão arterial sistólica foi maior nos indivíduos com comprometimento cognitivo leve e Alzheimer comparados com o grupo controle, sendo significativa a correlação entre PAS e declínio cognitivo [46]

Outros estudos sugerem que idosos hipertensos não tratados apresentam um risco aumentado de apresentar perda cognitiva quando comparados aos idosos hipertensos tratados. [47-51, 39] Corroborando estes resultados, Vasilopoulos *et al* [52] demonstraram que idosos hipertensos não tratados apresentaram um pior desempenho em teste de memória do que idosos que apresentam HAS controlada. Por sua vez, Wysocki *et al* [53] sugerem uma associação positiva entre HAS e um risco aumentado para o desenvolvimento de demência.

Ademais, ensaios clínicos e estudos observacionais sugerem que o tratamento da hipertensão contribuí para a prevenção primária da demência. [39]

A maioria dos estudos longitudinais indicam uma relação positiva entre a presença da HAS e piora do desempenho nas funções cognitivas [54.] Neste sentido, podemos destacar o estudo realizado por Okumiya *et al* [55] que verificou que não só a HAS, mas também a hipotensão, pode estar associada ao declínio futuro da função cognitiva de pessoas idosas avaliadas durante 3 anos. Com relação aos domínios cognitivos potencialmente alterados em idosos hipertensos, Saxby *et al* [56] realizaram testes de atenção, memória e função executiva e demonstraram que os hipertensos apresentaram déficits em todos os testes, exceto na continuidade da atenção, quando comparados aos normotensos.

Contudo, alguns estudos demonstraram associações negativas entre HAS e déficit cognitivo [34-36]

Uma limitação freqüente de muitos estudos que correlacionam pressão arterial e desempenho cognitivo foi a utilização do escore global do MEEM, um teste de rastreio cognitivo, sem precisão para definir os diversos domínios cognitivos potencialmente alterados [25,50]. Por exemplo, três estudos que avaliaram idosos a partir de 64 anos e que utilizaram apenas o MEEM, não encontraram associação significativa entre HAS e cognição [57-59].

Na literatura, alguns autores também demonstraram associações entre HAS e alterações cognitivas encontradas através da análise das ondas cerebrais de potencias evocados, verificado pelo EEG, como neste estudo transversal realizado por Cicconetti *et.al*

[60], o qual avaliaram a função cognitiva de idosos portadores de hipertensão arterial sistólica limítrofe, nesta pesquisa foram avaliados 30 indivíduos idosos hipertensos não tratados, divididos em três grupos de acordo com os níveis da pressão arterial: um grupo de 10 idosos normotensos (PAS <130 mmHg e PAD <85 mmHg), 10 indivíduos com hipertensão arterial sistólica limítrofe (PAS> 140 mmHg e <149 mmHg e PAD <90 mmHg) e 10 indivíduos com hipertensão sistólica isolada definitiva (PAS> 149 MHG e PAD <90 mmHg), os grupos foram homogêneos em relação à média de idade (70 anos), gênero, dados antropométricos, e a média de escolaridade (8- 10 anos), foram excluídos indivíduos portadores de: transtornos neurológicos ou psiquiátricos, distúrbios metabólicos ou endocrinológicos, dislipidemia, comprometimento no pulmão, rim, coração, fígado, hipertensão secundária, neoplasias, abuso de tabaco ou álcool. Foram utilizados a monitoração ambulatorial da pressão arterial 24 horas (MAPA) além de medições clínicas da pressão arterial durante três visitas, o MEEM para rastreio cognitivo e também foi realizada a analise do EEG, precisamente foi avaliado potencial evocado P300 auditivo, trata de uma medida de qualidade do processamento e armazenamento de informações pelo sistema nervoso central. Neste estudo foi demonstrado que os idosos portadores de hipertensão sistólica isolada apresentaram uma media de latência da onda maior do que os normotensos, indicando dessa forma um estado mais avançado de alteração cognitiva, e ainda foi observado um aumento progressivo da latência para os indivíduos idosos com hipertensão arterial sistólica limítrofe e hipertensão sistólica isolada comparado com os idosos normotensos, o que demonstra uma alteração gradual da cognição relacionado ao aumento dos níveis pressóricos, além disso, foi observado através da analise de correlação linear, uma correlação positiva significativa, entre os níveis do MAPA 24hs e a latência deste potencial evocado. Portanto o estudo parece indicar uma alteração gradual dos processos cognitivos relacionados com o aumento da pressão arterial.

Corroborando com os autores já citados, Quesada –Martinez *et al* [61] avaliaram a cognição em indivíduos portadores de HAS, livres de doenças neurológicas e com os escores dentro da faixa de normalidade no MEEM, foram 84 sujeitos com hipertensão arterial não complicada , e um grupo controle de 35 indivíduos normotensos, média de idade 50 anos, os indivíduos foram classificados em três grupos: grupo que apresentava uma pressão arterial elevada considerada leve, tendo a pressão arterial diastólica (PAD) entre 90 e 100 mmHg ,um grupo que apresentava uma pressão arterial considerada moderada alta, tendo PAD entre 101 e 114 mmHg e um grupo que apresentava uma pressão arterial elevada considerada grave, com PAD de 115 mmHg ou superior. Todos os participantes foram submetidos ao mapeamento cerebral, onde foram realizados os potenciais evocados auditivos e o visual.

Neste estudo foi demonstrado que o grupo dos participantes que apresentavam a pressão arterial considerada elevada grave obtiveram um atraso da latência global e uma diminuição da amplitude na onda em ambos os potenciais evocados. Além disso, foi observado também uma ausência de resposta em ligações distintas, especialmente nas regiões frontais desses indivíduos, esses dados sugerem que apesar de serem indivíduos hipertensos e principalmente do ponto de vista neurológico assintomáticos, verifica- se alterações hemodinâmicas no SNC provocados possivelmente pelo aumento dos níveis pressóricos. Os resultados demonstraram que os idosos hipertensos obtiveram a latência da onda maior do que os idosos normotensos o que sugere uma alteração dos processos cognitivos relacionados com o aumento da pressão arterial.

Diversos autores apontam para a associação existente entre alterações na miscrovasculatura da retina e déficits cognitivos em idosos portadores de HAS , em um artigo de revisão foi demonstrado que a maioria dos estudos observacionais encontraram associação entre função cognitiva e lesões na retina. A presença de sinais retinianos foi principalmente associado com pior memória verbal velocidade de processamento e função executiva.[62]

Neste sentido, Liew e colaboradores[63] realizaram um estudo transversal de base populacional com 1.988 pessoas com idades entre 49 a 97 anos, todos os participantes foram submetidos à retinografia e realizaram o MEEM, as fotografias da retina estavam classificados para sinais de retinopatia (microaneurismas, hemorragias, exsudatos duros e calibres dos vasos retinianos). Após o ajustes para as variáveis idade, sexo, pressão arterial, diabetes mellitus, tabagismo, doenças cardiovasculares, educação e outros fatores, a dilatação venular da retina foi associada com comprometimento em 121 participantes (6,1%). Após a análise os resultados sugerem que os sinais microvasculares da retina estão associados a comprometimento cognitivo significativo, particularmente em idosos com hipertensão.

Já em relação AOS e seus possíveis efeitos na função cognitiva e na estrutura vascular foi demonstrado através de um estudo de revisão[40] que a maioria dos trabalhos apontam para a associação entre AOS e déficit cognitivo, dessa forma os domínios cognitivos acometidos foram atenção, memória de longo prazo, atraso visual e verbal, visuoespacial, habilidades de construção e função executiva, e ainda houve associação entre a gravidade da apnéia e desempenho nos testes, alguns trabalhos demonstraram também que o tratamento com pressão positiva continua melhora no desempenho nos testes.

Neste sentido, Feng e colaboradores [64] demonstraram que a AOS, em relação ao sistema nervoso central, provoca déficits comportamentais e neuropsicológicos incluindo

sonolência diurna, perturbações da memória, perturbações do humor, menor desempenho em compreensão da linguagem e deficiências de expressão, os quais são compatíveis com a função do hipocampo prejudicada. Além disso, foi verificada uma correlação significativa entre a gravidade da doença e déficits cognitivos em indivíduos com essa patologia.

Adicionalmente alguns autores têm sugerido uma associação entre AOS e a doença de Alzheimer, segundo um estudo recente de Elias *et al.* [65] foi demonstrado que pacientes com AOS apresentaram um comprometimento na atenção visual e na velocidade de processamento em comparação com aqueles sem o diagnostico da AOS e que ao final da pesquisa a AOS estava associada a Doença de Alzheimer.

Várias teorias na literatura já foram descritas para explicar a associação da AOS e danos na estrutura vascular. A mais aceita pode estar relacionada com a hipoxemia intermitente crônica que, além de gerar redução cognitiva em idosos, também gera um maior número da produção da endotelina vasoconstritora, levando a um aumento persistente nos níveis de pressão arterial, e impactando negativamente a integridade estrutural das células endoteliais, outra explicação é a disfunção endotelial que associada com AOS leva a uma desregulação bioquímica e biomecânica que resulta em perfusão cerebral e miocárdica alterada.[33] Adicionalmente, trabalhos tem demonstrado que indivíduos portadores da AOS apresentam resposta reduzida de óxido nítrico à hipoxemia em comparação com indivíduo saudáveis. [66]

Embora a polissonografia seja considerada o padrão ouro no diagnóstico da AOS, se torna um método que demanda um custo elevado, pois exigem um uma estrutura completa para a realização deste exame como por exemplo uma clínica especializada e profissionais especializados. Dispositivos portáteis se tornam uma opção importante para essa avaliação, especialmente aqueles que permitem avaliar a tonometria arterial periférica, um sinal fisiológico das alterações do sistema nervoso autonômico que ocorrem durante o sono. Além disso, esses dispositivos avaliam a frequência cardíaca, a saturação do oxigênio e a actigrafia e identifica os eventos respiratórios e assim é possível determinar o índice de apneia/hipopneia (IAH) que é o número total de episódios de apneias e hipopneias durante o sono dividido pelo número total de horas de sono e o índice de distúrbio respiratório.[67-68]

Dessa forma, eles se apresentam como um método útil já que apresenta um custo reduzido, também se torna mais confortável para o paciente pois reproduz melhora suas condições de sono e além disso, estudos demonstram que a utilização desses dispositivos apresentam a mesma eficiência no diagnóstico, sendo demonstrado que os parâmetros

respiratórios obtidos apresentam uma boa correlação e acurácia quando comparados com a polissonografia.[69]

Nesta linha, O Watch PAT 200 é um aparelho portátil, validado [70], que registra uma variedade de funções do corpo durante o sono. Apresenta duas sondas de dedo: a oximetria de pulso e a tonometria arterial periférica, além de fornecer informações com o sensor de posição e ronco (actigrafia), armazenadas neste dispositivo e lidas posteriormente em um programa de computador. [71-72] É usado, principalmente, para diagnosticar a AOS e determinar sua gravidade. Estudos demonstram que o ponto de corte do IAH em 10/h apresenta uma boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico quando comparado com a polissonografia. [69]. A figura 1 ilustra o aparelho portátil para avaliação da AOS.

Figura 1 -Aparelho portátil Watch PAT 200

Fonte: Disponível em:< https://www.itamar-medical.com>. Acesso em 10 jan. 2018.

Como já dito anteriormente, tanto a HAS e AOS , podem estar associadas a danos na estrutura e na função vascular , dessa forma a avaliação da função endotelial torna-se assim uma importante ferramenta para a verificação dessas alterações e analisar os mecanismos envolvidos.[73-75]

Atualmente, as técnicas disponíveis e mais empregadas em pesquisas clínicas capazes de avaliar a função vasodilatadora dependente do óxido nítrico são a dilatação mediada por fluxo (DMF), obtida através da captação de imagens do diâmetro da artéria braquial através do aparelho de ultrassonografia de alta resolução e mais recentemente a tonometria arterial

periférica. A DMF compara o diâmetro basal e pós-oclusão da artéria braquial em resposta à hiperemia reativa[76]. A hiperemia reativa provoca aumento do fluxo sangüíneo e "*shear stress*" (estresse de cisalhamento), estimulando a liberação de óxido nítrico e a dilatação é quantificada como um indicador da função vasomotora[77]. Este exame apresenta alta sensibilidade para identificar a presença de doença arterial coronariana quando se observa uma modificação percentual acima de 10% em homens e 15% nas mulheres[78].

Alterações anormais do relaxamento vascular dependente do endotélio ocorrem na presença de fatores de risco tradicionais como o fumo, a HAS e as dislipidemias e tem sido correlacionada com o escore de risco de *Framingham*[79]. Dessa forma, uma resposta vasomotora prejudicada pode servir como preditor de eventos cardiovasculares futuros, sendo considerado um marcador não tradicional precoce na doença aterosclerótica [80]

Outra medida importante é a avaliação da espessura médio-intimal (EMI) corresponde a células endoteliais, tecido conectivo, musculatura lisa e é o local de deposição lipídica na formação da placa de ateroma [81]. O espessamento da íntima-média tem sido associado com fatores de risco modificáveis, principalmente pressão arterial, colesterol total, tabagismo, diabetes e obesidade, e também com idade e gênero, conhecidos com fatores de risco não modificáveis. [82]

Na prática clínica, a medida da EMI ainda não é realizada como uma investigação de rotina, mas o valor preditivo do espessamento médio-intimal em relação às complicações cardiovasculares foi estabelecida em vários estudos prospectivos, sugerindo que a medida da EMI pode participar no futuro, na estratificação do risco cardiovascular em pacientes assintomáticos na prevenção primária [83] . Uma meta-análise com oito estudos realizada por Lorenz e colaboradores[84] mostrou que o risco relativo para acidente vascular encefálico e infarto agudo do miocárdio aumenta conforme aumentam os valores da espessura médio-intimal. Outro estudo de coorte desse mesmo autor mostrou que a medida da EMI em vários segmentos da carótida foi altamente preditora de desfechos como acidente vascular encefálico, infarto agudo do miocárdio e mortalidade geral. [85]. O estudo *Atherosclerosis Risk in Communities* (ARIC) realizou medidas da EMI nas carótidas comuns, bifurcação e na artéria carótida interna e após um período de acompanhamento de quatro a sete anos, foi demonstrado que um valor de 1 milímetro da EMI foi associado com um aumento na taxa de risco de evento coronariano, tanto para mulheres como para homens. [86]

O monitoramento da EMI nos ensaios clínicos baseia-se no pressuposto de que não só a medida transversal da EMI, mas também a progressão da mesma é um preditor de novos eventos vasculares [87]. Além disso, a avaliação da lesão aterosclerótica pode identificar

indivíduos sob alto risco que não foram identificados na avaliação dos fatores de risco tradicionais. O estudo realizado por Aguilar-Shea e colaboradores[88], envolvendo pacientes ambulatoriais com baixo e médio risco para doença cardiovascular mostrou que, após a realização da ultrassonografia de carótidas, 18,4% dos pacientes foram reclassificados como de alto risco, mostrando a importância dessa medida para identificar indivíduos assintomáticos com aterosclerose subclínica não detectada pelos fatores de risco atuais.

Outra técnica importante é a velocidade da onda de pulso (VOP) que tem demonstrado ser um preditor independente para morbidade e mortalidade cardiovascular na população em geral e em pacientes com hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e doença renal terminal [88- 93]

Isto leva à conclusão de que a medida da VOP é uma ferramenta útil na avaliação da rigidez arterial. [94] Além disso, acredita-se que a rigidez arterial elevada gera o aumento do fluxo pulsátil para a microcirculação o que ocasiona lesões em orgãos alvo. [95]

Neste sentido Triantafyllidi *et a*l [96] , demonstram associação entre VOP e escore do MEEM, sugerindo que o aumento da VOP pode ser indicativo de lesão microcirculatória no cérebro levando a déficits cognitivos como parte de uma lesão vascular generalizada ocorrendo nas fases precoces da hipertensão. Alguns autores tem demonstrado que a rigidez arterial esta associada a um risco maior de demência. [97-98]

Segundo Timothy *et al* [99], realizaram um estudo recente, em indivíduos idosos, chamado Estudo de Risco de Aterosclerose em Comunidades (ARIC) onde foram realizados testes cognitivos detalhaddos afim de veriircar a presença de comprometimento cognitivo leve e demencia, além disso utilizaram ressonancia magnetica cerebral e dentre outros exames tambm foi analisada a VOP carotida femoral, os resultados mostraram que a VOP carotida femoral foi associada a uma maior probabilidade de alterações da substância branca nesta amostra estudada.

Corroborando com esses resultados, estudo recente, Cui Shend *et.al* [100] realizaram uma pesquisa para verificar se rigidez arterial medida pela VOP carotídeo-femoral, estava associada ao aumento do risco de demência em indivíduos idosos. Ao final do estudo foi verificado que a VOP permaneceu significativamente associada ao risco de demência quando ajustada para educação, raça, apolipoproteína E()APOE ε4) , diabetes, índice de massa corporal, pressão arterial média e medicação anti-hipertensiva.

Outra ferramenta útil e comumente usada para avaliação da rigidez arterial capaz de derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos é a análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanação. As ondas de pulso radial resultantes são processadas com o uso de um software específico que permite derivar a pressão aórtica

central correspondente através de uma função de transferência previamente validada. As ondas de pressão aórtica são submetidas a análises diversas pelo software para identificar o tempo até o pico do primeiro e segundo componentes da onda de pulso durante a sístole. A diferença de pressão entre o primeiro componente e a pressão máxima durante a sístole (pressão de incremento [AP]) é identificada como a onda de pressão refletida no período da sístole. O índice de incremento (AIx) é então definido como a relação da pressão de incremento com a pressão de pulso central, sendo expressa em percentagem e reflete também a rigidez vascular.

Estudo recente [101] avaliaram a correlação da rigidez arterial e déficit cognitivo em 211 indivíduos. Destes 142 eram portadores de hipertensão arterial, e 69 normotensos, a avaliação cognitiva constou do MEEM , Montreal Cognitive Assesmente, foi utilizada a VOP, e a pressão arterial central e o AIX foram obtidos através da tonometria de aplanação, o grupo dos indivíduos hipertensos apresentaram maior declínio cognitivo quando comparados com o grupo dos normotensos e além disso foi demonstrado que o AIX, a EMI e a VOP foram associadas ao menor desempenho cognitivo.

Corroborando com esses achados, no Framingham Heart Study – Third Generation Cohort, [102] investigadores exploraram as associações transversais entre a VOP carótido-femoral , cognição e o envelhecimento cerebral em indivíduos , com média de idade de 46 anos, foi demosntrado que a rigidez aórtica foi associada à função cognitiva e a marcadores de lesão cerebral subclínica, resultados semelhantes foi encontrado por outros autores em que foi demosntrado que pressões de pulso centrais mais altas estavam associadas à pior cognição, especialmente a memmoria e função executiva [97,102]

Por outro lado , segundo o estudo de Poels *et al*. [103] não obtiveram esse resultado, nos seus achados a rigidez arterial não foi indenficada como um fator de risco independente para o risco de demência e déficit cognitivo. Como demosntrado a literatura é controversa, e a asociação entre o aumento da rigidez arterial e déficits cognitivos ainda não está esclarecida sendo assim se faz necessário estudos com metodologia mais completa que correlacionem de modo mais especifico a rigidez arterial e o possível impacto na função cognitiva, bem como o papel da AOS na cognição em idosos portadores de HAS.

A hipótese levantada por este estudo é que a presença da AOS em pacientes idosos hipertensos resulta em alterações vasculares, afetando dessa forma domínios cognitivos específicos.

2. **OBJETIVOS**

2.1 **Objetivo geral**

O objetivo principal deste estudo foi avaliar alterações vasculares estruturais e funcionais e modificações no desempenho cognitivo associadas com apnéia obstrutiva do sono em idosos hipertensos em tratamento no período de dois anos.

2.2 **Objetivos específicos**

a) Verificar possíveis associações entre o desempenho cognitivo, apneia obstrutiva do sono e disfunção endotelial;
b) Analisar associações entre o desempenho cognitivo, apneia obstrutiva do sono e rigidez arterial;
c) Determinar correlações entre o desempenho cognitivo, apneia obstrutiva do sono e a progressão da aterosclerose subclinica.

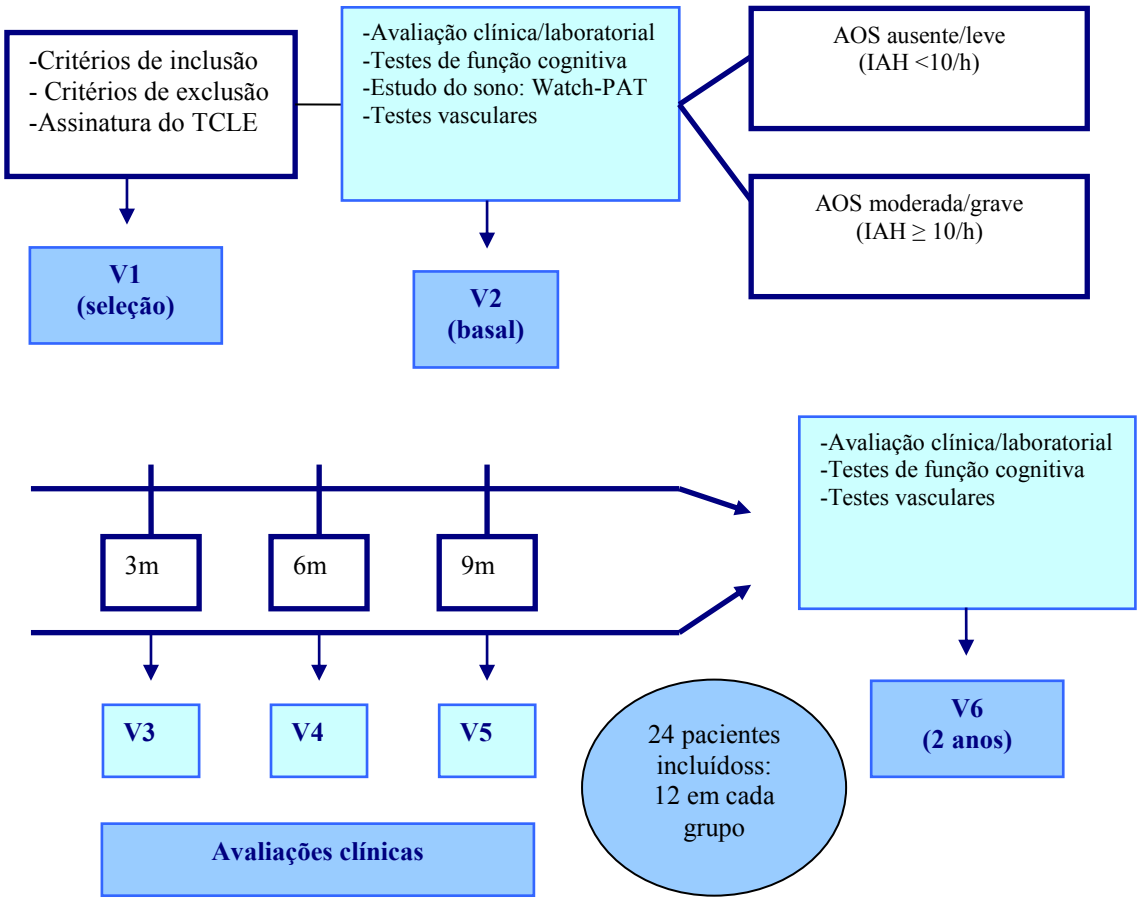
3 MÉTODOS

Estudo realizado com desenho prospectivo, observacional, e sem intervenção com indivíduos recrutados no ambulatório de Clínica Médica da Policínica Piquet Carneiro, sendo acompanhados e reavaliados após 2 anos.

A população do estudo foi caracterizada por indivíduos idosos com idade ≥ 60 anos e < 80 anos, portadores de HAS com pressão sistólica ≥ 140 mmHg ou pressão diastólica ≥ 90 mmHg ou aqueles em uso de medicação anti-hipertensiva. Foram excluídos do estudo indivíduos com resultado anormal no MEEM, de acordo com o ponto de corte por faixa de escolaridade (18/19 para analfabetos e 24/25 para aqueles com alguma escolaridade), doença de Parkinson ou síndrome demencial diagnosticada (segundo critérios do DSM-IV), disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, fibrilação atrial ou outra arritmia clinicamente relevante, histórico de ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC), PA diastólica maior do que 110 mmHg, diabetes mellitus, doença renal crônica com taxa de filtração glomerular estimada <30ml/min/1,73m^2, indivíduos com hipotireoidismo não tratado, indivíduos com déficit sensorial não corrigido e déficit motor que prejudiquem o desempenho nos testes neuropsicológicos e aqueles submetidos à mudança recente de esquema terapêutico (menos de quatro semanas) ou que estavam em uso de quatro ou mais medicamentos anti-hipertensivos.

Foram selecionados 30 voluntários, destes seis foram excluídos por apresentarem os seguintes critérios de exclusão: quatro faziam uso de quatro ou mais medicamentos e dois não completaram os exames necessários. Dois grupos experimentais foram estudados: 1) idosos hipertensos com AOS moderada a grave e 2) idosos hipertensos com AOS ausente ou leve. Este último grupo serviu como controle. Após um período de 2 anos de acompanhamento, os participantes foram reavaliados (Figura 1). Todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre esclarecido informando previamente à sua participação (APÊNDICE A). O estudo teve a aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto (ANEXO L).

Figura 2 - Fluxograma do desenho do estudo



Com o intuito de atingir os objetivos descritos anteriormente, foi desenvolvida uma pesquisa cuja metodologia e os principais resultados foram a base para dois artigos científicos. Ambos foram submetidos a periódicos indexados e estão transcritos a seguir.

3.1 Artigo 1 – Apneia obstrutiva do sono moderada à grave associada a um menor desempenho cognitivo e à disfunção endotelial em idosos hipertensos

Autores: Juliana Magalhães Duarte Matoso, Ana Rosa Cunha , Marcela Casanova, Michelle Trindade, Wille Oigman, Mario Fritsch Neves

Submissão para: Arquivos Brasileiros de Cardiologia.

Resumo

Fundamentos: O desempenho cognitivo no idoso hipertenso com apneia obstrutiva do sono (AOS) ainda não está bem determinado.

Objetivo: Avaliar domínios cognitivos, estrutura e função vascular em idosos hipertensos portadores de AOS.Métodos: Hipertensos (n=24), idade entre 60 e 80 anos, divididos em AOS ausente/leve (grupo 1) e AOS moderada/grave (grupo 2). O índice de apneia/hipopneia (IAH) foi obtido com dispositivo portátil WatchPAT-200. Avaliação neuropsicológica foi iniciada pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e completada com testes mais específicos. Questionário de qualidade de vida (SF-36) foi também aplicado. Realizadas medidas hemodinâmicas centrais, velocidade da onda de pulso (VOP), ultrassonografia de carótida e dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial. Resultados: Não houve diferença significativa na idade e pressão arterial entre os grupos. Na Escala de Inteligência Wechsler para Adultos (WAIS-III), o grupo 2 apresentou um menor desempenho no QI estimado (96±4 vs 90±5, p=0,006), compreensão (23,2±5,0 vs 15,7±4,8, p=0,001) e vocabulário (34,8±5,7 vs 29,5±6,7, p=0,048). Valores significativamente maiores no Trail Making Test (TMT)-B (99±25 vs 140±40 seg, p=0,006) foram observados no grupo 2. Não houve diferença significativa na VOP, pressões centrais e espessura mediointimal da carótida. A DMF braquial foi menor no grupo 2 (10,6±6,8 vs 5,0±4,1%, p=0,025), apresentando correlações significativas com MEEM (r=0,45, p=0,029), TMT-B (r=-0,41, p=0,047) e saúde mental (r=0,44, p=0,031). Conclusão: Esta amostra de idosos hipertensos com AOS moderada/grave apresentou menor desempenho cognitivo global, alterações em domínios cognitivos específicos, com pior qualidade de vida e comprometimento vascular evidenciado por disfunção endotelial.

Palavras-chave: Cognição; Idoso; Endotélio; Apneia obstrutiva do sono; Hipertensão

Introdução

Alguns estudos sugerem que a hipertensão arterial sistêmica (HAS) tem efeitos negativos sobre determinadas funções cognitivas.[1,2] As funções cognitivas específicas afetadas pela HAS ainda não foram completamente determinadas. Sugere-se que as funções cognitivas envolvidas são as relacionadas aos déficits de atenção, aprendizagem, memória, e de linguagem, sendo também um fator de risco para o desenvolvimento da demência. A maioria dos estudos longitudinais indica uma relação positiva entre a presença da HAS e piora do desempenho nas funções cognitivas.[3] De fato, a PA elevada iniciando na meia-idade pode determinar um aumento progressivo da rigidez arterial e, consequentemente, um processo aterosclerótico que pode estar envolvido no desenvolvimento da demência vascular e da doença de Alzheimer. Por outro lado, alguns estudos demonstraram associações negativas entre HAS e déficit cognitivo.[4,5] Uma limitação frequente de muitos estudos que correlacionam PA e desempenho cognitivo é a utilização isolada do escore global do Mini Exame do Estado Mental (MEEM), um teste de rastreio cognitivo sem precisão para definir os diversos domínios cognitivos potencialmente alterados.[6,7]

Associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) e déficit cognitivo foi recentemente documentada em um estudo de revisão demonstrando que os domínios cognitivos acometidos foram atenção, memória de longo prazo, atraso visual e verbal, visuoespacial, habilidades de construção e função executiva.[8] Estudos experimentais indicam que o estresse oxidativo e a inflamação são possíveis causas da associação entre dano no hipocampo, apneia do sono e cognição.[9,10] Ainda como proposta de mecanismo fisiopatológico para a incidência de comprometimento cognitivo em pacientes com AOS, a disfunção endotelial poderia levar a uma desregulação bioquímica e biomecânica que resultaria em perfusão cerebral e miocárdica alterada.[11]

Os efeitos da HAS e da AOS na função cognitiva ainda não estão totalmente esclarecidos, e os resultados dos estudos são controversos.[12,13] Os resultados conflitantes podem ser, pelo menos parcialmente, atribuídos à utilização de instrumentos de avaliação neuropsicológica pouco sensível como o MEEM. O presente estudo tem como objetivos avaliar o desempenho cognitivo através de uma avaliação específica mais completa, com uma abrangência maior em diversos domínios cognitivos, e analisar parâmetros hemodinâmicos da estrutura e função vascular em idosos hipertensos tratados, portadores de AOS.

Métodos

Indivíduos hipertensos portadores de AOS, com idade entre 60 e 80 anos, foram incluídos em um estudo observacional, transversal e comparativo. Estes pacientes foram recrutados no ambulatório da Clínica de Hipertensão Arterial e Doenças Metabólicas Associadas (CHAMA), da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ) e divididos em dois grupos, de acordo com a gravidade da AOS, baseado no índice de apneia/hipopneia (IAH): grupo 1 com AOS ausente/leve (IAH<10/h) e grupo 2 com AOS moderada/grave (IAH ≥ 10/h). O ponto de corte do IAH em 10/h foi usado por apresentar uma boa sensibilidade e especificidade no diagnóstico.[14] Foram excluídos os idosos que apresentaram os seguintes critérios: resultado anormal no MEEM, de acordo com o ponto de corte por faixa de escolaridade (18/19 para analfabetos e 24/25 ≥ 1 ano de escolaridade), portadores de doença de Parkinson ou síndrome demencial diagnosticada, uso de medicamentos psicotrópicos, portadores de disfunção sistólica do ventrículo esquerdo, fibrilação atrial ou outra arritmia clinicamente relevante, histórico de ataque isquêmico transitório (AIT) ou acidente vascular cerebral (AVC), portadores de diabetes mellitus, portadores de doença renal crônica com taxa de filtração glomerular estimada <30ml/min/1,73m^2, indivíduos com hipotireoidismo não tratado, que apresentavam déficit sensorial não corrigido e/ou déficit motor que prejudique o desempenho nos testes neuropsicológicos, pressão sistólica ≥180 mmHg e/ou diastólica ≥ 110 mmHg. A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto da UERJ (n. 517.618/2014) e todos os participantes leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, em conformidade com o descrito na resolução 466/2012.

Avaliação antropométrica

O peso corporal foi aferido em balança digital da marca Filizola® com capacidade máxima de 180 Kg, com o paciente em pé, posicionado no centro da plataforma da balança, vestindo roupas leves e descalços. Na mesma balança, foi verificada a estatura, a partir do antropômetro, com o paciente descalço, em posição ereta com os calcanhares juntos. O Índice de Massa Corporal (IMC) foi calculado, dividindo-se o peso corporal (em quilograma) pelo quadrado da altura (em metro).

Avaliação Laboratorial

As dosagens laboratoriais da glicemia de jejum, creatinina, triglicerídeos (TGL), colesterol total e HDL-c foram obtidas mediante coleta de amostras de sangue, após 8 horas

de jejum. Por meio de centrifugação, o soro foi separado e armazenado até a realização das análises no laboratório central. Considerando TGL<400 mg/dl em todos os pacientes, a fórmula de Friedwald foi utilizada para estimativa da fração LDL-c = colesterol total – HDL-c – (TGL/5).

Medida da pressão arterial

A PA casual foi obtida pelo aparelho eletrônico digital da marca OMRON HEM-705CP, devidamente testado e calibrado, colocados cerca de 2 cm acima da dobra cubital. A PA utilizada no estudo, corresponde à média de três medidas da PA sistólica e diastólica, com intervalos de um minuto, medida na posição sentada após cinco minutos de repouso.

WatchPAT

O WatchPAT-200 é um dispositivo portátil que registra uma variedade de funções do corpo durante o sono e apresenta duas sondas de dedo: a oximetria de pulso e a tonometria arterial periférica (PAT) que se refere a um sinal fisiológico de alterações do sistema nervoso autonômico (actigrafia) que ocorrem durante o sono, além de fornecer informações com o sensor de posição e de ronco. Assim, é capaz de diagnosticar AOS e determinar sua gravidade baseado no índice de apneia/hipopneia (IAH), composto pelo número total de episódios de apneia e hipopneia durante o sono divididos pelo número total de horas de sono.[15]

Inventário de depressão

O Inventário de Depressão de Beck ("Beck Depression Inventory") foi utilizado para rastreio de depressão, com uma escala de auto relato de 21 itens. Os itens da Escala de Depressão de Beck se referem a: tristeza, pessimismo, sentimento de fracasso, insatisfação, culpa, punição, auto aversão, autoacusações, ideias suicidas, choro, irritabilidade, retraimento social, indecisão, mudança na autoimagem, dificuldade de trabalhar, insônia, fatigabilidade, perda de apetite, perda de peso, preocupações somáticas e perda da libido. A versão utilizada no estudo foi validada para a população idosa brasileira, com o escore 18 a 19 sugerido para estimar uma possível depressão.[16]

Avaliação Neuropsicológica

A avaliação neuropsicológica foi iniciada pelo Mini Exame do Estado Mental (MEEM), um teste de rastreio cognitivo que avalia seis domínios cognitivos: orientação, memória, atenção, cálculo, linguagem e praxia. O teste é composto de 19 itens e a pontuação máxima é de 30 pontos.[17]

Além disso, a avaliação neuropsicológica foi composta pelos diversos subtestes que compõem a Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - 3ª Edição (WAIS-III). O subteste Raciocínio Matricial, composto de um livro de estímulos com quatro tipos de tarefas de raciocínio não verbal, que avalia o raciocínio abstrato e o processamento de informação.[18] O subteste Dígitos é composto de duas tarefas que são aplicadas independentemente: ordem direta e ordem inversa. Este teste avalia a atenção, memória de trabalho, memória auditiva imediata, habilidades sequenciais, atenção e concentração. O subteste Compreensão avalia questões que exigem soluções para problemas cotidianos, o julgamento e a compreensão de linguagem, capacidade de raciocínio e conceituação verbal, sendo excelente para identificar características da personalidade, impulsividade, agressividade e adaptação social. O subteste Vocabulário é composto de uma lista de palavras lida em voz alta pelo examinador, cujos significados devem ser definidos oralmente pelo examinando. Este subteste tem como objetivo avaliar a capacidade de conhecimento do significado das palavras, função de memória e conceito. No subteste Códigos o examinando copia símbolos simples que estão associados com números. Este subteste mede a velocidade de processamento de informação, capacidade de aprendizagem, percepção visual, coordenação visuo-motora, capacidade de rastreamento visual, flexibilidade cognitiva, atenção e motivação. Por fim, aplicado o subteste Procurar Símbolos que avalia velocidade de processamento, memória visual, imediata, coordenação visuo-motora, flexibilidade cognitiva, discriminação visual e concentração, compreensão auditiva, organização perceptual e capacidade de planejamento e aprendizagem.[19]

Adicionalmente, o "*Trail Making Test*" (TMT) parte A foi usado para avaliar a velocidade de processamento da informação e o TMT parte B para a função executiva. Ambas as partes são compostas por 25 círculos distribuídos em uma folha de papel. Na parte A, os círculos são numerados de 1 a 25, e o indivíduo deve traçar linhas para ligar os números em ordem crescente. Na parte B, os círculos incluem números (1-13) e letras (A - L). O teste termina quando o examinando acaba de ligar a sequência ou quando desistir.[20] A avaliação cognitiva também constou do Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey (RAVLT) que avalia a aprendizagem e armazenamento de novas informações.[21]

Para avaliação da qualidade de vida e o estado geral de saúde, foi utilizada a versão brasileira do "Study 36- Item Short Form Health Survey", traduzido e validado por Ciconelli.[22] São 36 itens, englobados em 8 escalas ou componentes: Capacidade Funcional (10 itens), Aspectos Físicos (4 itens), Dor (2 itens), Estado Geral de Saúde (5 itens), Vitalidade (4 itens), Aspectos Sociais (2 itens), Aspectos Emocionais (3 itens), Saúde Mental

(5 itens) e mais uma questão comparativa entre as condições de saúde atual e as de um ano atrás.

As avaliações neuropsicológicas foram realizadas sempre no período da manhã, por pesquisador único e treinado, com experiência na aplicação dos testes, entretanto as medidas aferidas foram na sua maioria objetivas, não cabendo ao pesquisador interpretações dos resultados, e sim análise comparativa para efeito do desempenho cognitivo entre os grupos estudados.

Parâmetros Hemodinâmicos Centrais

A análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanação foi realizada para derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor Medical, Sydney, Australia). Após medida da PA na artéria braquial, ondas de pulso da artéria radial do mesmo lado foram obtidas durante no mínimo dez segundos através de um tonômetro (SPC-301 – Millar Instruments, Houston, Texas), calibrado de acordo com a PA braquial. O índice de incremento ("*augmentation index*", AIx) foi definido como a relação do aumento de pressão (AP) com a PP central, sendo expresso em percentagem (AIx= (AP/PP) x 100).

Velocidade da Onda de Pulso (VOP)

Ondas de pulso foram obtidas transcutaneamente pelo aparelho COMPLIOR ANALYSIS (Alam Medical, Vincennes, France), por meio de transdutores colocados sobre a carótida direita e ao mesmo tempo sobre a artéria femoral direita. As distâncias entre o pulso carotídeo e o pulso femoral foram medidas diretamente com o auxílio de uma fita métrica e 80% desse valor foi considerado como a distância de referência para o exame. A relação entre a distância e o intervalo de tempo entre o pulso carotídeo e o pulso femoral determinou a velocidade da onda de pulso carótida-femoral (VOP-CF) que equivale à VOP central. A média de duas medidas foi considerada a VOP para análise e quando a diferença foi superior a 0,5 m/s, uma terceira medida foi realizada, e a mediana foi o valor final.

Ultrassonografia de Carótida

As artérias carótidas direita e esquerda foram examinadas com aparelho de ultrassonografia de alta resolução (General Eletrics, Vivid-3®) equipado com transdutor linear de 10 MHz e os pacientes foram examinados na posição supina com a cabeça em leve rotação contralateral. O mesmo ultrassonografista treinado realizou todos os exames. A região

localizada até 2 cm proximal do início do bulbo carotídeo foi utilizada para medida da espessura médio-intimal (EMI). As medidas foram feitas no final da diástole, identificada pelo registro eletrocardiográfico simultâneo. Os valores médios da EMI neste comprimento de 20 mm foram calculados. A mensuração da EMI foi realizada nas duas carótidas, com uma média de três medidas em até 20mm distais à bifurcação da carótida comum. Para determinar a presença de placas ateromatosas, foi considerado o ponto de corte EMI ≥ 1,5mm.

Dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial

Os pacientes compareceram em jejum mínimo de três horas e sem ter realizado exercício físico no dia do exame. As imagens foram obtidas por aparelho de ultrassonografia bidimensional com Doppler colorido e espectral e transdutor linear com frequência de 10 MHz (General Electris, Vivid-3®). Para o exame, o paciente deitou-se confortavelmente em decúbito dorsal com o braço direito ligeiramente abduzido. Depois de localizada a artéria braquial, o transdutor foi colocado na face ântero-medial do braço direito, paralelamente ao eixo do braço cerca de 5cm acima da prega antecubital, sobre a artéria. Para atestar a boa localização e a qualidade do pulso arterial obtido, o *Doppler* foi acionado. O diâmetro basal da artéria braquial (DBAB) e o diâmetro pós-oclusão da artéria braquial (DPOAB) foram medidos manualmente entre as interfaces íntima-luz ao final da diástole. A oclusão é mantida durante 5 minutos, através de manguito posicionado no antebraço, o qual imprimiu pressão 50 mmHg acima da PA sistólica. O DPOAB foi medido por três vezes entre 30 e 90 segundos após a liberação do fluxo, quando o manguito é desinflado. Os testes foram realizados pelo mesmo avaliador. A DMF é calculada como o percentual de aumento do DPOAB em relação aos seus valores basais.

Análise estatística

Os resultados são apresentados como média ± desvio-padrão. O teste de Shapiro-Wilk foi utilizado para confirmar a distribuição normal das variáveis contínuas. A comparação entre os grupos foi realizada por teste t de *Student* para as variáveis contínuas e pelo teste Qui-quadrado para as variáveis categóricas. O coeficiente de Pearson foi determinado na análise de correlação entre as variáveis contínuas. Para todas as análises adotou-se o intervalo de confiança de 95% e o valor de $p<0,05$ foi considerado para significância estatística. Os resultados foram obtidos com o auxílio do *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) versão 17.0®.

Resultados

Os grupos de idosos hipertensos em tratamento com AOS ausente/leve e moderada/grave foram homogêneos em relação à idade e escolaridade. O índice de massa corporal foi significativamente mais elevado no grupo com AOS moderada/grave. Não houve diferenças significativas na PA sistólica e diastólica, embora tenham sido observados maiores valores pressóricos no grupo com AOS moderada/grave comparado com o grupo AOS ausente/leve (Tabela 1). Não houve diferença significativa do uso de anti-hipertensivos entre os grupos, sendo as classes mais usadas: diuréticos tiazídicos (50 vs 58%), antagonistas de cálcio (25 vs 8%), inibidores da enzima conversora de angiotensina (8 vs 17%) e bloqueadores de receptor de angiotensina (17 vs 17%). Não foram observadas diferenças significativas nos exames laboratoriais entre os dois grupos, embora o grupo com AOS moderada/grave tenha apresentado maiores níveis de glicose, colesterol total, HDL colesterol, LDL colesterol e triglicerideos quando comparados com o grupo AOS ausente/leve(Tabela 1).

Em relação ao desempenho cognitivo nos subtestes do WAIS –III, o grupo com AOS moderada/grave apresentou um menor desempenho cognitivo em todos os subtestes quando comparado com o grupo AOS ausente/leve, tendo sido demonstrada diferenças estatísticas significativas no QI estimado, além dos subtestes Compreensão e Vocabulário (Tabela 2). Da mesma forma, valores significativamente maiores no TMT-B foram observados no grupo com AOS moderada/grave. Também foram notados menor desempenho no TMT-A e no RAVLT quando comparados com AOS ausente/leve, embora sem atingir significância estatística (Tabela 2).

O grupo com AOS moderada/grave obteve um pior desempenho em todos os itens do SF-36, sendo que nos itens relacionados a capacidade funcional, aspectos físicos, vitalidade e saúde mental, essa diferença foi estatisticamente significativa quando comparado com o grupo AOS ausente/leve (Tabela 3). O IAH apresentou correlações moderadas, inversas, mas significativas com capacidade funcional (r=-0,52, p=0,010), aspectos físicos (r=-0,43, p=0,035), vitalidade (r=-0,44, p=0,034) e saúde mental (r=-0,60, p=0,002) (Figura 1).

Em relação aos testes vasculares, o grupo com AOS moderada/grave apresentou maiores valores relacionados à VOP, EMI da carótida, pressão sistólica aórtica e pressão de pulso aórtica, embora estas diferenças não tenham sido significativas. A DMF braquial foi significativamente menor no grupo com AOS moderada/grave (Tabela 4), e apresentou correlações significativas com o MEEM (r=0,45, p=0,029), TMT-B (r=-0,41, p=0,047), vitalidade (r=0,41, p=0,046) e saúde mental (r=0,44, p=0,031) (Figura 2).

Discussão

Os achados do presente estudo mostraram que os idosos hipertensos com AOS moderada/grave apresentaram uma redução no desempenho cognitivo quando comparados aos idosos hipertensos com AOS ausente/leve. Isso foi evidenciado tanto na medida de avaliação da função cognitiva global como em diversos domínios cognitivos específicos, especialmente compreensão de linguagem e vocabulário, além de um comprometimento na função executiva. Em adição, o grupo de idosos hipertensos com AOS moderada/grave apresentou parâmetros indicativos de pior qualidade de vida e de saúde mental mais baixa. Por fim, este mesmo grupo demonstrou evidências de doença vascular mais avançada, principalmente pelo maior grau de disfunção endotelial quando comparado ao grupo de idosos hipertensos com AOS ausente/leve, sendo possível demonstrar correlações entre a função endotelial e alguns domínios cognitivos.

No presente estudo, o grupo com AOS moderada/grave apresentou valores de IMC significativamente maiores, o que já seria esperado considerando a obesidade como principal fator de risco para o desenvolvimento da AOS.[23] Em um estudo recente, 81 indivíduos obesos normotensos foram submetidos à monitorização ambulatorial da PA e a teste diagóstico de AOS também com aparelho domiciliar (Watch-PAT). Neste estudo, AOS moderada/grave foi associada com obesidade central, maior frequencia de hipertensão mascarada e maiores níveis de pressão diastólica no período noturno.[24] Um estudo caso-controle analisou 50 individuos hipertensos e 54 participantes normotensos, pareados por idade e sexo, e utlizou o Questionario de Berlim e a Escala de sonolência de Epworth para comparar o padrão de sono nos voluntários. Os hipertensos obtiveram um risco significativamente maior para o desenvolvimento da AOS do que os normotensos.[25]

Os resultados do presente estudo estão de acordo com outros autores que demonstraram associação entre hipertensão, redução do desempenho cognitivo e alterações na estrutura vascular.[6,26] Utilizando uma bateria de testes neuropsicológicos computadorizada, um estudo transversal analisou o desempenho cognitivo em 107 hipertensos não tratados e 116 normotensos com mais de 70 anos de idade, demonstrando um pior desempenho nos hipertensos mais idosos em todos os domínios, tais como atenção, velocidade de processamento, concentração, memória de trabalho, memória espacial, precisão, capacidade de armazenar e recuperação de novas informações.[27] Em outro estudo mais recente, 150 pacientes hipertensos obtiveram um menor desempenho cognitivo no MEMM e no *Montreal Cognitive Assessment*, comparado com 71 indivíduos normotensos, com pior desempenho na função cognitiva global e em domínios cognitivos especificos, notadamente na memória, na

velocidade de processamento e na função executiva. Independente do estágio de hipertensão, todos os participantes hipertensos apresentaram uma redução no desempenho cognitivo em alguns dominios cognitivos, tais como linguagem, velocidade de processamento, habilidades visoespaciais e memória.[28]

Diversos trabalhos com delineamento longitudinal também indicam uma associação entre HAS e o declínio do desempenho cognitivo. Mais de 500 indivíduos participaram do Maine-Syracuse Longitudinal Study of Hypertension e foram submetidos à avaliação cognitiva pelo WAIS e acompanhados por vinte anos.[29] Neste estudo, medidas mais elevadas de PA sistólica e diastólica foram significativamente associadas ao declínio cognitivo nos domínios de visualização e de habilidades fluidas tanto nos idosos como nos mais jovens. Da mesma forma, alguns autores sugerem uma associação positiva entre HAS e um risco aumentado para o desenvolvimento de demência.[30]

Em relação à AOS, Feng e colaboradores demonstraram que a AOS gera déficits comportamentais e neuropsicológicos incluindo sonolência diurna, perturbações da memória, perturbações do humor, menor desempenho em compreensão da linguagem e deficiências de expressão, os quais são compatíveis com a função do hipocampo prejudicada.[31] Além disso, foi verificado uma correlação significativa entre a gravidade da doença e déficits cognitivos nos indivíduos acometidos. Apesar dessas evidências, os efeitos da HAS e da AOS na função cognitiva ainda não estão totalmente esclarecidos.[12,13] Alguns pesquisadores já relataram comprometimento significativo em testes neuropsicológicos nos individuos hipertensos portadores de AOS, especialmente em alguns dominios cognitivos específicos como a atenção, memória e na função executiva.[32,33] A sonolência diurna pode ser uma possível causa para uma redução na função cognitiva dos pacientes portadores de AOS. Neste sentido, Cohen-Zion e colaboradores acompanharam, por três anos, 46 individuos idosos que apresentaram valores menores de saturação de oxigênio e constataram que a sonolência diurna excessiva foi associada a uma piora na função cognitiva global.[34] Alguns autores sugerem que a hipoxemia intermitente seria um dos mecanismos responsáveis para as alterações cognitivas, já que pode levar a uma degeneração cortical pré-frontal, o que consequentemente poderia favorecer o dano cognitivo em portadores de AOS. De fato, o CPAP, utilizado para tratamento da AOS, gera um efeito benéfico na função cognitiva desses indivíduos.[35]

De forma semelhante ao presente estudo, Blackwell e colaboradores demonstraram que idosos com AOS moderada/grave e hipoxemia grave apresentaram uma redução cognitiva relacionada à vigilância.[36] Nesta mesma linha, um recente estudo de revisão demonstra que a AOS apresenta uma fisiopatologia parecida com a Doença de Alzheimer, pois ela também

aumenta a produção da proteina beta amilóide, gera disfunção sináptica e promove a atrofia do hipocampo, que está associada ao delcinio cognitivo da memória.[37]

No presente estudo, idosos hipertensos portadores de AOS moderada/grave apresentaram evidências de disfunção endotelial. Este achado pode estar relacionado com a hipoxemia intermitente crônica que, além de gerar redução cognitiva em idosos, também ocasiona um maior número da produção da endotelina vasoconstritora, levando a um aumento persistente nos níveis de PA, e impactando negativamente a integridade estrutural das celulas endoteliais. Adicionalmente, trabalhos têm demonstrado que individuos portadores da AOS apresentam resposta reduzida de óxido nítrico à hipoxemia em comparação com individuos saudáveis.[38]

Algumas limitações importantes do estudo devem ser consideradas. O pequeno tamanho amostral está relacionado aos critérios de inclusão rigorosos, restringindo aos idosos livres de doenças não raras nesta faixa etária. Entretanto, esta estratégia foi importante, pois algumas condições concomitantes poderiam mascarar os resultados no desempenho cognitivo. O uso de medicamentos pelos participantes poderia também confundir o impacto da hipertensão arterial sobre o desempenho cognitivo. Todavia, o uso de anti-hipertensivos foi proporcionalmente equilibrado entre os grupos e, devido aos critérios de exclusão, nenhum idoso estava em uso de betabloqueadores ou de medicamentos psicotrópicos que poderiam gerar uma redução no desempenho cognitivo. Um item positivo no presente estudo se refere às características homogêneas da amostra em relação à idade, escolaridade e depressão, as quais poderiam se tornar variáveis de confusão. De fato, idade avançada, baixa escolaridade e estado depressivo se associam a um pior desempenho cognitivo. As características mais peculiares deste protocolo foram as avaliações cognitivas e vasculares mais abrangentes do que é comumente realizado. A maioria dos estudos avalia a cognição apenas através do MEEM, teste mais adequado para triagem, e não realiza os diversos testes mais específicos realizados no presente estudo. Por fim, outra particularidade deste estudo foi a detecção de AOS através do dispositivo portátil domiciliar. Embora a polissonografia seja considerada o padrão ouro no diagnóstico da AOS, o método exige que a avaliação seja realizada em uma clínica do sono equipada e com profissionais especializados, o que poderia trazer algumas limitações. A realização do exame no próprio domicilio do paciente, além de ser mais confortável, reproduz melhor as condições habituais do sono. Além disso, os parâmetros respiratórios obtidos apresentam uma boa correlação e acurácia quando comparados com a polissonografia.[14]

Conclusão

Apesar de não ser possível aferir uma relação causal devido ao delineamento transversal do presente estudo, foi demonstrada uma associação entre a gravidade da AOS e a uma pior qualidade de vida nesta amostra de idosos hipertensos, com um dano vascular evidenciado pela disfunção endotelial. Além disso, este grupo de idosos com AOS moderada/grave também apresentou um maior comprometimento cognitivo global, incluindo alterações em alguns domínios cognitivos específicos, tais como a função executiva, raciocínio matricial, compreensão e vocabulário. Estudos prospectivos com maior número de participantes são necessários para confirmar estes resultados.

Agradecimentos

OS AUTORES AGRADECEM À FUNDAÇÃO CARLOS CHAGAS FILHO DE AMPARO À PESQUISA DO ESTADO DO RIO DE JANEIRO (FAPERJ) E AO CONSELHO NACIONAL DE DESENVOLVIMENTO CIENTÍFICO E TECNOLÓGICO (CNPQ) PELO APOIO DE RECURSOS AO PROJETO DE PESQUISA.

Referências

1. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, et al. Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline. Neurobiol Aging. 2012;33(11):2633–40.
2. Gąsecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. Curr Hypertens Rep. 2013;15(6):547–58.
3. Daffner KR. Promoting successful cognitive aging: A comprehensive review. J Alzheimer's Dis. 2010;19(4):1101–22.
4. Scherr P a, Hebert LE, Smith L a, Evans D a. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. Am J Epidemiol. 1991;134(11):1303–15.
5. Izquierdo-Porrera AM, Waldstein SR. Cardiovascular Risk Factors and Cognitive Function in African Americans. Journals Gerontol. 2002;57B(4):P377-80.
6. Brady CB, Spiro A, Gaziano JM. Effects of age and hypertension status on cognition: The veterans affairs normative aging study. Neuropsychology. 2005;19(6):770–7.
7. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: A review of effects based on pooled data from clinical trials. J Hypertens. 2006;24(10):1907–14.
8. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: A meta-review. Respirology. 2013;18(1):61–70.
9. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: Protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. Sleep. 2004;27(2):194–201.
10. Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. Neuroscience. 2004;126(2):313–23.
11. Kim SJ, Lee JH, Lee DY, Jhoo JH, Woo JI. Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment. Am J Geriatr Psychiatry. 2011;19(4):374–81.
12. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ, et al. The Association between Obstructive Sleep Apnea and Neurocognitive Performance—The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). Sleep. 2011;34(3):303–14.
13. Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. Front Neurol. 2012;3:87.
14. Pinto JA, de Godoy LBM, Ribeiro RC, Mizoguchi EI, Hirsch LAM, Gomes LM. Accuracy of peripheral arterial tonometry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81(5):473–8.
15. Lee SH, Choi JH, Kim EJ, Kim YS, Choi J, Kim TH, et al. Validation study of portable device for the diagnosis of obstructive sleep apnea according to the new AASM scoring criteria: Watch-PAT 100. Acta Otolaryngol. 2010;130(7):838–43.
16. Oliver JM, Simmons ME. Depression as measured by the DSM-III and the Beck Depression Inventory in an unselected adult population. J Consult Clin Psychol. 1984;52(5):892–8.
17. 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.
18. Sherman JC, Leveroni C, Pollak LN. Neuropsychological Assessment. In: Massachusetts General Hospital Comprehensive Clinical Psychiatry. 2016. p. 82–96.
19. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A Compendium of Neuropsychological Tests: Adiministration, Norms, and Commentary. Neurology. 2006;41(11):4–6.

20. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol. 2004;19(2):203–14.
21. Malloy-Diniz LF, Lasmar VAP, Gazinelli LDSR, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: Applicability for the Brazilian elderly population. Rev Bras Psiquiatr. 2007;29(4):324–9.
22. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação da qualidade de vida SF-36. Rev Bras Reumatol. 1999;39(3):143–50.
23. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep apnoea and obesity. Aust Fam Physician. 2017;46(7):460–3.
24. Correa CMN, Gismondi RA, Cunha AR, Neves MF, Oigman W. Twenty-four hour blood pressure in obese patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. Arq Bras Cardiol. 2017;109(4):313–20.
25. Njamnshi AK, Mengnjo MK, Mbong EN, Kingue S, Fonsah JY, Njoh AA, et al. Hypertension in Cameroon associated with high likelihood of obstructive sleep apnea: A pilot study. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1).
26. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. Respir Res. 2001;2(6):315–9.
27. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford G a. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. Hypertension. 2000;36(6):1079–82.
28. Muela HCS, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memï¿½ria CM, Machado MF, et al. Hypertension severity is associated with impaired cognitive performance. J Am Heart Assoc. 2017;6(1):e004579.
29. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: Does age make a difference? Hypertension. 2004;44(5):631–6.
30. Wysocki M, Luo X, Schmeidler J, Dahlman K, Lesser GT, Grossman H, et al. Hypertension is associated with cognitive decline in elderly people at high risk for dementia. Am J Geriatr Psychiatry. 2012;20(2):179–87.
31. Feng J, Wu Q, Zhang D, Chen BY. Hippocampal impairments are associated with intermittent hypoxia of obstructive sleep apnea. Chin Med J (Engl). 2012;125(4):696–701.
32. Aloia M, Arnedt J, Davis J, Riggs R, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. J Int Neuropsychol Soc. 2004;10(5):772–85.
33. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. Int Rev Psychiatry. 2005;17(4):277–82.
34. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. J Am Geriatr Soc. 2001;49(12):1622–7.
35. Chong MS, Ayalon L, Marler M, Loredo JS, Corey-Bloom J, Palmer BW, et al. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in patients with mild to moderate Alzheimer's disease with sleep disordered breathing. J Am Geriatr Soc. 2006;54(5):777–81.
36. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, et al. Associations between sleep architecture and sleep-disordered breathing and cognition in older community-dwelling men: The osteoporotic fractures in men sleep study. J Am Geriatr Soc. 2011;59(12):2217–25.
37. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. J Neurosci Res. 2015;93(12):1778–94.

38. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation. 2000;102(21):2607–10.

Tabela 1 - Características clínicas, bioquímicas e estudo do sono nos grupos com apneia obstrutiva do sono (AOS) ausente/leve e com AOS moderada/grave

Variáveis	**AOS ausente/leve (n=12)**	**AOS moderada/grave (n=12)**	***Valor de p***
Idade, anos	71 ± 4	72 ± 5	0,500
Sexo feminino, n (%)	9 (75)	10 (83)	0,615
Escolaridade, anos	6,8 ± 1,9	7,2 ± 2,2	0,630
IMC, kg/m^2	26,0 ± 3,1	29,4 ± 3,8	0,027
PA sistólica, mmHg	141 ± 21	147 ± 15	0,403
PA diastólica, mmHg	77 ± 10	78 ± 10	0,861
Glicose, mg/dl	82 ± 18	89 ± 8	0,217
Creatinina, mg/dl	0,82 ± 0,27	0,78 ± 0,23	0,741
Colesterol total, mg/dl	191 ± 67	193 ± 37	0,947
HDL-colesterol, mg/dl	47 ± 14	52 ± 17	0,447
LDL-colesterol, mg/dl	122 ± 57	112 ± 30	0,600
Triglicerídeos, mg/dl	114 ± 18	131 ± 35	0,156
Resultados do Watch-PAT			
IAH, eventos/hora	3,0 ± 2,4	22,5 ± 10,8	<0,001
IDR, eventos/hora	7,8 ± 5,1	25,2 ± 11,8	<0,001
IDO	1,5 ± 1,1	15,2 ± 7,3	<0,001
$SatO_2$, %	96,3 ± 2,0	93,3 ± 1,2	<0,001
DSat 4-9 %	6,4 ± 8,0	65,0 ± 37,7	<0,001

Dados expressos em média ± desvio-padrão. IMC, índice de massa corporal; PA, pressão arterial; HDL, lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade, IAH, índice de apneia-hipopneia; IDR, índice de distúrbio respiratório; IDO, índice de dessaturação de oxigênio; Dsat, dessaturação.

Tabela 2 - Escala de Beck e desempenho cognitivo no Mini Exame do Estado Mental (MEEM) e nos testes específicos nos grupos com apneia obstrutiva do sono (AOS) ausente/leve e com AOS moderada/grave

	AOS ausente/leve (n=12)	**AOS moderada/grave (n=12)**	***Valor de p***
Escala de Beck	4,0 ± 1,0	5,5 ± 1,0	0,091
MEEM	28,2 ± 1,4	26,5 ± 2,0	0,033
Escala de Inteligência Wechsler para Adultos - 3ª Edição (WAIS – III)			
QI estimado WAIS - III	96 ± 4	90 ± 5	0,006
Raciocínio Matricial	6,4 ± 2,0	5,4 ± 1,9	0,238
Dígitos	11,6 ± 1,6	10,7 ± 2,8	0,384
Compreensão	23,2 ± 5,0	15,7 ± 4,8	0,001
Vocabulário	34,8 ± 5,7	29,5 ± 6,7	0,048
Códigos	32,7 ± 7,5	25,0 ± 11,3	0,063
Procurar Símbolos	15,8 ± 6,0	12,1 ± 5,3	0,119
Trail Making Test			
TMT – A, segundos	48 ± 17	55 ± 15	0,347
TMT – B, segundos	99 ± 25	140 ± 40	0,006
Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey			
RAVLT	46 ± 6	42 ± 3	0,093

Dados expressos em média ± desvio-padrão. Os testes específicos estão expressos em percentis, ou em segundos quando indicado. RAVLT, *Rey auditory verbal learning test*

Tabela 3 - Resultados do questionário de qualidade de vida e estado geral de saúde (SF-36) nos grupos com apneia obstrutiva do sono (AOS) ausente/leve e com AOS moderada/grave

	AOS ausente/leve (n=12)	**AOS moderada/grave (n=12)**	***Valor de p***
Capacidade Funcional	84 ± 6	73 ± 9	0,002
Aspectos Físicos	84 ± 11	64 ± 16	0,002
Dor	76 ± 16	68 ± 12	0,226
Estado Geral de Saúde	79 ± 11	71 ± 10	0,097
Vitalidade	79 ± 10	64 ± 15	0,012
Aspectos Sociais	81 ± 7	77 ± 12	0,332
Aspectos Emocionais	82 ± 17	74 ± 13	0,204
Saúde Mental	96 ± 2	93 ± 1	0,001

Dados expressos em média ± desvio-padrão.

Tabela 4 - Testes de avaliação da estrutura e função vasculares nos grupos com apneia obstrutiva do sono (AOS) ausente/leve e com AOS moderada/grave

Testes Vasculares	**AOS ausente/leve (n=12)**	**AOS moderada/grave (n=12)**	***Valor de p***
DMF, %	10,6 ± 6,8	5,0 ± 4,1	0,025
VOP-cf, m/s	12,7 ± 4,2	14,9 ± 4,0	0,213
VOP-cr, m/s	9,8 ± 2,0	10,4 ± 2,8	0,605
EMI carotídea, mm	0,92 ± 0,10	0,96 ± 0,13	0,357
EMI-max carotídea, mm	1,07 ± 0,13	1,10 ± 0,12	0,647
Relação média-luz carotídea	0,15 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,651
PS aórtica, mmHg	133 ± 18	146 ± 19	0,095
PP aórtica, mmHg	56 ± 11	66 ± 14	0,057
AP, mmHg	25 ± 5	27 ± 7	0,510
AIx, %	45 ± 8	41 ± 7	0,205
AIx@HR75, %	39 ± 6	37 ± 7	0,437
Duração de ejeção, seg	34 ± 2	39 ± 3	0,001
SEVR	149 ± 20	121 ± 17	0,002

Dados expressos em média ± desvio-padrão. DMF, dilatação mediada por fluxo; VOP, velocidade de onda de pulso; cf, carótido-femoral; cr, carótido-radial; l; EMI, espessura médio-intimal ; PS, pressão sistólica; PP, pressão de pulso; AP, *augmentation pressure* - aumento de pressão aórtica; AIx, *augmentation index* – índice de incremento; AIx@HR75, índice de incremento corrigido para a frequência cardíaca de 75 bpm.

Figura 1 - Correlações significativas do índice apneia-hipopneia com capacidade funcional (A), aspectos físicos (B), vitalidade (C) e saúde mental (D) na população do estudo.

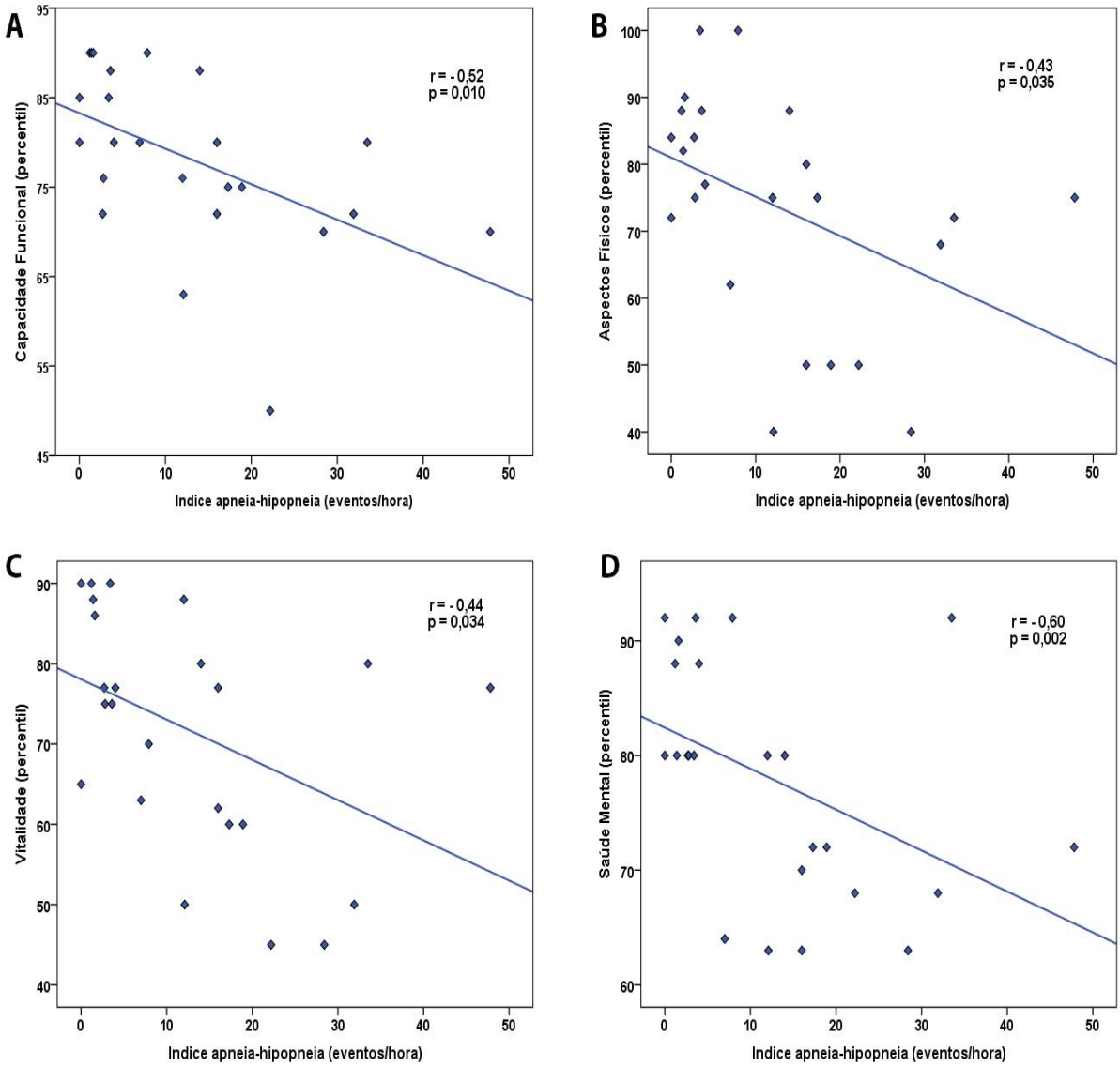
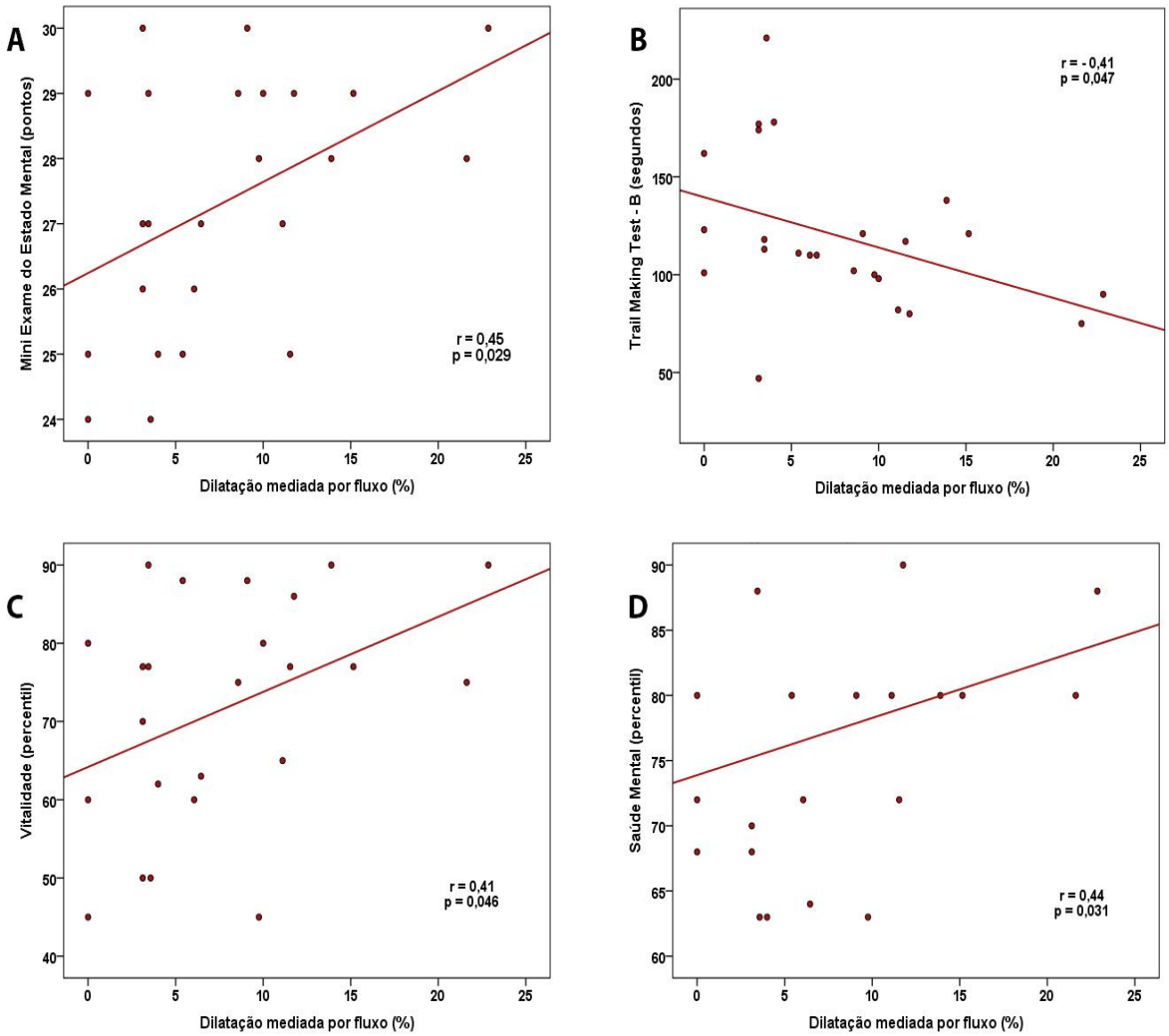


Figura 2 - Correlações significativas da dilatação mediada por fluxo da artéria braquial com Mini Exame do Estado Mental (A), Trail Making Test parte B (B), vitalidade (C) e saúde mental (D) na população do estudo.



3.2 **Artigo 2 – Vascular changes and the decline of cognitive functions in hypertensive elderly subjects with moderate to severe obstructive sleep apnea**

Autores: Juliana M.D. Matoso, Ana R. Cunha, Michelle Trindade, Victor F Motta, Wille Oigman, Mario F. Neves

Submissão para: Journal of Hypertension

Abstract

Background: The effects of hypertension and obstructive sleep apnea (OSA) on cognitive function are still controversial. The purpose of this study was to assess the influence of OSA and vascular changes in the cognitive performance in hypertensive elderly individuals.
Methods: Hypertensive patients with OSA, aged 60-80 years, were submitted to clinical, vascular and several cognitive tests before and after 2-year follow-up. Based on apnea/hypopnea index (AHI), participants were divided into absent/mild or moderate/severe OSA.
Results: The moderate/severe OSA group presented lower cognitive performance in Wechsler Adult Intelligence Scaled (WAIS)-III tests with a significant reduction after two years in comprehension, vocabulary and coding subtests. In the same group, there was an increase in Trail Making Test (TMT)-A (54.7±15.7 to 58.0±16.9 sec, $p<0.001$) and TMT-B (140±40 to 144±39 sec, $p=0.002$). Only this group presented a raise in peripheral (147±15 to 151±19 mmHg, $p=0.113$) and central systolic pressure (146±19 to 150±17 mmHg, $p=0.038$), a higher reduction in flow-mediated dilation (FMD) (5.0±4.1 to 2.6±5.3%, $p=0.067$), an increase in pulse wave velocity (PWV) (14.9±4.0 to 15.6±4.1 m/s, $p=0.050$) and maximum carotid intima-media thickness (IMT) (1.10±0.12 to 1.50±0.13 mm, $p=0.005$). There were significant correlations of AHI with aortic systolic pressure, FMD and comprehension subtest. After multiple linear regression, PWV, FMD and carotid IMT could be considered independent predictors of some cognitive performance parameters.
Conclusion: This study demonstrated that more severe OSA determined poor cognitive performance in some specific domains and a direct relationship with increased arterial stiffness, endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis in hypertensive elderly subjects.

Keywords: Sleep apnea; Aging; Cognition; Aortic pressure; Arterial stiffness; Carotid Atherosclerosis

Introduction

The life expectancy has been increasing all over the world and population ageing is a worldwide phenomenon. In the elderly individuals, chronic and multiple diseases, including hypertension, cardiovascular disease, chronic kidney disease, cancer, dementia and visual impairment are commonly observed, contributing to deterioration in quality of life.[1] Hypertension is considered one of the main risk factors for cardiovascular disease, increasing the risk of heart failure, left ventricular hypertrophy, stroke and chronic kidney disease, and is responsible for an increase in cardiovascular morbidity.[2]

Obstructive Sleep Apnea (OSA) consists of frequent episodes of upper airway collapse during sleep. It is caused by the blockage of the upper airways, occluding nasal and buccal airflow, with maintenance of the ventilatory effort by the inspiratory musculature, including the thoracoabdominal movements. Obstructive sleep apnea syndrome is characterized by the presence of diurnal symptoms produced by five or more obstructive apnea and hypopnea events per hour of sleep, diagnosed by polysomnography. Symptoms such as daytime sleepiness, tiredness, indisposition, lack of attention, reduced memory and depression are common complaints.[3, 4]

Several studies suggest that both hypertension and OSA have negative effects on certain cognitive functions.[5-9] Hypertension may be related to attention, learning, memory, and language deficits, and it is also a risk factor for the development of dementia. Longitudinal studies indicate a positive relationship between hypertension and poor performance in cognitive functions.[10, 11] On the other hand, some studies have demonstrated negative associations between hypertension and cognitive deficit.[12-14] Regarding to sleep studies, a meta-review mentioned that most of the clinical trials showed association between OSA and cognitive deficit.[6] The cognitive domains affected were attention, long-term memory, visual and verbal delay, visuospatial, construction skills and executive function, and there was also an association between the severity of apnea and performance in the tests. Considering these controversial studies, the effects of hypertension and OSA on cognitive function are still not fully understood.[15-19] Some of the conflicting results may be attributed to the use of less sensitive neuropsychological assessment instruments such as Mini-Mental State Examination (MMSE).

The purpose of the present study was to assess the influence of obstructive apnea sleep on changes in cognitive performance through a more complete evaluation in several cognitive

domains, correlating to vascular structure and function in treated hypertensive elderly individuals.

Methods

Hypertensive patients with OSA, aged between 60 and 80 years, were included in an observational, longitudinal and comparative study. Clinical, cognitive and vascular evaluations of these individuals were carried out in the beginning and after a follow-up of two years. Hypertension was defined as systolic blood pressure (BP) ≥ 140 mmHg and/or diastolic BP ≥ 90 mmHg or by the use of antihypertensive medication for at least three months. Volunteers were recruited in our outpatient Hypertension Clinic and divided into two groups, according to the severity of OSA, based on apnea/hypopnea index (AHI): group 1 (absent/mild OSA, AHI<10 events/h) and group 2 (moderate/severe OSA, AHI≥10 events/h).

The AHI cut-off at 10 events/h was used for its good sensitivity and specificity for diagnosis using WatchPAT.[20] We excluded elderly people who presented the following criteria: abnormal results in the MMSE, according to the cut-off point by educational level (18/19 for illiterates and 24/25 for ≥ 1 year of schooling), patients with Parkinson's disease or diagnosed dementia syndrome, use of psychotropic drugs or betablockers, left ventricular systolic dysfunction, atrial fibrillation or other clinically relevant arrhythmia, history of transient ischemic attack or stroke, diabetes mellitus, chronic kidney disease with an estimated glomerular filtration rate <30ml/min/1.73m^2, individuals with untreated hypothyroidism, presenting uncorrected sensory and/or motor deficit that impaired performance on neuropsychological tests, BP ≥180/110 mmHg. The local Research Ethics Committee approved the project (n. 517.618/2014) and all participants read and signed the free and informed consent form.

Sleep study - WatchPAT

WatchPAT-200 is a portable device that records a variety of body functions during sleep and features two finger probes: pulse oximetry and peripheral arterial tonometry (PAT) that refers to a physiological signal of changes in the nervous system (actigraphy) that occur during sleep, in addition to providing information about position sensor and snoring. Thus, it is able to diagnose OSA and determine its severity based on AHI, which is the estimated number of apnea and hypopnea events divided by the valid sleep time, and provided in

events/hour.[21] Respiratory Disturbance Index (RDI) represents the estimated number of respiratory events, including those without criteria for apnea/hypopnea, and Oxygen Desaturation Index (ODI) is the number of oxygen desaturation events (4% minimum desaturation). These two parameters are also divided by the valid sleep time and provided in events/hour.

Blood pressure and anthropometry assessment

Office BP was obtained by the electronic device (OMRON HEM-705CP), duly tested and calibrated, placed about 2 cm above the cubital fold. BP considered for this study corresponds to the mean of three readings of systolic BP and diastolic BP, one-minute intervals, measured in the seated position after five minutes of rest. The assessment of nutritional status was obtained by measuring anthropometric variables. Height was measured on a clinic stadiometer and the body weight was assessed using a calibrated scale with participants using light clothes and no shoes. The body mass index (BMI) was calculated as body weight (kg) divided by square height (m^2).

Biochemical Assay

Laboratory dosages of fasting glycemia, creatinine, triglycerides, total cholesterol and high density lipoprotein-cholesterol (HDL-c) were obtained by collecting blood samples after 12 hours of fasting. By centrifugation, the serum was separated and stored until the analyzes were performed in the central laboratory of our University Hospital. We estimated low density lipoprotein-cholesterol (LDL-c) fraction by Friedewald equation: LDL-c = total cholesterol - HDL-c - (triglycerides/5).

Depression Inventory

Beck Depression Inventory was used for depression screening, with a self-report scale of 21 items, each with four alternatives, implying increasing degrees of depression severity with scores ranging from 0 to 3. Items in Beck Depression Scale refer to: sadness pessimism, feeling of failure, dissatisfaction, guilt, punishment, self aversion, self-accusations, suicidal ideation, crying, irritability, social withdrawal, indecision, change in self image, difficulty working, insomnia, fatigue, loss of appetite, somatic concerns and loss of libido. The version

used in the study was validated for the Brazilian elderly population, with a score of 18 to 19 suggested to estimate a possible depression.[22]

Neuropsychological Evaluation

The MMSE, a cognitive screening test that evaluates six cognitive domains, initiated neuropsychological evaluation: orientation, memory, attention, calculation, language and praxia. The test consists of 19 items and the maximum score is 30 points.[23] In addition, the neuropsychological evaluation was completed by various subtests that compose the Wechsler Intelligence Scale for Adults - 3rd Edition (WAIS-III). The subtest Matrix Reasoning, composed of a book of stimuli with four types of tasks of non-verbal reasoning, which evaluates abstract reasoning and information processing. The Digits subtest consists of two tasks that are applied independently: direct order and reverse order. This test evaluates attention, working memory, immediate auditory memory, sequential skills, attention and concentration. The subtest Comprehension evaluates questions that require solutions to everyday problems, judgment and comprehension of language, reasoning ability and verbal conceptualization, being excellent to identify personality characteristics, impulsiveness, aggressiveness and social adaptation. The Vocabulary subtest consists of a list of words read aloud by the examiner, whose meanings must be defined orally by the examiner. This subtest aims to evaluate the ability to know the meaning of words, function of memory and concept. In Codes subtest, the examining copies simple symbols that are associated with numbers. This subtest measures the speed of information processing, learning ability, visual perception, visual-motor coordination, visual tracking capability, cognitive flexibility, attention and motivation. Finally, Search Symbols subtest assesses processing speed, visual memory, immediate visual-motor coordination, cognitive flexibility, visual discrimination and concentration, auditory comprehension, perceptual organization, and planning and learning ability.

In addition, the "Trail Making Test" (TMT) part A was used to evaluate the information processing speed and TMT part B for the executive function. Both parts are composed of 25 circles distributed on a sheet of paper. In part A, the circles are numbered from 1 to 25, and the individual must draw lines to connect the numbers in ascending order. In part B, the circles include numbers (1-13) and letters (A-L). The test ends when the individual has just linked the sequence or when he/her has given up.[24] Finally, the cognitive

assessment was also included in the Rey Auditory-Verbal Learning Test (RAVLT), which evaluates the learning and storage of new information.[25]

For the evaluation of quality of life and general health, we used the validated Brazilian version of the "Study 36- Item Short Form Health Survey".[26] The questionnaire considers the individuals' perception about their own health and contemplates the most representative aspects of health. This questionnaire is self-applied and easy to understand. There are 36 items, encompassed in 8 scales or components: Functional Capacity (10 items), Physical Aspects (4 items), Pain (2 items), General Health Status (5 items), Vitality (4 items), Social Aspects (3 items), Emotional Aspects (3 items), Mental Health (5 items), plus a comparative question between current health conditions and from a year ago.

The neuropsychological assessments were always performed in the morning, by a single and trained researcher, with experience in the application of these tests. The measurements were mostly objective, and the researcher did not interpret the results, but rather, compared the analysis for the performance effect among the studied groups. Each meeting lasted about one hour. The researcher was "blind" in relation to OSA diagnosis.

Central Hemodynamic Parameters

Applanation tonometry was performed with the SphygmoCor system (Atcor Medical, Sydney, Australia) with the patient in the sitting position, resting the arm on a rigid surface, with a sensor in the radial artery. The device analyzes pulse waves using a generalized transfer function validated in a catheterization laboratory to estimate a central aortic pressure wave. Augmentation pressure (AP) was defined as the difference between the late and the early peak in BP. The central augmentation index (AIx) was derived from the central pressure waveform by calculating the difference between the main outgoing wave and the reflected wave of the central arterial waveform, expressed as a percentage of the central pulse pressure. Thus, Aix was defined as the ratio between AP and pulse pressure, according to the formula: AIx = (AP/pulse pressure) × 100.

Pulse Wave Velocity (PWV)

Patients rested for 10 minutes in supine position in a quiet room with a stable temperature to measure carotid-femoral PWV using a Complior device (Alam Medical, Vincennes, France). Speaking or sleeping was not allowed during the measurements, and no

meal, caffeine, or smoking were permitted within 3 hours before the procedure. Pulse wave forms were obtained transcutaneously from the right common carotid artery and femoral artery. Aortic PWV was calculated by dividing the distance traveled (DT) by the time traveled. The time traveled was obtained by measuring the time difference between the arrival of the pulse wave at the femoral and carotid arteries. The DT was estimated as 80% of the direct tape measure distance between carotid and femoral artery. Carotid-femoral PWV was calculated as DT in meters divided by transit time in seconds (PWV = DT/transit time). The mean of two measurements was calculated, and when the difference between them was more than 0.5 m/s, a third measurement was obtained and the median value was considered the final result.

Carotid Ultrasound

Both right and left carotid arteries were analyzed, using a B-mode ultrasound system (Vivid-3, General Eletrics Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The patient was supine with slight hyperextension and rotation of the neck in the direction opposite the probe. A linear array transducer with a multiple-frequency (7 to 12 MHz) attached to a high-resolution ultrasound system was used to acquire images by a single sonographer blind to clinical data of subjects. Simultaneous ECG was recorded to assure the timing of end-diastolic images. Manual measurement of intima-media thickness (IMT) was performed in the common carotid artery, at both sides, in a region free of plaque located approximately 20 mm from bulb. At least three values were obtained in different sites of this segment and the mean value of six measurements (three from each side) was used for analysis.

Brachial Artery Flow-Mediated Dilation

Flow-mediated dilation (FMD) was assessed as a measure of endothelial function. Endothelial-dependent vasodilation was measured using a 10 MHz high-resolution ultrasound (Vivid-3, General Eletrics Healthcare, Milwaukee, WI, USA). The participant was placed in supine position, and after 10 minutes of resting, the brachial artery was imaged above the antecubital fossa using a linear array transducer. Three measurements were taken for three cardiac cycles at the end of diastole (R wave on the electrocardiogram), and the mean was calculated. Ischemia was induced by inflating the cuff 50 mmHg above the patient's systolic BP for 5 minutes. The maximal vessel diameter was recorded between 30 and 90 seconds

after cuff release, and FMD was calculated as the percentage change of brachial artery diameter from baseline.

Statistical analysis

Data were presented as mean ± standard deviation. Shapiro-Wilk test was used to confirm the normal distribution of continuous variables. The comparison between the groups was performed by Student's t-test for the continuous variables and by Chi-square test for the categorical variables. Pearson coefficient was used for correlation analysis among the continuous variables. Multiple linear regression was carried out in stepwise mode using cognition functions as dependent variables in a model including PWV, FMD and maximum carotid IMT, adjusted for age. For all analyzes, the 95% confidence interval was used and the p value <0.05 was considered for statistical significance. The results were obtained using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 17.0.

Results

The study groups were homogeneous in relation to age (71±4 vs 72±5, p=0.500), gender (female 75% vs 83%, p=0.615) and time of education (6.8±1.9 vs 7.2±2.2 years, p=0.630). As expected, BMI was significantly higher (26.0±3.1 vs 29.4±3.8 kg/m^2, p=0.027), oxygen saturation was significantly lower (96.3±2.0 vs 93.3±1.2%, p<0.001) and all sleep respiratory indexes were significantly higher in the moderate/severe OSA group (Figure 1). There was no significant difference in serum glucose, creatinine and lipid profile between the groups (data not shown).

Regarding Brazilian Version of Beck`s Depression Inventory, there was no significant difference between the groups (4.0±1.0 vs 5.5±1.0, p=0.091). The first cognitive test demonstrated a lower performance in MMSE in the group with moderate/severe OSA but without scores reduction in both groups after two years of follow-up. Regarding WAIS-III, the moderate/severe OSA group presented lower cognitive performance in all subtests when compared to the absent/mild OSA group, with a significant reduction after two years in the estimated IQ, in the subtests Comprehension, Vocabulary and Coding (Table 1). Likewise, significantly higher values in TMT-A and TMT-B were observed in the elderly with moderate/severe OSA with statistically significant worsening after the follow-up period only in this group. In the RAVLT assessment, the two groups showed significant worsening after

two years of follow-up (Table 1). The moderate/severe OSA group presented lower values in all items related to quality of life and general health status when compared to the absent/mild OSA group. However, only mental health showed worsening in the follow-up period, which was observed in both groups (Table 1).

Although without reaching statistical significance, only the hypertensive elderly with moderate/severe OSA presented an increase in peripheral systolic and diastolic BP after two years of follow-up. Central hemodynamic parameters, including aortic systolic pressure, aortic pulse pressure, AP and Aix, were significantly increased in the same group after this follow-up period (Table 2). Concerning pharmacological treatment, there was no significant difference between the groups, and the most used antihypertensive classes were thiazide diuretics (50 vs 58%), angiotensin converting enzyme inhibitors (8 vs 17%) and angiotensin receptor blockers (17 vs 17%).

The elderly patients with moderate/severe OSA presented a lower brachial FMD in baseline with higher reduction in the follow-up period. Similarly, central and peripheral PWV, mean and maximum carotid IMT were significantly increased only in this group (Table 2). There were significant correlations of AHI with aortic systolic pressure, brachial FMD, MMSE and comprehension subtest (Figure 2). The table 3 shows significant correlations of carotid-femoral PWV, brachial FMD and maximum carotid IMT with the cognition tests. After analyzing by multiple linear regression, these vascular parameters could be considered independent predictors of some cognitive performance parameters (Table 4).

Discussion

The results of the present study showed that hypertensive elderly patients with moderate or severe OSA presented a greater reduction in cognitive performance demonstrated for the first time in several specific domains evaluated after two years of follow-up when compared with elderly subjects with absent/mild OSA. There was a decline in the MMSE, which is commonly used as a screening method, and in several tests for specific domains evaluation. These findings indicate that more severe OSA may be related to a further reduction in cognitive performance.

The combined effects of hypertension and OSA on cognitive function are still not fully understood. Some researchers have already reported significant impairment in neuropsychological tests in hypertensive individuals with OSA, especially in some specific cognitive domains such as attention, memory, and in executive function.[27, 28] Daytime

somnolence may be a possible cause for a reduction in the cognitive function of patients with OSA. In this sense, Cohen-Zion *et al.* followed for three years elderly subjects who presented lower values of oxygen saturation and found that excessive daytime sleepiness was associated with worsening global cognitive function.[29] Some authors suggest that intermittent hypoxemia would be one of the mechanisms responsible for the cognitive alterations, since it can lead to a cortical prefrontal degeneration, which could consequently favor the cognitive damage in OSA patients. In fact, CPAP used to treat OSA had a beneficial effect on the cognitive function of these individuals.[30]

In agreement with our results, Martin *et al.* conducted a longitudinal study with healthy elderly individuals. In that study, cognitive evaluation was composed of MMSE, TMT-A, TMT-B, Stroop Color-Word test, WAIS-III subtest, Benton Visual Retention Test and Free and Obtained Selective Recall Test. After eight years of follow-up, abnormal respiratory events were associated with a significant cognitive reduction related to the attention domain even after controlling for other comorbidities. The authors also observed that cognitive worsening was associated with cases of greater severity of OSA.[31] Other authors, using neuroimaging equipment, demonstrated cerebral, structural and functional alterations in individuals with OSA.[28, 32] More recently, Johnson *et al.* conducted a longitudinal study to investigate the association between indicators of sleep-disordered breathing and cognitive function in the elderly subjects included in the Multi-Ethnic Study of Arteriosclerosis. Methods of the study included home polysomnography, digits and coding tests. OSAS was associated with the lowest attention and processing speed of the information.[33] Most authors explain that oxidative stress and inflammation are possible causes of the association between hippocampus damage, sleep apnea and cognition.[34-36] A proposed pathophysiological mechanism accepted by several authors for the incidence of cognitive impairment in OSA patients is the occurrence of hypoxia and reperfusion, which increases lipid peroxidation. Another possible explanation is that endothelial dysfunction associated with OSA leads to biochemical and biomechanical dysregulation resulting in altered cerebral and myocardial perfusion.[37]

Similarly to the present study, Blackwell *et al.* demonstrated that elderly patients with moderate/severe OSA and severe hypoxemia had a cognitive decline related to surveillance.[38] In this sense, a recent review study showed that OSA presents a pathophysiology similar to Alzheimer's as it also increases the production of beta amyloid protein, synaptic dysfunction and promotes hippocampal atrophy, which is associated with decline of memory.[39] Indeed, it has already been reported that OSA generates behavioral

and neuropsychological deficits including daytime sleepiness, memory disturbances, mood disorders, poor language comprehension performance, and speech deficits, which are consistent with impaired hippocampal function.[40] In addition, there was a significant correlation between disease severity and cognitive deficits in the individuals affected.

Several longitudinal studies also indicate an association between hypertension and decline in cognitive performance. More than 500 individuals participated in the Maine-Syracuse Longitudinal Study of Hypertension and underwent cognitive assessment by WAIS and followed up for 20 years.[41] In that study, higher measures of systolic and diastolic BP were significantly associated with cognitive decline in the domains of visualization and fluid skills in both the elderly and the younger. Similarly, some authors suggest a positive association between hypertension and an increased risk for the development of dementia.[42]

Our findings are in agreement with other authors who demonstrated an association between hypertension, reduction of cognitive performance and changes in vascular structure.[8, 43] Using a battery of computerized neuropsychological tests, a cross-sectional study analyzed cognitive performance in untreated hypertensive patients and normotensive individuals over 70 years of age, showing poor performance in older hypertensives in all domains, such as attention, processing speed, concentration, working memory, spatial memory, accuracy, storage capacity and retrieval of new information.[19] In a more recent study, hypertensive patients had a lower cognitive performance in MMSE and in the Montreal Cognitive Assessment compared to normotensive individuals with worse performance in global cognitive function and in specific cognitive domains, notably in memory, processing speed and in the executive function. Regardless of the stage of hypertension, all hypertensive participants had a reduction in cognitive performance in some domains, such as language, processing speed, visuospatial skills and memory.[44]

A recent longitudinal study conducted by Yuan *et al.* investigated for eight years the association between BP and cognitive impairment in 12,281 elderly people, all of whom participated in the Chinese Longitudinal Healthy Living Survival Survey. The participants presented a mean age of 81 years and were considered cognitively normal. In that study, MMSE was used to evaluate global cognitive function and it was observed that the increase in BP was independently associated with cognitive impairment in this population.[45]

Our results demonstrated several structural and functional vascular changes in the elderly hypertensive subjects with moderate/severe OSA. In this group, there was a slight increase in BP levels after 2-year follow-up, which was more evident in central measurements. This finding might be related to an increase in pulse wave reflection and

arterial stiffness, which was characterized by higher values of AP and PWV, respectively. Additionally, the presence of moderate or severe OSA was clearly associated with a greater decline in endothelial function, and an increase in arterial stiffness and subclinical atherosclerosis. This accelerated vascular aging may be related to chronic intermittent hypoxemia which, in addition to generating cognitive reduction in the elderly, also leads to an increase in the production of endothelin, resulting in a persistent raise in BP levels, and negatively impacting the structural integrity of the endothelial cells. In addition, studies have shown that individuals with OSA present a reduced response of nitric oxide to hypoxemia compared to healthy individuals.[46]

The present study also pointed out a direct relationship between some vascular changes and cognition functions. Moderate or severe OSA was associated with endothelial dysfunction, which was more related to the information processing speed evaluated by TMT-A. On the other hand, arterial stiffness was associated with personality characteristics and social adaptation (comprehension subtest), and with cognitive flexibility, attention and motivation (coding subtest). Finally, subclinical atherosclerosis (increased carotid IMT), indicating a more advanced vascular aging, was able to predict more cognitive deficits, including poor performance in abstract reasoning (by matrix reasoning subtest), processing speed, planning and learning ability (by symbol search subtest), executive function (by TMT-B), and storage of new information (by RAVLT). Obviously, there are many interactions between cognitive and vascular dysfunctions, and these relationships must be confirmed in larger clinical trials. Besides, cerebral images using magnetic resonance should be obtained at the same time of cognitive tests and vascular studies in order to strength these hypotheses.

In the present study, the moderate/severe OSA group had lower quality of life indices when compared to the absent/mild OSA group, although there were no significant changes in the 2-year period in both groups. In fact, there was only a significant decline in Mental Health in this follow-up phase. To reinforce our results, an intervention study demonstrated a significant improvement in quality of life in individuals with moderate and severe OSA after treatment with continuous positive airway pressure.[47]

Some important study limitations should be considered. The small sample size is related to the extensive cognitive assessment, including several specific tests, and strict inclusion criteria, restricting to the elderly people free of common diseases in this age group. Indeed, this strategy was important because some concomitant conditions could mask the results in cognitive performance. The use of medications by participants could also confuse the impact of hypertension on cognitive performance. However, the use of antihypertensive

drugs was proportionately balanced between the groups and, due to the exclusion criteria, no elderly were using betablockers or psychotropic medications that could lead to a reduction in cognitive performance. A positive item in the present study refers to the homogeneous characteristics of the sample in relation to age, schooling and depression, which could become confounding variables. In fact, advanced age, low schooling, and depressive status are associated with poorer cognitive performance. The most peculiar characteristics of this protocol were the more comprehensive cognitive and vascular evaluations than is commonly done. Most studies evaluate cognition only through MMSE, which is more appropriate for screening, and do not perform the several more specific tests carried out in the present study. Another particular feature of this study was the detection of OSA through the home portable device. Although polysomnography is considered the gold standard for OSA diagnosis, the method requires an equipped sleep clinic with specialized professionals, which could bring some restrictions. Conducting the examination in the patient's home, besides being more comfortable, reproduces better the usual sleep conditions. In addition, the respiratory parameters obtained showed a good correlation and accuracy when compared with polysomnography.[20] Lastly, despite the participants' age, there was no loss of follow-up in this study.

In conclusion, this longitudinal study demonstrated that more severe OSA determined poor cognitive performance and vascular dysfunction in elderly hypertensive patients. Our results established that moderate to severe OSA was associated with a reduction in overall cognitive performance and in some specific domains such as memory, processing speed and executive function, with a poorer quality of life and a direct relationship with increased arterial stiffness, endothelial dysfunction and subclinical atherosclerosis. Prospective studies with a greater number of participants are needed to confirm these results.

Acknowlegments

THE AUTHORS THANK THE CARLOS CHAGAS FILHO FOUNDATION FOR RESEARCH SUPPORT AT THE STATE OF RIO DE JANEIRO (FAPERJ) AND THE NATIONAL COUNCIL FOR SCIENTIFIC AND TECHNOLOGICAL DEVELOPMENT (CNPQ) FOR THE FUNDING TO THIS PROJECT.

References

1. Ferrer A, Formiga F, Sanz H, Almeda J, Padros G. Multimorbidity as specific disease combinations, an important predictor factor for mortality in octogenarians: the Octabaix study. Clinical interventions in aging 2017;12:223-31.
2. Bjorklund K, Lind L, Zethelius B, Andren B, Lithell H. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation 2003;107:1297-302.
3. Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. N Engl J Med 2002;347:498-504.
4. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest 2000;118:372-9.
5. Gasecki D, Kwarciany M, Nyka W, Narkiewicz K. Hypertension, brain damage and cognitive decline. Curr Hypertens Rep 2013;15:547-58.
6. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. Respirology 2013;18:61-70.
7. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, et al. Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline. Neurobiol Aging 2012;33:2633-40.
8. Brady CB, Spiro A, 3rd, Gaziano JM. Effects of age and hypertension status on cognition: the Veterans Affairs Normative Aging Study. Neuropsychology 2005;19:770-7.
9. Elias PK, Elias MF, Robbins MA, Budge MM. Blood pressure-related cognitive decline: does age make a difference? Hypertension 2004;44:631-6.
10. Chen KH, Henderson VW, Stolwyk RJ, Dennerstein L, Szoeke C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. Age and ageing 2015;44:439-45.
11. Daffner KR. Promoting successful cognitive aging: a comprehensive review. J Alzheimers Dis 2010;19:1101-22.
12. Izquierdo-Porrera AM, Waldstein SR. Cardiovascular risk factors and cognitive function in African Americans. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci 2002;57:P377-80.
13. Scherr PA, Hebert LE, Smith LA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive function in the elderly. Am J Epidemiol 1991;134:1303-15.
14. Farmer ME, White LR, Abbott RD, Kittner SJ, Kaplan E, Wolz MM, et al. Blood pressure and cognitive performance. The Framingham Study. Am J Epidemiol 1987;126:1103-14.
15. Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. Front Neurol 2012;3:87.
16. Quan SF, Chan CS, Dement WC, Gevins A, Goodwin JL, Gottlieb DJ, et al. The association between obstructive sleep apnea and neurocognitive performance--the Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). Sleep 2011;34:303-14B.
17. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. Sleep Med 2006;7:498-507.
18. Papademetriou V. Hypertension and cognitive function. Blood pressure regulation and cognitive function: a review of the literature. Geriatrics 2005;60:20-2, 4.
19. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. Hypertension 2000;36:1079-82.

20. Pinto JA, Godoy LB, Ribeiro RC, Mizoguchi EI, Hirsch LA, Gomes LM. Accuracy of peripheral arterial tonometry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. Braz J Otorhinolaryngol 2015;81:473-8.
21. Choi JH, Kim EJ, Kim YS, Choi J, Kim TH, Kwon SY, et al. Validation study of portable device for the diagnosis of obstructive sleep apnea according to the new AASM scoring criteria: Watch-PAT 100. Acta Otolaryngol 2010;130:838-43.
22. Oliver JM, Simmons ME. Depression as measured by the DSM-III and the Beck Depression Inventory in an unselected adult population. J Consult Clin Psychol 1984;52:892-8.
23. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 1975;12:189-98.
24. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. Arch Clin Neuropsychol 2004;19:203-14.
25. Malloy-Diniz LF, Lasmar VA, Gazinelli Lde S, Fuentes D, Salgado JV. The Rey Auditory-Verbal Learning Test: applicability for the Brazilian elderly population. Braz J Psychiatr 2007;29:324-9.
26. Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Brazilian-Portuguese version of the SF-36. A reliable and valid quality of life outcome measure. Rev Bras Reumatol 1999;39:143-50.
27. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. Int Rev Psychiatry 2005;17:277-82.
28. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. J Int Neuropsychol Soc 2004;10:772-85.
29. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. J Am Geriatr Soc 2001;49:1622-7.
30. Chong MS, Ayalon L, Marler M, Loredo JS, Corey-Bloom J, Palmer BW, et al. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in patients with mild to moderate Alzheimer's disease with sleep disordered breathing. J Am Geriatr Soc 2006;54:777-81.
31. Martin MS, Sforza E, Roche F, Barthelemy JC, Thomas-Anterion C, group Ps. Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly: an 8-year follow-up study. the proof-synapse cohort. Sleep 2015;38:179-87.
32. Weng HH, Tsai YH, Chen CF, Lin YC, Yang CT, Tsai YH, et al. Mapping gray matter reductions in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis. Sleep 2014;37:167-75.
33. Johnson DA, Lane J, Wang R, Reid M, Djonlagic I, Fitzpatrick AL, et al. Greater Cognitive Deficits with Sleep-disordered Breathing among Individuals with Genetic Susceptibility to Alzheimer Disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Ann Am Thorac Soc 2017;14:1697-705.
34. Xu W, Chi L, Row BW, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. Neuroscience 2004;126:313-23.
35. Row BW, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:1548-53.

36. Veasey SC, Davis CW, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. Sleep 2004;27:194-201.
37. Kim SJ, Lee JH, Lee DY, Jhoo JH, Woo JI. Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment. Am J Geriatr Psychiatry 2011;19:374-81.
38. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, et al. Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. Sleep 2011;34:1347-56.
39. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. J Neurosci Res 2015;93:1778-94.
40. Feng J, Wu Q, Zhang D, Chen BY. Hippocampal impairments are associated with intermittent hypoxia of obstructive sleep apnea. Chin Med J (Engl) 2012;125:696-701.
41. Elias MF, Dore GA, Davey A, Robbins MA, Elias PK. From blood pressure to physical disability: the role of cognition. Hypertension 2010;55:1360-5.
42. Wysocki M, Luo X, Schmeidler J, Dahlman K, Lesser GT, Grossman H, et al. Hypertension is associated with cognitive decline in elderly people at high risk for dementia. Am J Geriatr Psychiatry 2012;20:179-87.
43. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. Respir Res 2001;2:315-9.
44. Muela HC, Costa-Hong VA, Yassuda MS, Moraes NC, Memoria CM, Machado MF, et al. Hypertension Severity Is Associated With Impaired Cognitive Performance. J Am Heart Assoc 2017;6: e004579.
45. Yuan JQ, Lv YB, Chen HS, Gao X, Yin ZX, Wang WT, et al. Association Between Late-Life Blood Pressure and the Incidence of Cognitive Impairment: A Community-Based Prospective Cohort Study. J Am Med Dir Assoc 2018; pii: S1525-8610(18)30301-3.
46. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2000;102:2607-10.
47. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M, Craig SE, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. Sleep 2008;31:1551-8.

Table 1. Cognitive performance, quality of life and general health status in baseline and after 2-year follow-up in the study groups.

	Group AHI < 10			**Group AHI ≥ 10**		
	Baseline	**Post 2 years**	***P-value***	**Baseline**	**Post 2 years**	***P-value***
MMSE	28.2 ± 1.5	28.4 ± 1.4	0.082	26.5 ± 2.1	26.6 ± 1.9	0.586
WAIS-III						
Estimated IQ	96 ± 4	94 ± 4	0.065	90 ± 5	88 ± 5	0.010
Matrix Reasoning	6.4 ± 2.0	6.2 ± 1.8	0.504	5.4 ± 1.9	5.1 ± 2.0	0.054
Digit Span	11.6 ± 1.6	11.2 ± 1.4	0.166	10.7 ± 2.8	10.3 ± 2.9	0.137
Comprehension	23.2 ± 5.0	23.5 ± 4.8	0.504	15.7 ± 4.8	14.8 ± 4.5	0.014
Vocabulary	34.8 ± 5.7	34.5 ± 5.8	0.536	29.5 ± 6.7	28.1 ± 6.6	0.016
Coding	32.7 ± 7.5	32.0 ± 7.4	0.151	25.0 ± 11.3	23.5 ± 11.3	0.003
Symbol Search	15.8 ± 6.0	16.5 ± 6.2	0.314	12.1 ± 5.3	11.9 ± 5.2	0.339
Trail Making Test						
TMT – A, sec	48.3 ± 17.3	48.0 ± 17.1	0.742	54.7 ± 15.7	58.0 ± 16.9	<0.001
TMT – B, sec	99 ± 25	97 ± 27	0.817	140 ± 40	144 ± 39	0.002
RAVLT	46 ± 6	44 ± 6	0.026	42 ± 3	39 ± 3	0.008
Quality of Life						
Functional Capacity	84 ± 6	82 ± 5	0.397	73 ± 9	70 ± 7	0.273
Physical aspects	84 ± 11	81 ± 10	0.183	64 ± 16	65 ± 15	0.117
Pain	76 ± 16	78 ± 13	0.225	68 ± 12	69 ± 10	0.479
General Health	79 ± 11	80 ± 9	0.216	71 ± 10	70 ± 8	0.716
Vitality	79 ± 10	77 ± 10	0.530	64 ± 15	63 ± 14	0.229
Social aspects	81 ± 7	80 ± 5	0.687	77 ± 12	76 ± 9	0.668
Emotional aspects	82 ± 17	80 ± 7	0.607	74 ± 13	73 ± 12	0.643
Mental Health	96 ± 2	80 ± 7	0.047	93 ± 1	71 ± 8	0.044

Data expressed as mean ± SD. MMSE, Mini- Mental State Examination; WAIS-III, Wechsler Adult Intelligence Scaled- 3rd Edition; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Rey auditory verbal learning test.

Table 2. Peripheral and central pressures, vascular structure and function in baseline and after 2-year follow-up in the study groups.

	Group AHI < 10 ev/h			**Group AHI ≥ 10 ev/h**		
	Baseline	**Post 2 years**	***P-value***	**Baseline**	**Post 2 years**	***P-value***
Brachial SBP, mmHg	141 ± 21	138 ± 19	0.067	147 ± 15	151 ± 19	0.113
Brachial DBP, mmHg	77 ± 10	76 ± 11	0.467	78 ± 10	80 ± 10	0.182
Central SBP, mmHg	133 ± 18	131 ± 15	0.512	146 ± 19	150 ± 17	0.038
Central PP, mmHg	56 ± 11	55 ± 7	1.000	66 ± 14	69 ± 12	0.046
AP, mmHg	25 ± 6	25 ± 5	0.324	26 ± 7	28 ± 7	<0.001
AIx, %	45 ± 8	47 ± 8	0.117	41 ± 7	43 ± 7	<0.001
AIx@HR75, %	39 ± 6	40 ± 6	0.142	37 ± 6	39 ± 7	0.021
Ejection duration, sec	34 ± 2	33 ± 2	0.189	39 ± 3	38 ± 3	0.189
SEVR	149 ± 20	148 ± 19	0.844	121 ± 17	123 ± 16	0.176
Brachial FMD, %	10.6 ± 6.8	8.8 ± 6.4	0.386	5.0 ± 4.1	2.6 ± 5.3	0.067
Cf- PWV, m/s	12.7 ± 4.2	9.8 ± 3.0	0.270	14.9 ± 4.0	15.6 ± 4.1	0.050
Cr- PWV, m/s	9.8 ± 2.0	10.2 ± 2.0	0.390	10.4 ± 2.8	10.7 ± 3.0	0.037
Carotíd IMT, mm	0.92 ± 0.10	0.93 ± 0.07	0.276	0.96 ± 0.13	1.00 ± 0.14	0.006
Max carotíd IMT, mm	1.07 ± 0.13	1.09 ± 0.12	0.137	1.10 ± 0.12	1.50 ± 0.13	0.005

Data expressed as mean ± standard deviation. SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure; PP, pulse pressure; AP, augmentation pressure; AIx, augmentation index; AIx@HR75, augmentation index adjusted for heart rate of 75 bpm; SEVR, Subendocardial Viability Ratio; FMD, flow-mediated vasodilation; cf-PWV, carotid-femoral pulse wave velocity; Cr-PWV, carotid-radial pulse-wave velocity, IMT; intima-media thickness .

Table 3. Significant correlations of carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), brachial flow-mediated dilation (FMD) and maximum carotid intima-media thickness (IMT) with cognition tests.

Cognition test	PWV		FMD		IMT	
	Pearson coefficient	P value	Pearson coefficient	P value	Pearson coefficient	P value
MMSE	-	NS	0.60	0.002	-	NS
Matrix Reasoning	-0.47	0.021	0.43	0.038	-0.60	0.002
Digit Span	-	NS	-	NS	-	NS
Comprehension	-0.44	0.033	-	NS	-	NS
Vocabulary	-	NS	-	NS	-	NS
Coding	-0.45	0.027	-	NS	-	NS
Symbol Search	-	NS	-	NS	-0.43	0.039
TMT – A	-	NS	-0.54	0.007	0.41	0.048
TMT – B	0.50	0.014	-	NS	0.55	0.005
RALVT	-0.49	0.015	0.40	0.050	-0.52	0.010

MMSE, Mini-Mental State Examination; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Rey auditory verbal learning test. NS, non-significant.

Table 4. Multiple linear regression in stepwise mode for cognition tests. Model included carotid-femoral pulse wave velocity (PWV), brachial flow-mediated dilation (FMD) and maximum carotid intima-media thickness (IMT), adjusted for age.

Dependent variable	Independent predictor	Unstandardized coefficient B	95% CI	Standardized coefficient Beta	P value	R square
MMSE	FMD	0.18	0.07 0.28	0.60	0.002	0.36
Matrix Reasoning	IMT	-8.83	-14.12 -3.53	-0.59	0.002	0.35
Comprehension	PWV	-0.66	-1.26 -0.06	-0.44	0.033	0.19
Coding	PWV	-1.10	-2.01 -0.14	-0.45	0.027	0.20
Symbol Search	IMT	-19.6	-38.0 -1.1	-0.43	0.039	0.18
TMT – A	FMD	-1.41	-2.39 -0.42	-0.54	0.007	0.29
TMT – B	IMT	169.0	55.8 282.2	0.55	0.005	0.30
RALVT	IMT	-21.4	-37.1 -5.7	-0.52	0.010	0.27

Only the significant results are shown. MMSE, Mini-Mental State Examination; TMT, Trail Making Test; RAVLT, Rey auditory-verbal learning test.

Figure legends

Figure 1. Sleep study parameters in the groups with absent/mild obstructive sleep apnea (OSA) and moderate/severe OSA.

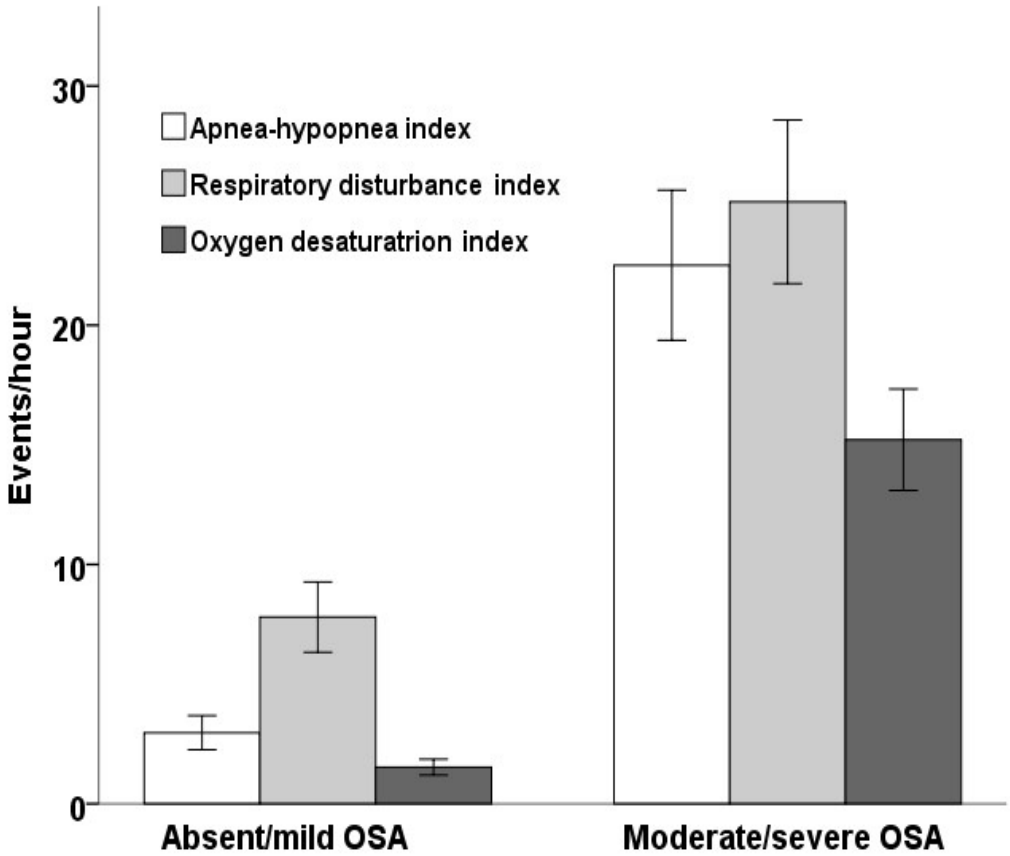
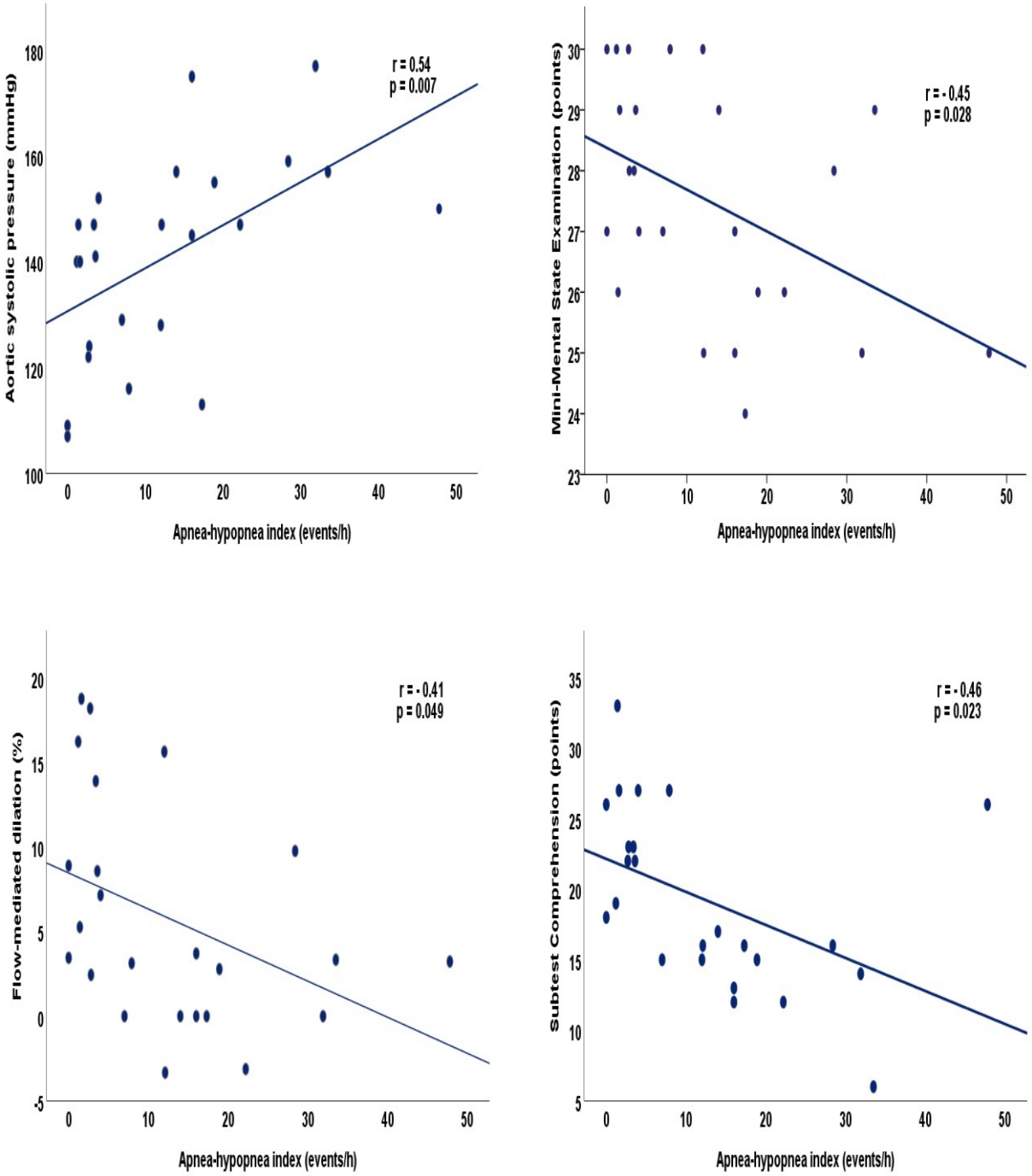


Figure 2. Significant correlations of apnea-hypopnea index with aortic systolic pressure, brachial flow-mediated dilation, Mini-Mental State Examination and comprehension subtest in this study sample of hypertensive elderly subjects.



4 DISCUSSÃO

No presente estudo, o grupo com AOS moderada/grave apresentou valores de IMC significativamente maiores, o que já seria esperado considerando a obesidade como principal fator de risco para o desenvolvimento da AOS. [104] Um estudo caso-controle analisou 50 indivíduos hipertensos e 54 participantes normotensos, pareados por idade e sexo, e utilizou o Questionário de Berlim e a Escala de sonolência de Epworth para comparar o padrão de sono nos voluntários. Os hipertensos apresentaram um risco significativamente maior para o desenvolvimento da AOS do que os normotensos. [105] Em um estudo recente, 80 indivíduos obesos normotensos foram submetidos à monitorização ambulatorial da pressão arterial e a teste diagnóstico de AOS também com aparelho domiciliar (Watch-PAT). Neste estudo, AOS moderada/grave foi associada com obesidade central, maior freqüência de hipertensão mascarada e maiores níveis de pressão diastólica no período noturno.[106]

Os achados do presente estudo mostraram que os idosos hipertensos com AOS moderada/grave apresentaram uma redução no desempenho cognitivo quando comparados aos idosos hipertensos com AOS ausente/leve. Neste grupo foi demonstrado um comprometimento na função cognitiva em diversos domínios específicos avaliados, evidenciado pela redução significativa após dois anos de acompanhamento, neste protocolo da pesquisa. Foi observado um declínio no subteste, Compreensão, subteste, Códigos, subteste Vocabulário e no QI estimado do WAIS-III, além do TMT-A e TMT-B. Além disso, foi observado uma redução no desempenho cognitivo no Teste do RAVLT, tanto no grupo com AOS ausente/leve como no grupo AOS moderada/grave, demonstrado através da analise dos seus valores basais e após o final do seguimento do presente estudo. Sendo assim, nossos achados indicam que a gravidade da AOS pode estar relacionada a uma redução do desempenho cognitivo.

Os efeitos combinados da hipertensão e AOS na função cognitiva ainda não são totalmente compreendidos. Alguns pesquisadores já relataram comprometimento significativo em testes neuropsicológicos em hipertensos com AOS, especialmente em alguns domínios cognitivos específicos, como atenção, memória e função executiva.[107-108] A sonolência diurna pode ser uma possível causa para uma redução na função cognitiva de pacientes com AOS. Nesse sentido, Cohen-Zion *et a*l.[109] acompanharam por três anos, 46 indivíduos idosos que apresentaram valores menores de saturação de oxigênio e constataram que a sonolência diurna excessiva foi associada a uma piora na função cognitiva global. Alguns autores sugerem que a

hipoxemia intermitente seria um dos mecanismos responsáveis para as alterações cognitivas, já que pode levar a uma degeneração cortical pré-frontal, o que conseqüentemente poderia favorecer o dano cognitivo em portadores de AOS. De fato, o CPAP, utilizado para tratamento da AOS, gera um efeito benéfico na cognição desses indivíduos. [110]

De acordo com nossos resultados, Martin *et al.* realizaram um estudo longitudinal com idosos saudáveis. Nesse estudo, a avaliação cognitiva foi composta pelo teste MEEM, TMT-A, TMT-B, Stroop Color-Word, subteste WAIS-III, Benton Visual Retention Test e Free and Obtained Selective Recall Test. Após oito anos de acompanhamento, eventos respiratórios anormais foram associados a uma redução cognitiva significativa relacionada ao domínio de atenção, mesmo após o controle de outras comorbidades. Os autores também observaram que a piora cognitiva estava associada a casos de maior gravidade da AOS. [111]

Outros autores, utilizando equipamentos de neuroimagem, demonstraram alterações cerebrais, estruturais e funcionais em indivíduos com AOS.[108,112] Mais recentemente, Johnson *et al.* [113] , realizaram um estudo, longitudinal, e investigaram a associação entre indicadores de distúrbios respiratório do sono e função cognitiva em 1752 idosos incluídos no Estudo Multi Étnico da Arterosclerose . Foi utilizada a polissonografia domiciliar, e para avaliação cognitiva foi realizado o teste de codificação e extensão de Dígitos. A SAOS foi associada com a menor atenção e velocidade de processamento da informação. A maioria dos autores explica que o estresse oxidativo e a inflamação são possíveis causas da associação entre danos no hipocampo, apneia do sono e cognição.[30-32]

Um mecanismo fisiopatológico proposto aceito por vários autores para a incidência de comprometimento cognitivo em pacientes com AOS é a ocorrência de hipóxia. e reperfusão, que aumenta a peroxidação lipídica. Outra possível explicação é que a disfunção endotelial associada à AOS leva à desregulação bioquímica e biomecânica, resultando em perfusão cerebral e miocárdica alterada. [33]

Semelhante ao presente estudo, Blackwell *et al.*[114] demonstraram que pacientes idosos com AOS moderada / grave apresentaram um declínio cognitivo relacionado à vigilância.

Nesse sentido, um recente estudo de revisão mostrou que a AOS apresenta uma fisiopatologia semelhante à doença de Alzheimer, pois também aumenta a produção de proteína beta-amilóide, disfunção sináptica e promove a atrofia do hipocampo, que está associada ao declínio da memória. [115] De fato, já foi relatado que a AOS gera déficits comportamentais e neuropsicológicos, incluindo sonolência diurna, distúrbios de memória,

distúrbios de humor, desempenho insatisfatório na compreensão da linguagem e déficits de fala, que são consistentes com o comprometimento da função hipocampal. [64]

Corroborando com nossos achados, vários estudos longitudinais também indicam uma associação entre hipertensão e menor desempenho cognitivo. Mais de 500 pessoas participaram do Estudo Longitudinal de Hipertensão Maine-Syracuse e foram submetidas à avaliação cognitiva pelo WAIS e acompanhadas por 20 anos. [116] Nesse estudo, maiores medidas de PA sistólica e diastólica foram significativamente associadas à redução cognitiva nos domínios da visualização e habilidades fluidas em idosos e jovens. Da mesma forma, alguns autores sugerem uma associação positiva entre a hipertensão e um risco aumentado para o desenvolvimento de demência. [53]

No presente estudo, o grupo com AOS/moderada /grave obteve uma pior qualidade de vida quando comparados com o grupo AOS ausente/leve, avaliada pelos itens do questionário SF-36, foi verificado uma redução em todos os itens avaliados e foi observado também um declínio no item que avalia a Saúde Mental em ambos os grupos estudados sendo demonstrado uma redução significativa que se acentuou ao longo do tempo de duração do trabalho. De acordo com nossos resultados, Alves e colaboradores[117] realizaram uma pesquisa, a qual avaliaram qualidade de vida dos indivíduos portadores de AOS após tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas. Foram 20 indivíduos portadores de AOS com IAH> 15, identificados por meio da PSG. Os indivíduos também foram submetidos ao questionários de qualidade de vida SF-36 antes e depois do tratamento. Ao final do estudo, foi demonstrado que os indivíduos com maior gravidade portadores da AOS moderada a grave obtiveram melhora na qualidade de vida com o uso da CPAP. E isso foi observado em todos os itens do questionário SF-36.

Nossos achados estão de acordo com outros autores que demonstraram uma associação entre hipertensão, redução do desempenho cognitivo e alterações na estrutura vascular.[25,118] Usando uma bateria de testes neuropsicológicos computadorizados, um estudo transversal analisou o desempenho cognitivo em pacientes hipertensos não tratados. e indivíduos normotensos acima de 70 anos de idade, demonstrando baixo desempenho em hipertensos mais velhos em todos os domínios, como atenção, velocidade de processamento, concentração, memória operacional, memória espacial, acurácia, capacidade de armazenamento e recuperação de novas informações.[38] Em um estudo mais recente, pacientes hipertensos tiveram menor desempenho cognitivo no MEEM e na Avaliação Cognitiva de Montreal em comparação com indivíduos normotensos com pior desempenho na função cognitiva global e em domínios cognitivos específicos, especificamente na memória,

velocidade de processamento e na função executiva. Independentemente do estágio da hipertensão, todos os participantes hipertensos tiveram uma redução no desempenho cognitivo em alguns domínios, como linguagem, velocidade de processamento, habilidades visoespaciais e memória.[101] Um estudo longitudinal recente realizado por Yuan *et al*.[119] investigaram por oito anos a associação entre BP e comprometimento cognitivo em 12.281 idosos participantes da Pesquisa de Sobrevida Longitudinal Healthy Living, neste estudo a média de idade foi de 81 anos e os voluntários foram considerados cognitivamente normais, e o MEEM foi usado para avaliar a função cognitiva global e os autores observaram que o aumento da PA estava independentemente associado ao comprometimento cognitivo nessa população.

Nossos resultados demonstraram diversas alterações vasculares estruturais e funcionais nos idosos hipertensos com AOS moderada / grave. Neste grupo, houve um ligeiro aumento nos níveis de PA após 2 anos de seguimento, o que foi mais evidente nas medições centrais. Esse achado pode estar relacionado a um aumento na reflexão da onda de pulso e na rigidez arterial, que foi caracterizada por valores mais altos de PA e VOP, respectivamente.

Além disso, a presença de AOS moderada ou grave estava claramente associada a um maior declínio da função endotelial e a um aumento da rigidez arterial e da aterosclerose subclínica. Esse envelhecimento vascular acelerado pode estar relacionado à hipoxemia crônica intermitente que, além de gerar redução cognitiva nos idosos, também leva a um aumento na produção de endotelina, resultando em um aumento persistente nos níveis de PA, e impactando negativamente a integridade estrutural da doença. as células endoteliais. Além disso, estudos mostraram que indivíduos com AOS apresentam uma resposta reduzida de óxido nítrico à hipoxemia em comparação com indivíduos saudáveis.[66]

O presente estudo também apontou uma relação direta entre algumas alterações vasculares e funções cognitivas. AOS moderada/grave foi associada à disfunção endotelial, mais relacionada à velocidade de processamento da informação avaliada pelo TMT-A. Por outro lado, a rigidez arterial esteve associada a características de personalidade e adaptação social (subteste de compreensão), e com flexibilidade cognitiva, atenção e motivação (subteste de códigos). Finalmente, a aterosclerose subclínica, observada através do aumento da EMI da carótida, indicando um envelhecimento vascular mais avançado, foi capaz de prever mais déficits cognitivos, incluindo baixo desempenho no raciocínio abstrato (pelo subteste de raciocínio da matriz), velocidade de processamento, planejamento e habilidade de aprendizagem), função executiva (por TMT-B) e armazenamento de novas informações (por

RAVLT). Obviamente, existem muitas interações entre disfunções cognitivas e vasculares, e essas relações devem ser confirmadas em ensaios clínicos maiores.

Algumas limitações importantes do estudo devem ser consideradas. O pequeno tamanho amostral está relacionado aos critérios de inclusão rigorosos, restringindo aos idosos livres de doenças não raras nesta faixa etária. Entretanto, esta estratégia foi importante, pois algumas condições concomitantes poderiam mascarar os resultados no desempenho cognitivo.

O uso de medicamentos pelos participantes poderia também confundir o impacto da hipertensão arterial sobre o desempenho cognitivo. Todavia, o uso de anti-hipertensivos foi proporcionalmente equilibrado entre os grupos e, devido aos critérios de exclusão, nenhum idoso vinha em uso de betabloqueadores ou de medicamentos psicotrópicos que poderiam gerar uma redução no desempenho cognitivo.

Um item positivo no presente estudo se refere às características homogêneas da amostra em relação à idade, escolaridade e depressão, as quais poderiam se tornar variáveis de confusão. De fato, idade avançada, baixa escolaridade e estado depressivo se associam a um pior desempenho cognitivo. As características mais peculiares deste protocolo foram as avaliações cognitivas e vasculares mais abrangentes do que é comumente realizado. Apesar da idade dos participantes, não houve perda de seguimento nesta pesquisa, o que contribuiu para que todos fossem acompanhados ate o final do protocolo.

A maioria dos estudos avalia a cognição apenas através do MEEM, teste mais adequado para triagem, e não realiza os diversos testes mais específicos realizados no presente estudo. Por fim, outra particularidade deste estudo foi a detecção de AOS através do dispositivo portátil domiciliar. Embora a polissonografia seja considerada o padrão ouro no diagnóstico da AOS, o método exige que a avaliação seja realizada em uma clínica do sono equipada e com profissionais especializados, o que poderia trazer algumas limitações. A realização do exame no próprio domicilio do paciente, além de ser mais confortável, reproduz melhor as condições habituais do sono. Além disso, os parâmetros respiratórios obtidos apresentam uma boa correlação e acurácia quando comparados com a polissonografia.[69]

CONCLUSÃO

Em conclusão, este estudo demonstrou que a AOS moderada/grave está associada a um maior comprometimento cognitivo global, incluindo alterações em alguns domínios cognitivos específicos, como função executiva, compreensão, vocabulário, aprendizagem, memória e velocidade de processamento, e também está relacionada a um aumento da rigidez arterial, disfunção endotelial e aterosclerose subclínica, indicando um maior comprometimento vascular nesta amostra de idosos hipertensos.

Estudos prospectivos com maior número de participantes , intervenção e maior tempo de seguimento sobre a AOS são necessários para confirmar estes resultados no intuito de contribuir para um maior esclarecimento do tema.

REFERÊNCIAS

,

1. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Disponível em: <https://www.ibge.gov.br>. Acesso em: 20 ago. 2018.

2. Jorge M.H ,, Laurenti. R. Brazilian mortality of elderly persons: the question about ill-defined underlying causes of death. Epidemiol. Serv. vSaúde Brasilia 2008:17(4): 247-257

3. Veras R. Em busca de uma assistência adequada à saúde do idoso: revisão da literatura e aplicação de um instrumento de detecção precoce e de previsibilidade de agravos. Cad. Saúde Pública 2003;.19 ; 3 : 705-715.

4. Lima-Costa MF. Tendências da mortalidade entre idosos brasileiros (1980 – 2000). Epidemiologia e Serviços de Saúde 2004;13(4):217-228.

5. Bottino C.M.C., Stope A.JR., Scalco A.Z., Ferreira R.C.R., Hototian S.R., Scalco M.Z. Validade e confiabilidade da versão brasileira do CAMDEX. Arquivos de Neuropsiquiatria, 2001; 59 Supl 3:20.

6. Scazufca et al . Limitations of the Mini-Mental State Examination for screening dementia in a community with low socioeconomic status Results from the Sao Paulo Ageing & Health Study. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 2008.

7. Pereira SRM, Buksman S, Perracini M, Py L, Barreto KML, Leite VMM. Quedas em idosos. Sociedade Brasileira de Geriatria e Gerontologia, 2001.

8. Mattos P, Lino V, Rizo L, Alfano A, Araújo C, Raggio R Memory complaints and test performance in healthy elderly persons.Arq. Neuropsquiatr 2003;61(4):920-924.

9. Nitrini R, Caramelli P, Bottino CMC, Damasceno B et al. Diagnóstico de Doença de Alzheimer Avaliação Cognitiva e Funcional Recomendações do Departamento de Neurologia Cognitiva e do Envelhecimento da Academia Brasileira de Neurologia. Arq. Neuropsiquiatria 2005, 63(3ª): 720-727.

10. Lezak, M.D. Neuropsychological Assessment.3rd edition, Oxford University Press, 1995.

11. Björklund K. Isolated ambulatory hypertension predicts cardiovascular morbidity in elderly men. Circulation. 2003;107:1297-1302.

12. Franco V. Hypertensive Therapy: Part II. Circulation 2004;109;3081-3088.

13. Ministério da Saúde . Um em cada quarto brasileiros adultos dizem ter diagnóstico de hipertensão. Disponível em: < http://portalms.saude.gov.br>. 2018.

14. Gusmão JL, Pierin AM. A importância da qualidade de vida na hipertensão arterial. Hipertensão, 2004;7:104-108.

15. OMS. Promoción de la salud: glosario. Genebra: OMS, 1998.

16. Gaiva M. Qualidade de vida e saúde. Rev. Enf. Uerj 1998;6 (2):377-82.

17. Sociedade Brasileira de Cardiologia, 2016. Disponível em: www.cardiol.br

18. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

19. Pascual B, Siurana G, Sánchez R. Trastornos de la respiración inducidos por el sueño. In: Universidad Pablo de Olavide y El Colegio de América Centro de Estudios Avanzados para América Latina y el Caribe, coordinators. Master en Sueño: Fisiología y Medicina. Barcelona: Viguera, 2007; 373-95.

20. Silva G et.al. Conceitos básicos sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono. Rev Bras Hipertens .2009; vol.16(3):150-157.

21. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. Lancet. 2005;365:1046-53.

22. Baguet JP, Hammer L, Levy P, Pierre H, Rossini E, et. al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. J Hypertens. 23; 521–7; 2005.

23. Menezes M, Perez-Padilla R, Jardim R, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. Lancet, 2005;366(9500):1875-81.

24. Elias P.K. Blood Pressure-Related Cognitive Decline Does Age Make a Difference? Hypertension. 2004;44:1-6.

25. Brady C.B et al. Effects of age and hypertension status on cognition: The veterans affairs normative aging study .Neuropsychology. 2005;19, (6), 770 -777.

26. Jacobs, H.I; Leritz, E.C; Williams, V.J et al. Association between white matter microstructure, executive functions, and processing speed in older adults: The impact of vascular health. Hum Brain Mapp, 2011.

27. Yasuno, F; Tanimukai, S; Sasaki, M et al. Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline. Neurobiol Aging, 2012.

28. Franklin, S; Gustin, V; Wong D et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. Circulation, 1997; 96: 308–15.

29. Bots M.L; Witteman, J.C.M; Hofman, A; Jong P.T; Grobbee, D.E. Low diastolic blood ressure and atherosclerosis in elderly subjects:the Rotterdam Study. Arch Intern Med, 1996; 156: 843–48.

30. Veasey C, Davis W, Fenik P, Zhan G, Hsu YJ, Pratico D, et al. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. Sleep 2004; 27: 194-201.

31. Xu W, Chi L, Row B.W, Xu R, Ke Y, Xu B, et al. Increased oxidative stress is associated with chronic intermittent hypoxia-mediated brain cortical neuronal cell apoptosis in a mouse model of sleep apnea. Neuroscience 2004; 126: 313-323.

32. Row W, Liu R, Xu W, Kheirandish L, Gozal D. Intermittent hypoxia is associated with oxidative stress and spatial learning deficits in the rat. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 1548-1553.

33. Kim S.J , Lee J.H , Lee D.Y , et al . Neurocognitive dysfunction associated with sleep quality and sleep apnea in patients with mild cognitive impairment . Am J Geriatr Psychiatry .2011 ; 19 4 : 374 - 381 .

34. Farmer ME, White LR, Abbott RD, Kittner SJ, Kaplan E, Wolz MM, et al. Blood pressure and cognitive performance: the Framingham Study. Am J Epidemiol. 1987;126(6):1103-14.

35. Scherr PA, Hebert LE, Smith IA, Evans DA. Relation of blood pressure to cognitive functions in the elderly. Am J Epidemiol. 1991;134(11):1303-15.

36. Izquierdo-Porrera AM, Waldstein SR. Cardiovascular risk factors and cognitive function in African Americans. J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci. 2002;57(4):P377-80.

37. Elias M.F . Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. Am J Epidemiol 1993; 138(6):353–364.

38. Harrington F, Saxby BK, McKeith IG, Wesnes K, Ford GA. Cognitive performance in hypertensive and normotensive older subjects. Hypertension. 2000;36(6):1079-82.

39. Papademetriou V. Blood pressure regulation and cognitive function: A review of the literature. Geriatrics. 2005;60(1):20-4.

40. Bucks R.S, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. Respirology. 2013 Jan;18(1):61-70.

41. Egan BM, Zhao Y, Axon RN. Us trends in prevalence , awareness, treatment and control of hypertension 1998-2008. JAMA. 2010; 303:2043-50.

42. Joffres M, Falaschetti E, Gillespie C, Robitaille C, Loustalot F, Poulter N et al. Hypertension prevalence , awareness, treatment and control in national surveys from England , the USA and Canada, and correlation with stroke and ischaemic heart disease mortality: a cross – sectional study. BMJ.Open. 2013; 3(8):003423

43. Skoog I, Lithel H, Hansson L, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, et al. Effect of baseline cognitive function and antihypertensive treatment on cognitive and cardiovascular outcome: Study on Cognition ans Prognosis in the Elderly (SCOPE). Am. J. Hypertens. 2009, 18: 1052-9.

44. O ` Sullivan M, Morris RG, Huckstep B, Jones DK, Williams SC, Markus, HS. Diffusion tensor MRI correlate with executive dysfunction in patients with ischaemic leukoariosis . J. Neurol.Neurosurg Psychiatry. 2004, 75: 441-7.

45. Tzourio C et al Cognitive decline in individuals with high blood pressure: a longitudinal study in the elderly. EVA Study Group. Epidemiology of Vascular Aging. Neurology. 1999.10;53(9):1948-52

46. Ciobica et al. Cardiovascular risk factores as potential markers for mild cognitive impairment and Alzheimer disease.Psychiatria Danubina. 2011;23(4):340-6.

47. Murray, M.D; Lane,K.A; Gao, S et al. Preservation of cognitive function with antyhipertensive medications : a longitudinal analysis of community-based sample of African Americans. Arch Intern Med, 2002 ;162:2090-2096.

48. Forette, F; Seux, M.L; Staessen, JA et al. Systoloic Hypertension in Europe Investigators. The prevention of dementia with antihypertensive tratament: new evidence from Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) study. Arch Gerontol Geriatr, 2002; 44: 155-165.

49. Tzourio, C; Anderson, C; Chapman, N et al. PROGRESS Collaborative Group. Effects of blood pressure lowering with perindopril and indapamide therapy on dementia and cognitive decline in patients with cerebro vascular disease.Arcs Intern Med, 2003:163: 1069-1075.

50. Birns J, Morris R, Donaldson N, Kalra L. The effects of blood pressure reduction on cognitive function: a review of effects based on pooled data from clinical trials. J Hypertens. 2006;24(10):1907-14.

51. Novak V, Hajjar I. The relationship between blood pressure and cognitive function. Nat Rev Cardiol. 2010;7(12):686-98.

52. Vasilopulos, T et al. Untreated hypertension decreases heritability of cognition in late middle age. Behav Genet, 2012 Jan;42(1) 107-120.

53. Wysocki, M et al. Hypertension is associated with cognitive decline in elderly people at high risk for dementia. Am J Geriatr Psychiatry, 2012;20(2):179-187.

54. Daffner, K.R. Promoting Successful Cognitive Aging: A Comprehensive Review. Journal of Alzheimer's Disease, 2010; 19, 1101–1122.

55. Okumiya, K; Matsubayashi, K; Wada, T; Osaki, Y; Doi, Y; Ozawa, T. J-curve relation between blood pressure and decline in cognitive function in older people living in community, Japan. J Am Geriatr Soc, 1997; 45: 1032–1033.

56. Saxby BK et al. Effects of hypertension on attention, memory and executive function in older adults . Health Psychol.2003;22(6): 587-91.

57. Posner, H.B; Tang, M.X; Luchsinger, J; Lantigua, R; Stern, Y; Mayeux, R. The relationship of hypertension in the elderly to AD, vascular dementia, and cognitive function. Neurology, 2002;58(8):1175-1181.

58. Söderlund, H; Nyberg, L; Adolfsson, R, Nilsson, L.G; Launer, L.J. High prevalence of white matter hyperintensities in normal aging: Relation to blood pressure and cognition. Cortex, 2003;39(4-5):1093-105.

59. Fakhrzadeh, H; Ghaderpanahi, M; Mirarefin, M. The association between high blood pressure and cognitive impairment in elderly: a brief report. Tehran University Medical Journal, 2012;69;12; 793-798.

60. Cicconetti P, et al. Cognitive function by brain event-related potentials (ERP) in elderly with borderline isolated systolic hypertension(BISH), 2007; 44 Suppl 1:105-11.

61. Quesada -Martinez , M.E; Blanco-García, M; Díaz-de Quesada, L. Cognitive evoked potentials in uncomplicated hypertensive patients. Rev Neurol, 2005; 1-15;40(9):523-31.

62. Ding J et.al, Retinal microvascular abnormalities and cognitive dysfunction: a systematic review. Br J Ophthalmol. 2008 Aug;92(8):1017-25.

63. Liew G et al. Retinal microvascular signs and cognitive impairment. J Am Geriatr Soc. 2009 Oct;57(10):1892-6

64. Feng J, Wu Q, Zhang D, Chen BY et.al. Hippocampal impairments are associated with intermittent hypoxia of obstructive sleep apnea. Chinese Medical Journal, 2012, Vol. 125 No. 4 : 696-701.

65. Elias A. et.al. Risk of Alzheimer's Disease in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Amyloid-β and Tau Imaging. Alzheimers Dis. 2018; 10.3233/JAD-180640.

66. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. Circulation. 2000;102(21):2607–2610.

67. Barone D. The Watch-Pat in the sleep laboratory. ltamar Medical Ltd.; 2005.

68. Bar A, Pillar G, Dvir l, Sheffy J, Schnall RP, Lavie P. Evalua- tion of a portable device based on peripheral arterial tone for unattended home sleep studies. Chest. 2003;123:695-703.

69. Pinto JA, de Godoy LBM, Ribeiro RC, Mizoguchi EI, Hirsch LAM, Gomes LM. Accuracy of peripheral arterial tonometry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. Braz J Otorhinolaryngol. 2015;81(5):473–8.

70. Lee SH, Choi JH, Kim EJ, Kim YS, Choi J, Kim TH, et al. Validation study of portable device for the diagnosis of obstructive sleep apnea according to the new AASM scoring criteria: Watch-PAT 100. Acta Otolaryngol. 2010;130(7):838–43.

71. Choi, J.H., et al., Validation study of portable device for the diagnosis of obstructive sleep apnea according to the new AASM scoring criteria: Watch-PAT 100. Acta oto-laryngologica, 2010. 130(7): p. 838-43.

72. Guidelines for the clinical use of 24 hour ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) (JCS 2010): - digest version. Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society, 2012. 76(2): p. 508-19.

73. Verma S and Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. Circulation. 2002; 105: 546-9.

74. Reriani MK, Lerman LO and Lerman A. Endothelial function as a functional expression of cardiovascular risk factors. Biomark Med. 2010; 4: 351-60.

75. Rubinshtein R, Kuvin J, Soffler M, Lennon R, Lavi S and Nelson R. Assessment of endothelial function by non-invasive peripheral arterial tonometry predicts late cardiovascular adverse events. . Eur Hear J. 2010; 31: 1142-8.

76. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delagrange D, Creager MA, et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Am J Cardiol. 1995; 75: 71B-74B.

77. Corretti M, Anderson T and Benjamin E, et al. . Guidelines for The Ultrasound Assessment of Endothelial-Dependent Flow-Mediated Vasodilation of The braquial Artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. . J Am Coll Cardiol. 2000; 39: 257-65.

78. Patel AR, Kuvin JT, Sliney KA, Rand WM, Chiang JC, Udelson JE, et al. Gender-based differences in brachial artery flow-mediated vasodilation as an indicator of significant coronary artery disease. Am J Cardiol. 2005; 96: 1223-6.

79. Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Mitchell GF, Vasan RS, Keaney JF, Jr., et al. Clinical correlates and heritability of flow-mediated dilation in the community: the Framingham Heart Study. Circulation. 2004; 109: 613-9.

80. Sudano I, Spieker LE, Hermann F, Flammer A, Corti R, Noll G, et al. Protection of endothelial function: targets for nutritional and pharmacological interventions. J Cardiovasc Pharmacol. 2006; 47 Suppl 2: S136-50; discussion S72-6.

81. Ebrahim S; Papacosta, O; Whincup, P et al. Carotid Plaque, Intima . Media Thickness, Cardiovascular Risk Factors, and Prevalent Cardiovascular Disease in Men and Women: The British Regional Heart Study. . Stroke. 1999; 30: 841 – 850.

82. Toubouil P, Laubreuche J, Vicaut E et al. Carotid Intima-Media Thickness, Plaques, and Framingham Risk Score as Independent Determinants of Stroke Risk. Stroke. 2005; 36: 1741 – 1745.

83. Simon A et al. Intima-media thickness: a new tool for diagnosis and treatment of cardiovascular risk. Journal of Hypertension. 2002; 20(2): 150 – 169.

84. Lorens M., Markus H, Bots M.et al. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis. Circulation. 2007; 115(4): 459-67.

85. Lorens M, Von Kegler S, Steinmetz H et al..Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). Stroke,2006; 37(1): 87-92.

86. Chambless L, Heiss G, Folsom A et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. Am J Epidemiol. 1997; 146(6): 483-94.

87. Baldassarre D, Nyyssonen K, Rauramaa R et al.. Cross-sectional analysis of baseline data to identify the major determinants of carotid intima-media thickness in a European population: the IMPROVE study. Eur Heart J. 2010; 31(5): 614-22.

88. Aguilar-Shea A, Gallardo- Mayo C, Garrido- Elustondo S et al . Carotid intima-media thickness as a screening tool in cardiovascular primary prevention. Eur J Clin Invest, 2010.

89. Cockcroft J.R, Wilkinson I.B, Webb D.J. The Trevor Howell Lecture. Age, arterial stiffness and the endothelium. Age Ageing. 1997; 26 Suppl 4: 53-60.

90. Laurent S, Boutoyrie P, Asmar R et al. Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. Hypertension. 2001; 37(5): 1236-41.

91. Laurent S, Katsahian S, Fassot C et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. Stroke. 2003; 34(5): 1203-6.

92. Pannier B, Benetos A and Safar M. Pulse wave velocity as endpoint in large-scale intervention trial. The Complior study. Scientific, Quality Control, Coordination and Investigation Committees of the Complior Study. J Hypertens. 2001; 19: 813-8.

93. Willum-Hansen T, Staessen J.A, Torp-Pedersen C et al. Prognostic value of aortic pulse wave velocity as index of arterial stiffness in the general population. Circulation, 2006; 113(5): 664-70.

94. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. 2006; Eur Heart J. 27(21): 2588-605

95. O´ Rourke MF, Safar ME. Relationship between aortic stiffening and microvascular disease in brain and kidney: cause and logic of therapy. Hypertensdion 2005. 46(1):200-4.

96. Triantafyllidi H Arvaniti C, Lekakis J, Ikonomidis I, Siafakas N, Tzortzis S et al. Cognitive impairment is related to increased arterial stiffness and microvascular damage in patients with never-treated essential hypertension. Am. J. Hypertension. 2009; 22: 525-30.

97. Hanon O, Haulon S, Lemoir H, Seux ML, Rigaud AS, Safar M et al. Relationship between arterial stiffness and cognitive function in elderly subkects with complaints of memory loss. Stroke 2005; 36> 2193-7.

98. Payne RA, Wilkinson IB, Webb DJ. Arteirla stiffness and hypertension: emergin concepts. Hypertension. 2010; 55: 9-14.

99. Timothy M.Hughes et al. Arterial stiffness and dementia pathology Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC)-PET Study. 2018;03 ;90 (14).

100. Cui, Chendi et.al. Aortic Stiffness is Associated with Increased Risk of Incident Dementia in Older Adults. Journal of Alzheimer's Disease, 2018;66: 1,297-306.

101. Henrique C.S. Muela MD, PhD et.al . Higher arterial stiffness is associated with lower cognitive performance in patients with hypertension.The J Clin Hypertens.2018;20:22–30.

102. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, et al. Association of aortic stiffness with cognition and brain aging in young and middle-aged adults: the Framingham Third Generation Cohort Study. Hypertension. 2016;67:513- 519.

103. Poels M, Van Oijen M, Mattace-Raso FU, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC et al. Arterial stiffness, cognitive decline and risk of dementia: the Rotterdam Study. Stroke. 2007; 38: 888-92.

104. Hamilton GS, Joosten SA. Obstructive sleep aponea and obesity.Aust Fam Physician, 2017; 46(7)460-463.

105. Njamnshi AK, Mengnjo MK, Mbong EN, Kingue S, Fonsah JY, Njoh AA, et al. Hypertension in Cameroon associated with high likelihood of obstructive sleep apnea: A pilot study. BMC Cardiovasc Disord. 2017;17(1).

106. Correa CMN, Gismondi RA, Cunha AR, Neves MF, Oigman W. Twenty-four hour blood pressure in obese patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. Arq Bras Cardiol. 2017;109(4):313–20.

107. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition and mood. Int Rev Psychiatry. 2005;17(4):277–82.
108. Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. J Int Neuropsychol Soc 2004;10:772-85.
109. Cohen-Zion M, Stepnowsky C, Marler, Shochat T, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Changes in cognitive function associated with sleep disordered breathing in older people. J Am Geriatr Soc 2001;49:1622-7.
110. Chong MS, Ayalon L, Marler M, Loredo JS, Corey-Bloom J, Palmer BW, et al. Continuous positive airway pressure reduces subjective daytime sleepiness in patients with mild to moderate Alzheimer's disease with sleep disordered breathing. J Am Geriatr Soc. 2006;54(5):777–81.
111. Martin MS, Sforza E, Roche F, Barthelemy JC, Thomas-Anterion C, group Ps. Sleep breathing disorders and cognitive function in the elderly: an 8-year follow-up study. the proof-synapse cohort. Sleep 2015;38:179-87.
112. Weng HH, Tsai YH, Chen CF, Lin YC, Yang CT, Tsai YH, et al. Mapping gray matter reductions in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis. Sleep 2014;37:167-75.
113. Johnson DA, Lane J, Wang R, Reid M, Djonlagic I, Fitzpatrick AL, et al. Greater Cognitive Deficits with Sleep-disordered Breathing among Individuals with Genetic Susceptibility to Alzheimer Disease. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. Ann Am Thorac Soc 2017;14:1697-705.
114. Blackwell T, Yaffe K, Ancoli-Israel S, Redline S, Ensrud KE, Stefanick ML, et al. Association of sleep characteristics and cognition in older community-dwelling men: the MrOS sleep study. Sleep 2011;34:1347-56.
115. Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: Relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. J Neurosci Res 2015;93:1778-94.
116. Elias MF, Dore GA, Davey A, Robbins MA, Elias PK. From blood pressure to physical disability: the role of cognition. Hypertension 2010;55:1360-5.
117. Alves PRR , Ramos, FA, Volpato, TB. Quality of life in moderate to severe obstructive sleep apnea individuals before and after continuous positive airway pressure treatment .ABCS Health Sci. 2016; 41(3):146-149.
118. Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. Respir Res 2001;2:315-9.
119. Yuan JQ, Lv YB, Chen HS, Gao X, Yin ZX, Wang WT, et al. Association Between Late-Life Blood Pressure and the Incidence of Cognitive Impairment: A Community-Based Prospective Cohort Study. J Am Med Dir Assoc 2018; pii: S1525-8610(18)30301-3.

APÊNDICE - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA: Avaliação do Desempenho Cognitivo em Idosos Hipertensos em Tratamento com e sem Apnéia Obstrutiva do Sono
Investigadores Principais: Prof. Dr. Mario Fristsch Toros Neves (Orientador); Dra. Juliana Magalhães Duarte Matoso
Instituição: Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) / UERJ

O (A) Sr (a). está sendo convidado (a) a participar de uma pesquisa. Antes de decidir participar, é importante que entenda porque a pesquisa está sendo feita, quais são os passos do estudo e os possíveis benefícios, riscos e desconfortos que pode lhe causar. Leia com calma as informações abaixo e converse com seu médico esclarecendo todas as dúvidas.

INTRODUÇÃO E OBJETIVOS A hipertensão arterial é muito comum entre pessoas idosas. Quedas de pressão são mais comuns nos idosos e ocorrem também nos idosos portadores de hipertensão arterial sistêmica. Queixas de diminuição da memória e do desempenho do raciocínio são comuns entre idosos. O objetivo deste estudo é identificar alterações do sistema circulatório e avaliar possíveis distúrbios do sono, ou seja, pausas respiratórias caso ocorram durante a noite ao dormir, que estejam associadas à diminuição do desempenho do funcionamento da memória e raciocínio cerebral.

CUSTOS E COMPENSAÇÃO Sua participação neste estudo não terá nenhum custo adicional para você. Sua participação neste estudo não será remunerada.

RISCOS E BENEFÍCIOS Exceto pela coleta de sangue, os exames que você realizará não são invasivos. Portanto, não há riscos relacionados à realização destes exames não-invasivos ou à coleta dos dados. Durante a coleta de sangue você poderá sentir dor no local de entrada da agulha. Após a coleta do sangue, você poderá ter um hematoma no local da entrada da agulha. Você não terá benefícios além daqueles resultantes do seu tratamento de saúde habitual. Os seus cuidados médicos não serão alterados por sua participação.

CONFIDENCIALIDADE Serão coletados dados a partir de seus registros médicos e dos registros criados durante esta pesquisa. As normas brasileiras garantem o sigilo de suas informações pessoais. Todas as informações de pesquisa obtidas durante este estudo, provenientes de registros médicos e dados pessoais são confidenciais. Sua identidade pessoal, quer dizer, seu nome, endereço e outros dados, permanecerão sob sigilo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA Sua participação é totalmente voluntária; Você não é obrigado (a) a participar. Seu tratamento e relacionamento com o médico não serão afetados pela decisão de participar ou não deste estudo. Caso decida participar, receberá este termo de consentimento livre e esclarecido para assinar em duas vias. Uma ficará com você e outra com a equipe da pesquisa. Você ainda tem liberdade para deixar este estudo a qualquer momento sem precisar se explicar por que decidiu sair. Caso você recuse participar deste estudo, você não será penalizado de forma alguma, e sua decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual você tem direito.

COMO SERÁ SUA PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO? Você passará por uma avaliação de seu estado de saúde como numa consulta médica habitual. Durante esta consulta médica sua pressão arterial será medida após 5 minutos de repouso sentado. Sua continuação na pesquisa dependerá do resultado desta avaliação e a equipe de pesquisa poderá interromper sua participação em qualquer fase da pesquisa.

Exames de sangue e urina comuns serão realizados. Uma amostra de urina também será solicitada para que os pesquisadores possam medir a quantidade de proteína do sangue perdida através da urina.

TESTE DE AVALIACAO DA MEMORIA: Durante este exame você será convidado a responder a um conjunto de perguntas aplicadas por uma entrevistadora para avaliar o desempenho de sua memória e de outras funções de seu cérebro.

Os exames de seu sistema circulatório e o teste para avaliar o desempenho do seu organismo enquanto dorme estão explicados abaixo. Todos são exames não invasivos. Eventualmente, nem todos os exames listados serão realizados.

1. EXAME DE ULTRASSONOGRAFIA DE UM VASO DO PESCOÇO: uma ultra-sonografia de um

vaso do pescoço chamado artéria carótida será realizado. Este é um exame indolor e sem injeção de contraste como a ultra-sonografia de abdome.
2. MEDIDA DA RIGIDEZ ARTERIAL: Avaliação da rigidez dos vasos sanguíneos através do posicionamento de um pequeno transdutor sobre a pele onde passam as artérias carótida direita no pescoço, artéria radial no pulso e artéria femoral na virilha com você deitado confortavelmente sobre uma mesa de exame comum.
3. AVALIAÇÃO DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO
O Watch PAT (WP-200) é um aparelho portátil que registra uma variedade de funções do corpo durante o sono. Apresenta dois transdutores para serem colocados no dedo, enquanto a pessoa dorme, esse aparelho ele e usado para avaliar se a pessoa apresenta apneia do sono, ou seja, se ao dormir a pessoa tem paradas na respiração, além disso, ele nos fornece o grau de severidade dessa pausa respiratória, ou seja o grau de apneia do individuo.
4. AVALIAÇÃO DA MISCROVASCULATURA DA RETINA
O Retinógrafo é um aparelho equipado com foco automático, que permite tirar fotos da retina do individuo, assim podemos verificar se existe alguma alteração nos vasos da retina. Não precisa de nenhum contrate para realizar esse exame. É rápido e simples.
5. MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL
Neste exame será realizado a medida da pressão arterial. Isso será feito três vezes. A média das três medidas da pressão arterial sistólica e diastólica obtidas em posição sentada após cinco minutos de repouso é a que será registrada.
6. MEDIDA ESTIMADA E NÃO-INVASIVA DA PRESSÃO ARTERIAL NA ARTÉRIA AORTA: Exame das ondas de pulso através de um pequeno transdutor posicionado sobre sua artéria radial (a mesma que médicos e enfermeiras examinam para contar o pulso perto do punho). Este exame serve para estimar a pressão na sua aorta sem necessidade de agulhas ou cateteres.
7. MEDIDA NÃO-INVASIVA DA SUA FUNÇÃO CIRCULATÓRIA TAMBÉM CHAMADA FUNCAO ENDOTELIAL: Estudo do comportamento de sua circulação através de um dedal inflável na ponta de um dedo da mão direita e outro em um dedo da mão esquerda. Um manguito de aparelho de pressão será colocado no braço esquerdo. Este manguito será inflado por um período de 5 minutos. Quando desinflarmos o manguito o dedal passará informações do comportamento de sua circulação ao computador.
ATENÇÃO: O pesquisador poderá solicitar a suspensão dos medicamentos por 48 h antes da realização dos testes cardiovasculares quando seu médico julgar necessário e seguro.

OUTRAS INFORMAÇÕES IMPORTANTES A investigadora principal deste estudo é a fisioterapeuta Juliana Magalhães Duarte Matoso, que pode ser encontrada na Av. 28 de Setembro, 77-sala 329 e pelo telefone (21) 2587-6631. Se você tiver dúvidas em relação aos seus direitos como participante da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Pedro Ernesto na Av. 28 de Setembro, 77-Térreo e no telefone (21)2587-6775.

1) Eu li, ou leram para mim o termo de consentimento livre e esclarecido para este estudo. Recebi todas as explicações sobre a natureza, objetivo e duração deste estudo. As minhas perguntas foram respondidas satisfatoriamente.
2) Concordo em participar deste estudo
3) Entendo que minha participação no estudo é voluntária e que posso me recusar a participar ou posso sair do estudo a qualquer momento. Caso eu recuse a participar deste estudo, não serei penalizado de nenhuma forma e minha decisão não prejudicará qualquer cuidado médico ao qual tenho direito.

Nome do paciente: _____

Assinatura: _____ Data: _____

Nome da testemunha: _____

Assinatura:_____ Data: _____

Nome da pessoa que apresentou o TCLE: _____

Assinatura: _____ Data: _____

ANEXO A - RAVLT

TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY

Lista A	**A1**	**A2**	**A3**	**A4**	**A5**	**Lista B**	**B1**	**A6**	**A7**	**Lista A**
Tambor						Carteira				Tambor
Cortina						Guarda				Cortina
Sino						Ave				Sino
Café						Sapato				Café
Escola						Forno				Escola
Pai						Montanha				Pai
Lua						Óculos				Lua
Jardim						Toalha				Jardim
Chapéu						Nuvem				Chapéu
Cantor						Barco				Cantor
Nariz						Carneiro				Nariz
Peru						Canhão				Peru
Cor						Lápis				Cor
Casa						Igreja				Casa
Rio						Peixe				Rio

Total										

Lista de Reconhecimento

Sino (A)	Lar (SA)	Toalha (B)	Barco (B)	Óculos (B)
Janela (SA)	Peixe (B)	Cortina (A)	Estola (FA)	Bota (SB)
Chapéu (A)	Lua (A)	Flor (SA)	Pai (A)	Sapato (B)
Música (SA)	Pino (FA)	Cor (A)	Água (SA)	Professor (SA)
Guarda (B)	Rua (FA)	Carteira (B)	Cantor (A)	Forno (B)
Nariz (A)	Ave (B)	Canhão (B)	Bule (SA)	Ninho (SB)
Chuva (SB)	Montanha (B)	Giz (SA)	Nuvem (B)	Filho (SA)
Escola (A)	Café (A)	Igreja (B)	Casa (A)	Tambor (A)
Papel (FA)	Asa (FA)	Peru (A)	Feixe (FB)	Rape (FA)
Lápis (B)	Rio (A)	Torno (FB)	Jardim (A)	Carneiro (B)

ANEXO B - Raciocínio Matricial e Dígitos

Raciocínio Matricial

Sequência Inversa: Erros nos itens 4 ou 5, aplicar os itens 1 a 3 na ordem inversa, até 2 acertos consecutivos
Interrupção: 4 erros consecutivos

Itens	Alternativas					Resp.	Pontos
A	1	2	3	4	5		
B	1	2	3	4	**5**		
C	1	2	3	**4**	5		
1	1	2	**3**	4	5		
2	1	2	**3**	4	5		
3	1	**2**	3	4	5		
4	1	**2**	3	4	5		
5	1	2	**3**	4	5		
6	1	2	3	4	**5**		
7	**1**	2	3	4	5		
8	1	2	3	**4**	5		
9	1	2	3	**4**	5		
10	1	2	3	4	**5**		
11	**1**	2	3	4	5		
12	**1**	2	3	4	5		

Itens	Alternativas					Resp.	Pontos
13	1	**2**	3	4	5		
14	1	2	**3**	4	5		
15	1	**2**	3	4	5		
16	1	**2**	3	4	5		
17	1	2	**3**	4	5		
18	1	2	3	4	**5**		
19	**1**	2	3	4	5		
20	1	2	3	**4**	5		
21	**1**	2	3	4	5		
22	1	**2**	3	4	5		
23	1	**2**	3	4	5		
24	1	2	**3**	4	5		
25	1	2	**3**	4	5		
26	1	2	**3**	4	5		
					TOTAL		0

Dígitos Ordem Direta Itens / Tentativas / Respostas			Pontos (0 ou 1)	Pontos (0, 1 ou 2)
1	1	1 - 7		
	2	6 - 3		
2	1	5 - 8 - 2		
	2	6 - 9 - 4		
3	1	6 - 4 - 3 - 9		
	2	7 - 2 - 8 - 6		
4	1	4 - 2 - 7 - 3 - 1		
	2	7 - 5 - 8 - 3 - 6		
5	1	6 - 1 - 9 - 4 - 7 - 3		
	2	3 - 9 - 2 - 4 - 8 - 7		
6	1	5 - 9 - 1 - 7 - 4 - 2 - 8		
	2	4 - 1 - 7 - 9 - 3 - 8 - 6		
7	1	3 - 8 - 2 - 9 - 5 - 1 - 7 - 4		
	2	5 - 8 - 1 - 9 - 2 - 6 - 4 - 7		
8	1	2 - 7 - 5 - 8 - 6 - 2 - 5 - 8 - 4		
	2	7 - 1 - 3 - 9 - 4 - 2 - 5 - 6 - 8		
			Total	

* Aplicar sempre as 2 tentativas de cada Item

* Interromper quando houver erro nas duas tentativas de um mesmo Item

Total Geral Dígitos

_____

Dígitos Ordem Inversa Itens / Tentativas / Respostas			Pontos (0 ou 1)	Pontos (0, 1 ou 2)
1	1	2 - 4		
	2	5 - 7		
2	1	4 - 1 - 5		
	2	6 - 2 - 9		
3	1	3 - 2 - 7 - 9		
	2	4 - 9 - 6 - 8		
4	1	1 - 5 - 2 - 8 - 6		
	2	6 - 1 - 8 - 4 - 3		
5	1	5 - 3 - 9 - 4 - 1 - 8		
	2	7 - 2 - 4 - 8 - 5 - 6		
6	1	8 - 1 - 2 - 9 - 3 - 6 - 5		
	2	4 - 7 - 3 - 9 - 1 - 2 - 8		
7	1	7 - 2 - 8 - 1 - 9 - 6 - 5 - 3		
	2	9 - 4 - 3 - 7 - 6 - 2 - 5 - 8		
			Total	

ANEXO C - Vocabulário

Vocabulário

Início: Iten 1 para toc Interrupção: Após 6 erros consecutivos Pontuação: 0, 1 ou 2 pontos

Itens	Respostas	Pontos
1. Centavo		
2. Cama		
3. Navio		
4. Consertar		
5. Terminar		
6. Reunir		
7. Tranquilo		
8. Almoço		
9. Gerar		
10. Inverno		
11. Remorço		
12. Consumir		
13. Santuário		
14. Evoluir		
15. Compaixão		
16. Diverso		
17. Confidência		
18. Amuado		
19. Sentença		
20. Ontem		
21. Audacioso		
22. Designar		
23. Obstruir		
24. Colônia		
25. Ponderar		
26. Plagiar		
27. Relutante		
28. Tangível		
29. Nefasto		
30. Balada		
31. Intrepidez		
32. Épico		
33. Invectiva		
Total		

ANEXO D - Compreensão

Compreensão

Sequência Inversa: Escore de 0 ou 1 ponto nos itens 4 ou 5, aplicar os itens 1 - 3 na ordem inversa até 2 acertos consecutivos.

Regra de Interrupção: 4 erros consecutivos de 0 ponto.

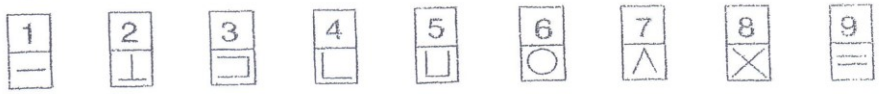
Pontuação: Itens 1 - 3, 0 ou 1 ponto para cada resposta. Itens 4 - 18, 0, 1 ou 2 pontos para cada resposta

Itens	Respostas	Pontos
1. Relógios		
2. Roupas		
3. Dinheiro		
4. Envelope		
5. Alimento		
6. Surda		
7. Cão que Ladra		
8. Andorinha		
9. Trabalho Infantil		
10. Impostos		
11. Terreno na Cidade		
12. História		
13. Floresta		
14. Registro de Casamento		
15. Imprensa Livre		
16. Condicional		
17. Prestação de Serviço		
18. Júri		
	Total	

* Se a resposta do examinado contém uma idéia, solicitar uma segunda resposta. Reformular a questão dizendo "Diga outro motivo pelo qual..."

ANEXO E - Códigos

Códigos



Itens de exemplos

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4

5	6	3	1	4	1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3

7	2	8	1	9	5	8	4	7	3	6	2	5	1	9	2	8	3	7	4

6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7	9	2	8	1	7

9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

2	7	3	6	5	1	9	8	4	5	7	3	1	4	8	7	9	1	4	5

7	1	8	2	9	3	6	7	2	8	5	2	3	1	4	8	4	2	7	6

ANEXO F - Procurar Símbolos

SCALA DE INTELIGÊNCIA WECHSLER PARA ADULTOS - 3ª EDIÇÃO
ADAPTAÇÃO BRASILEIRA - 1ª EDIÇÃO

Nome
Data
Examinado
Lateralidad

Protocolo de Respostas

Procurar Símbolos

Exemplos:

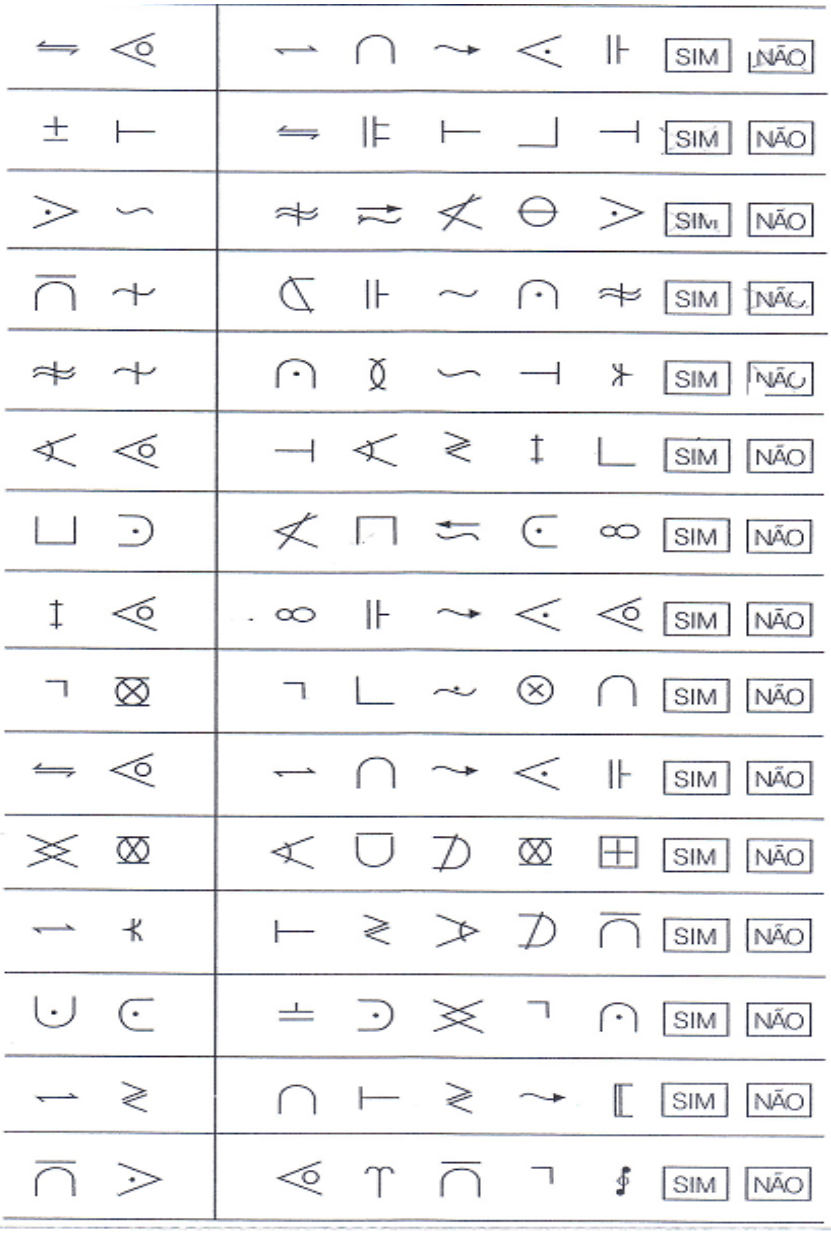
⊕	⊖	⊕	∟	<	⊢	~	SIM	NÃO
⊥	⊞	⋂	⊞	⌋	⇝	⊗	SIM	NÃO
⇝	∟	⊥	∩	⊤	≳	⊞	SIM	NÃO

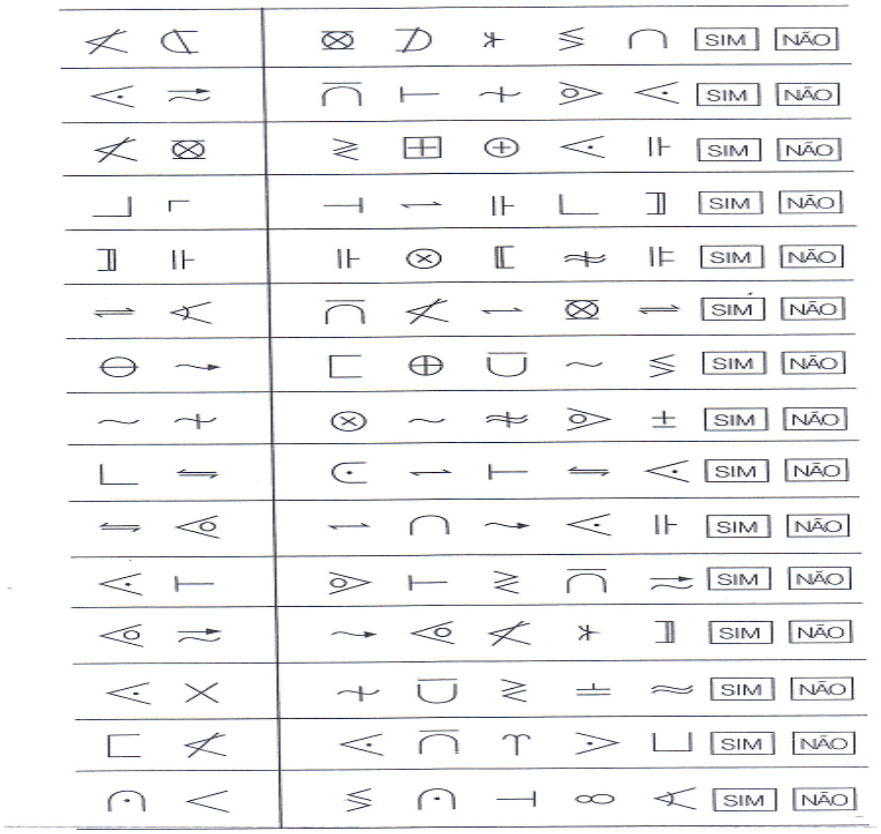
Treino

⊩	<	⇝	⊩	±	<	⊖	SIM	NÃO
⊤	≦	∟	~	∩	⊕	≦	SIM	NÃO
≈	⊖	⋂	±	⌋	⊥	⊤	SIM	NÃO

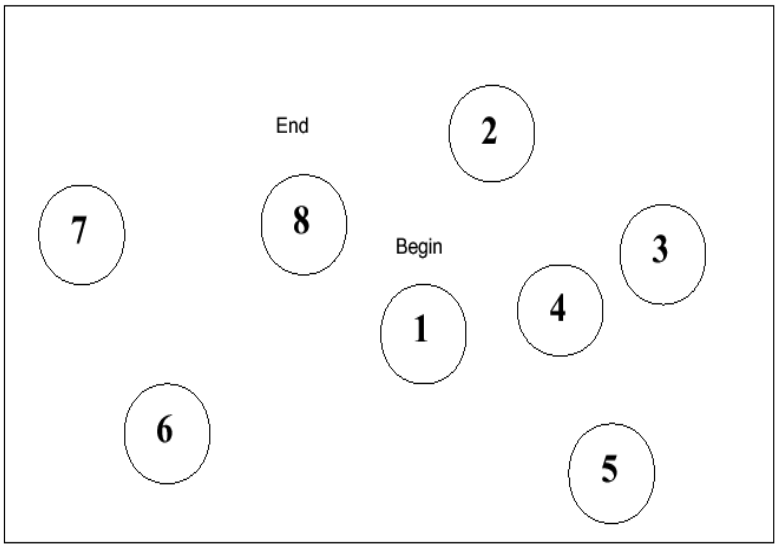
PsychCorp™
Copyright © 1997 by Psychological Corporation
Todos os direitos reservados

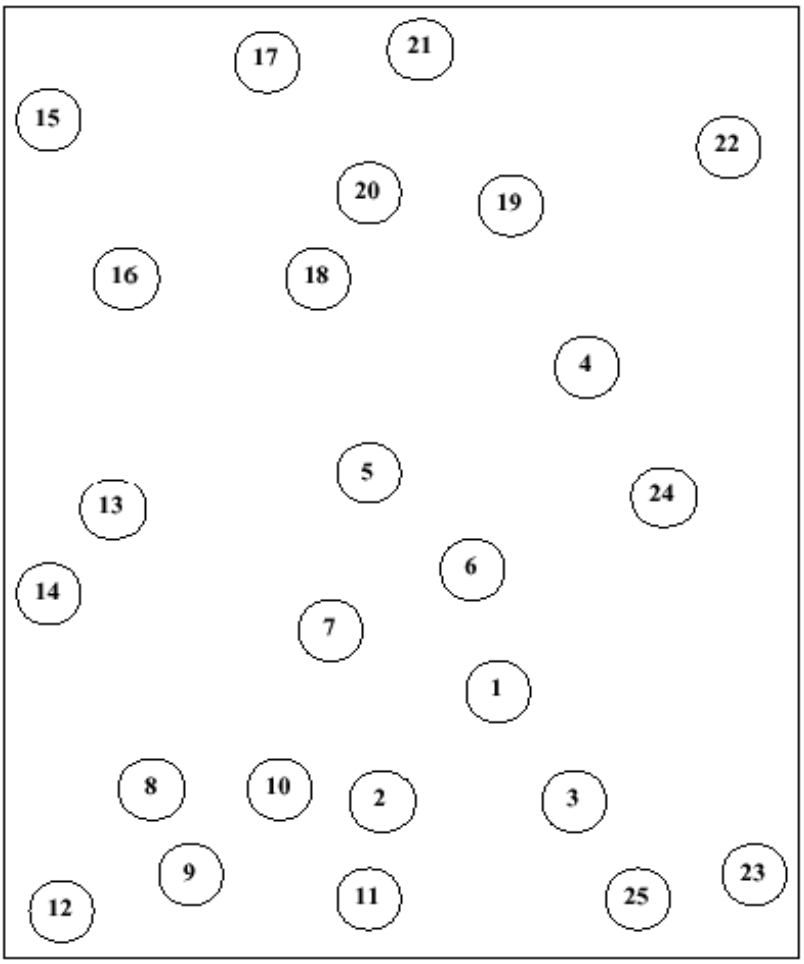
2004, Casa do Psicólogo®
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
Rua Simão Álvares, 1020 - Vila Madalena - CEP 05417 - 020 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 3034-3600 - www.casadopsicologo.com.br


SIM
NÃO

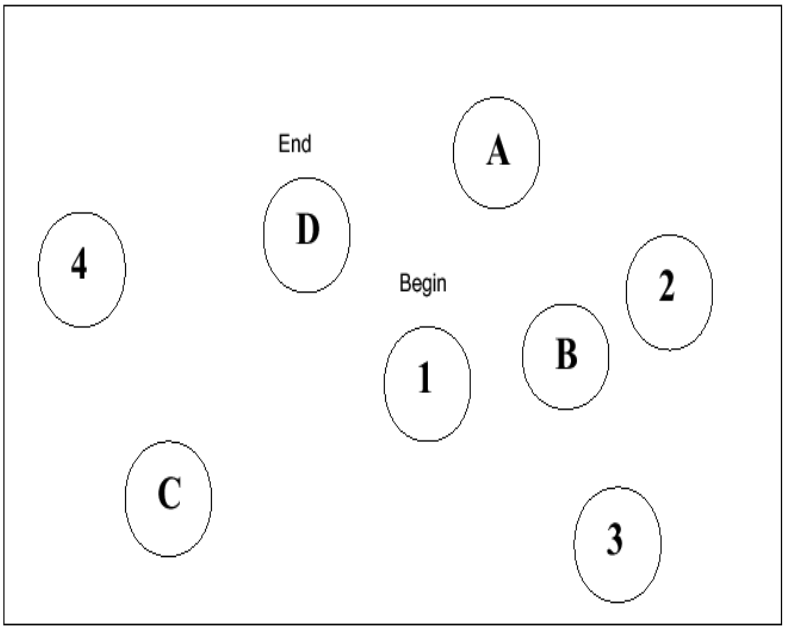

SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO
SIM NÃO

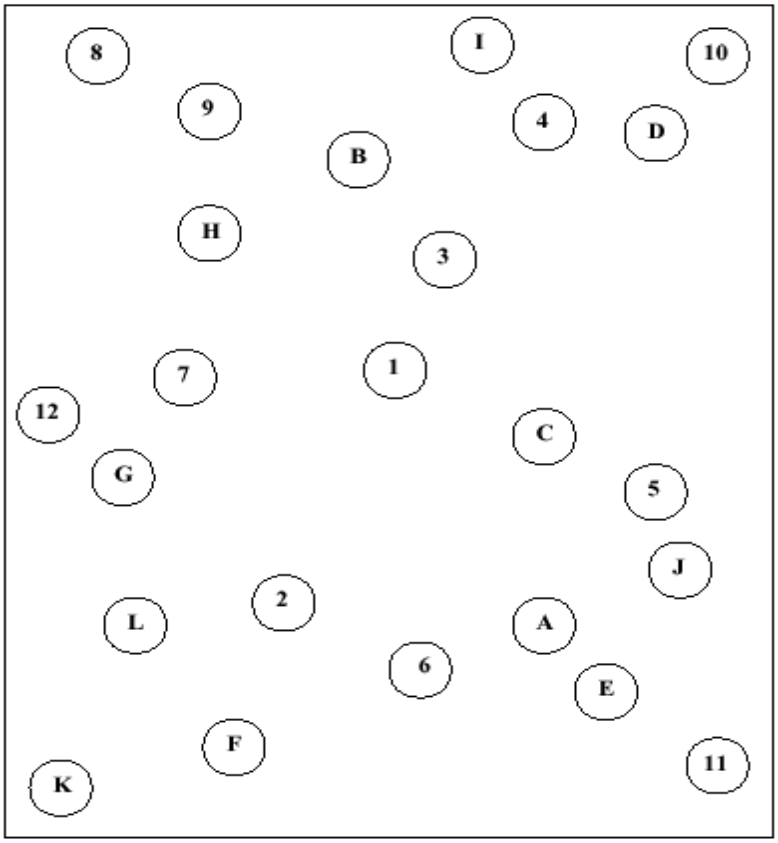
ANEXO G - Trail Making Test A





ANEXO H - Trail Making Test B





ANEXO I - SF-36

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você classificaria sua saúde em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quanto?

Atividades	Sim,dificultaa muito	Sim,dificultaa pouco	Não,dificulta modo algum
a) Atividades vigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade diária regular, como conseqüência de sua saúde física?

	imir	ão
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou em outras atividades.		
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).		

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como conseqüência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	imir	ão
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?		

b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?		
c) Não trabalhou ou não fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.		

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, vizinhos, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

N enhuma	Muito leve	eve	M oderada	rave	Muito grave
1	2		4		6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo tanto o trabalho fora de casa como dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode animá-lo?	1	2	3	4	5	
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranqüilo?	1	2	3	4	5	
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	
g) Quanto tempo	1	2	3	4	5	

você tem se sentido esgotado?						
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a)Eu costumo adoecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2		4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2		4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2		4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2		4	5

ANEXO J - Escala de Beck

BDI

Data: _____

Nome: _____ Estado Civil: _____ Idade: _____ Sexo: _____

Ocupação: _____ Escolaridade: _____

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de ler cuidadosamente cada grupo, faça um círculo em torno do número (0, 1, 2 ou 3) próximo à afirmação, em cada grupo, que descreve **melhor** a maneira que você tem se sentido na **última semana, incluindo hoje**. Se várias afirmações num grupo parecerem se aplicar igualmente bem, faça um círculo em cada uma. **Tome o cuidado de ler todas as afirmações, em cada grupo, antes de fazer a sua escolha.**

1 0 Não me sinto triste.
1 Eu me sinto triste.
2 Estou sempre triste e não consigo sair disto.
3 Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.

2 0 Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro.
1 Eu me sinto desanimado quanto ao futuro.
2 Acho que nada tenho a esperar.
3 Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.

3 0 Não me sinto um fracasso.
1 Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum.
2 Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos.
3 Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.

4 0 Tenho tanto prazer em tudo como antes.
1 Não sinto mais prazer nas coisas como antes.
2 Não encontro um prazer real em mais nada.
3 Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.

5 0 Não me sinto especialmente culpado.
1 Eu me sinto culpado grande parte do tempo.
2 Eu me sinto culpado na maior parte do tempo.
3 Eu me sinto sempre culpado.

6 0 Não acho que esteja sendo punido.
1 Acho que posso ser punido.
2 Creio que vou ser punido.
3 Acho que estou sendo punido.

7 0 Não me sinto decepcionado comigo mesmo.
1 Estou decepcionado comigo mesmo.
2 Estou enojado de mim.
3 Eu me odeio.

8 0 Não me sinto de qualquer modo pior que os outros.
1 Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros.
2 Eu me culpo sempre por minhas falhas.
3 Eu me culpo por tudo de mal que acontece.

9 0 Não tenho quaisquer idéias de me matar.
1 Tenho idéias de me matar, mas não as executaria.
2 Gostaria de me matar.
3 Eu me mataria se tivesse oportunidade.

10 0 Não choro mais que o habitual.
1 Choro mais agora do que costumava.
2 Agora, choro o tempo todo.
3 Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.

11 0 Não sou mais irritado agora do que já fui.
1 Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava.
2 Agora, eu me sinto irritado o tempo todo.
3 Não me irrito mais com coisas que costumavam me irritar.

12 0 Não perdi o interesse pelas outras pessoas.
1 Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar.
2 Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas.
3 Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.

13 0 Tomo decisões tão bem quanto antes.
1 Adio as tomadas de decisões mais do que costumava.
2 Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes.
3 Absolutamente não consigo mais tomar decisões.

_____ Subtotal da Página 1

CONTINUAÇÃO NO VERSO

4 0 Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes.
1 Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo.
2 Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo.
3 Acredito que pareço feio.

5 0 Posso trabalhar tão bem quanto antes.
1 É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa.
2 Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa.
3 Não consigo mais fazer qualquer trabalho.

16 0 Consigo dormir tão bem como o habitual.
1 Não durmo tão bem como costumava.
2 Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir.
3 Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.

17 0 Não fico mais cansado do que o habitual.
1 Fico cansado mais facilmente do que costumava.
2 Fico cansado em fazer qualquer coisa.
3 Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.

18 0 O meu apetite não está pior do que o habitual.
1 Meu apetite não é tão bom como costumava ser.
2 Meu apetite é muito pior agora.
3 Absolutamente não tenho mais apetite.

19 0 Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente.
1 Perdi mais do que 2 quilos e meio.
2 Perdi mais do que 5 quilos.
3 Perdi mais do que 7 quilos.

Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: Sim_____Não_____

20 0 Não estou mais preocupado com a minha saúde do que o habitual.
1 Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação.
2 Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa.
3 Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.

21 0 Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo.
1 Estou menos interessado por sexo do que costumava.
2 Estou muito menos interessado por sexo agora.
3 Perdi completamente o interesse por sexo.

_____ Subtotal da Página 2

_____ Subtotal da Página 1

_____ Escore Total.

ANEXO L - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do HUPE/UERJ

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO/
UNIVERSIDADE DO ESTADO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DO DESEMPENHO COGNITIVO EM IDOSOS HIPERTENSOS EM TRATAMENTO COM E SEM APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO

Pesquisador: JULIANA MAGALHÃES DUARTE MATOSO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 18352514.4.0000.5259

Instituição Proponente: Hospital Universitário Pedro Ernesto/UERJ

Patrocinador Principal: Universidade do Estado do Rio de Janeiro - UERJ

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 517.618

Data da Relatoria: 29/01/2014

Apresentação do Projeto:

A população de idosos cresce rapidamente no Brasil. A prevalência de hipertensão arterial, apneia do sono e distúrbios cognitivos é alta nesta
população. Testaremos a hipótese de que existe uma associação entre apneia obstrutiva do sono e desempenho cognitivo em indivíduos idosos
hipertensos. Selecionaremos idosos com idade entre > 60 e 80 anos que serão subdivididos em dois grupos: hipertensos sem apnéia do sono e
hipertensos com apneia do sono diagnosticados com o aparelho portátil WatchPAT (WP-200). O desempenho cognitivo será avaliado por subtestes
do ¿Wechsler Adult Intelligence Scale v.3 (WAIS III), além do Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), e o dos Trail Making Tests A/B¿ (TMTA/
B), além do SF-36 para avaliar a qualidade de vida e o estado geral de saúde, e a escala de Beck para rastreio da depressão. Testes vasculares
serão realizados para avaliar possíveis alterações estruturais e funcionais do sistema vascular. Utilizaremos também o retinografo para avaliar a
microvasculatura da retina dos indivíduos e o Watch PAT que é um aparelho portátil que permite diagnosticar a apnéia obstrutiva do sono e

Endereço: Avenida 28 de Setembro 77 - Térreo
Bairro: Vila Isabel **CEP:** 20.551-030
UF: RJ **Município:** RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2868-8253 **Fax:** (21)2264-0853 **E-mail:** cep-hupe@uerj.br

determinar sua gravidade. Além disso, avaliaremos a Velocidade de Onda de Pulso (VOP), através do aparelho COMPLIOR, que permite verificar a
presença de enrijecimento arterial do sistema vascular. Será realizada a Dilatação mediada por fluxo (DMF) da artéria braquial, cuja medida é uma
avaliação da função vascular dependente do endotélio, será feita com o objetivo de verificar se há disfunção endotelial, nesses indivíduos. Será
utilizado também a determinação da pressão aórtica central através da análise da onda de pulso da artéria radial por tonometria de aplanação que
permite derivar pressões arteriais centrais e outros parâmetros hemodinâmicos utilizando o sistema SphygmoCor (Atcor, USA). Esta avaliação
fornece o índice de incremento (¿augmentation index, AIx) que é então definido como a relação da pressão de incremento com a pressão de pulso
(PP) central e reflete também rigidez vascular. Também será realizada a avaliação ultra-sonográfica da espessura médio-intimal (EMI) na artéria
carótida com o objetivo de investigar presença e progressão da aterosclerose. Todos os indivíduos serão reavaliados após um período de um
ano.Palavras chave: cognição, idosos, hipertensão arterial sistêmica, apneia obstrutiva do sono, retinografia

Objetivo da Pesquisa:

avaliar o desempenho cognitivo de idosos hipertensos em tratamento com e sem apneia do sono

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Não há riscos para os sujeitos de pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Pesquisa relevante e exequível

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Em conformidade

Recomendações:

Aprovado

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

= Foram analisados as documentações e as mesmas se encontram dentro das normas.

HOSPITAL UNIVERSITÁRIO
PEDRO ERNESTO/
UNIVERSIDADE DO ESTADO

Continuação do Parecer: 517.618

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas. 2. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes. 3. O Comitê de Ética solicita a V. Sª., que ao término da pesquisa encaminhe a esta comissão um sumário dos resultados do projeto.