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

Wellington Bruno Santos

Mecanismos de variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento e desempenho cognitivo em idosos

Rio de Janeiro
2015

Wellington Bruno Santos

Mecanismos de variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento e desempenho cognitivo em idosos

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. Marcelo Lima de Gusmão Correia

Rio de Janeiro

2015

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

S237 Santos, Wellington Bruno.
Mecanismos de variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento e desempenho cognitivo em idosos / Wellington Bruno Santos. - 2015.
117 f.

Orientador: Marcelo Lima de Gusmão Correia.

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

1. Variabilidade do batimento cardíaco - Teses. 2. Pressão arterial - Teses. 3. Cognição - Teses. 4. Hipertensão - Teses 5. Idosos - Teses. 6. Frequência cardíaca - Teses. I. Correia, Marcelo Lima de Gusmão. II. Universidade do Estado do Rio de Janeiro. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

CDU 616.12-008.331-053.9

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

_____ _____
Assinatura Data

Wellington Bruno Santos

Mecanismos de variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento e desempenho cognitivo em idosos

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 21 de janeiro de 2015.

Orientador: Prof. Dr. Marcelo Lima de Gusmão Correia

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

Banca Examinadora:

_____

Prof. Dr. Mario Fritsch Toros Neves

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof. Dr.Wille Oigman

Faculdade de Ciências Médicas - UERJ

_____

Prof[a]. Dra. Andréa Araújo Brandão

Faculdade de Ciências Médicas – UERJ

_____

Prof[a]. Dra. Vilma Duarte Câmara

Faculdade de Ciências Médicas

_____

Prof[a]. Dra. Yolanda Eliza Moreira Boechat

Faculdade de Ciências Médicas

Rio de Janeiro

2015

DEDICATÓRIA

À Mônica, Bruna e Paula

Fontes de inspiração

À minha mãe

Por acreditar em mim
com amor

AGRADECIMENTOS

Em primeiro lugar, agradeço a Deus por cada dia que vivi na realização e concretização desta conquista.

Aos meus pais Ederaldo Pantaleão dos Santos (in memorian) e Terezinha Bruno dos Santos, por acreditar em minhas escolhas, apoiando-me e esforçando-se até onde Deus lhes permitiu.

Ao professor Marcelo Lima de Gusmão Correia, por me aceitar como orientando, pela dedicação em suas orientações prestadas na elaboração deste trabalho, por sua paciência nos momentos mais difíceis.

Meu agradecimento especial àminha amiga, incentivadora e realizadora incansável dos testes neuropsicológicos Dra. Juliana Magalhães Duarte Matoso. Ao Professor Mario Fritsch, Dra. Marcela Casanova, Ana Rosa Cunha, Michelle Trindade e Wille Oigman.

Na verdade, eu tenho muito a agradecer a muita gente que contribuiu para a conclusão desta tese. Tantos que segue aqui o meu agradecimento especial ao grupo CHAMA do Departamento de Medicina Clínica da Faculdade de Medicina Clínica da UERJ, onde a colaboração, a amizade e o ambiente maravilhoso de convívio muito me incentivaram nesta jornada. Ao CIPE e à Universidade Aberta da Terceira Idade.

Meu agradecimento a todo o grupo do LABSAU da UERJ, em especial aoo professores Paulo Farinatti e Walace Monteiro; e ao Laboratório de Fisiologia do Exercício do Instituto Biomédico da UFF, onde muito aprendi com os professores Pedro Paulo Soares e Thiago Rodrigues Gonçalves.

Meu agradecimento a diretoria do Hospital Procardíaco e em especial ao Dr. Alexandro Coimbra por me aceitar nos passos iniciais de aprendizado na realização to Tilt test.

Um agradecimento muito especial ao meu amigo e colega de plantão Dr. Orlando Rocha da Silva por seu apoio incondicional em todos os momentos desta jornada.

Meu agradecimento a pai e filho, Dr. Ronaldo Curi Gismondi e Ronaldo Curi Gismondi Filho por acreditar em mim e mostrar o caminho para realização desta conquista.

Ao Prof. Luiz José Martins Romeo Filho por ter apoiado enquanto pôde a realização desta conquista.

Agradeço o apoio financeiro da FAPERJ na compra de equipamentos e material.

Um agradecimento especial aos funcionários exemplares desta universidade.

RESUMO

SANTOS, W.B. *Mecanismos de variabilidade de pressão arterial batimento-a-batimento e desempenho cognitivo em idosos*. 2015. 117 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

O objetivo deste estudo foi investigar os mecanismos de variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento através da análise espectral do componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica, de medidas de velocidade da onda de pulso e de análise da pressão de incremento em idosos normotensos e hipertensos em tratamento anti-hipertensivo. Adicionalmente, investigamos a associação da variabilidade da pressão arterial com a espessura médio-intimal carotídea. Também investigamos a associação entre variabilidade da pressão arterial batimento-a-batimento e da frequência cardíaca com desempenho cognitivo. A pressão arterial foi medida continuamente através de fotopletismografia em posição supina e semi-ereta passiva. A variabilidade da pressão arterial foi estimada pelo desvio padrão das medidas batimento-a-batimento. Medidas de velocidade de onda de pulso, de pressão de incremento e ultrassonografia das artérias carótidas para medidas da espessura médio-intimal foram realizadas. O componente de baixa frequência da variabilidade da pressão arterial sistólica em posição supina e semi-ereta apresentou uma associação positiva independente coma variabilidade nos modelos de regressão linear múltipla ajustado pela velocidade de onda de pulso ou pela pressão de incremento.O componente de baixa frequência do barorreflexo em posição supina apresentou uma associação negativa independente com a variabilidade da pressão arterial sistólica e nos mesmos modelos. Não foi demonstrada associação entre a variabilidade da pressão arterial sistólica com espessura médio-intimal das artérias carótidas. Não foi demonstrada associação da variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento ou da frequência cardíaca com desempenho cognitivo global. Foi demonstrada associação positiva e independente do componente de baixa frequência do espectro de variabilidade da pressão arterial e da frequência cardíaca com domínios cognitivos relacionados ao lobo frontal. Em conclusão, a modulação simpática do tono vascular arterial, a função vascular miogênica e a desregulação do barorreflexo correlacionam-se com a variabilidade da pressão arterial batimento-a-batimento, o que não foi observado em relação `a rigidez arterial,pressão de incremento eespessura médio-intimal carotídea. A variabilidade da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca não apresentaram correlação com o desempenho cognitivo global, mas apresentaram associação positiva e independente com escores de função executiva.

Palavras-chave: Variabilidade. Pressão arterial. Frequência cardíaca. Mecanismos. Cognição. Hipertensão. Idoso.

ABSTRACT

SANTOS, W.B. *Mechanisms of beat-to-beat systolic blood pressure variability and association with cognitive performance in elderly subjects.* 2015. 117 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) - Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2015.

The objective of this study was to investigate the mechanisms of variability of the systolic beat-to-beat blood pressure in elderly individuals through spectral analysis of low frequency components of systolic blood pressure variability, measures of pulse wave velocity and augmentation pressure analysis. In addition, we investigated the association of blood pressure variability with carotid intima-media thickness. Also, we investigated the association between beat-to-beat blood pressure and heart rate variability with cognitive performance in the sample. Arterial pressures were measured by photoplethysmography in supine position and during passive semi-upright. The spectra of variability of systolic blood pressure values were subsequently analyzed in the laboratory. Measures of pulse wave velocity, the reflected wave (augmentation pressure) and ultrasonography for carotid intima-media thickness measurements were performed. The low frequency component of systolic blood pressure variability in the supine and semi-upright position was an independent positive predictor of variability in multiple linear regression models with pulse wave velocity and with augmentation pressure; the low frequency component of the baroreflex in supine position was a negative predictor of variability in the same models. It was not demonstrated association of systolic blood pressure variability with intima-media thickness. It was not demonstrated association of beat-to-beat systolic blood pressure variability or heart rate with global cognitive performance in elderly apparently healthy in regular treatment of hypertension. It was demonstrated a positive and independente association of the low-frequency component of the spectrum of blood pressure and heart rate of variability with cognitive domains related to the frontal lobe (matrix reasoning and executive function score). In conclusion, sympathetic modulation of vascular tone, arterial vascular myogenic function, and baroreflex deregulation are predictors of beat-to-beat systolic blood pressure variability, unlike arterial stiffness and augmentation pressure. While blood pressure variability shows no association with carotid intima-media thickness or global cognitive performance in apparently healthy normotensive and hypertensive elderly under anti-hypertensive treatment. The heart rate variability showed no correlation with global cognitive performance in this age group, but presented positive and independent association with executive function score. Sympathetic modulation of arterial vascular tone and myogenic function also exhibited positive and independent association with matrix reasoning.

Keywords: Variability. Blood pressure. Heart Rate. Mechanisms. Hypertension. Cognition. Elderly.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AP -	Augmentation Pressure (pressão de incremento)
BRS -	Baroreflex Sensitivity (Sensibilidade barorreflexa)
CAMCOG-R -	*The Cambridge Examination for Mental Disorder of the Elderly: Revised*
cfPWV -	Carotid Femoral Pulse Wave Velocity (velocidade da onda de pulso carótida-femoral)
CV -	Coeficiente de variação
DP -	Desvio-padrão
EMI -	Espessura Médio-Intimal
FC -	Frequência Cardíaca
HA -	Hipertensão Arterial
HVE -	Hipertrofia Ventricular Esquerda
IBGE -	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IMC -	Índice de Massa Corporal
LF-BRS -	Componentes de baixa frequência da sensibilidade barorreflexa
MAPA -	Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial

PA -	Pressão Arterial
PAD -	Pressão Arterial Sistólica
PAS -	Pressão Arterial Sistólica
PP -	Pressão de Pulso
RAVLT -	Rey Auditory Verbal Learning Test
VOP -	Velocidade de Onda de Pulso
VPAS -	Variabilidade da Pressão Arterial Sistólica
WAIS-III -	Wechsler Adult Intelligence Scale, 3rd edition

SUMÁRIO

	INTRODUÇÃO.....	11
1	**ARTIGO 1 - ROLE OF VASCULAR STIFFNESS AND SYMPATHETIC MODULATION ON BEAT-TO-BEAT SYSTOLIC BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN ELDERLY SUBJECT**.....	17
2	**ARTIGO 2 - SPECTRAL ANALYSES OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY AND THEIR ASSOCIATION WITH COGNITIVE PERFORMANCE IN ELDERLY HYPERTENSIVE SUBJECTS**…..	39
3	**DISCUSSÃO**.....	65
	CONCLUSÃO.....	66
	REFERÊNCIAS.....	73
	APÊNDICE - Tabelas suplementares 1 e 2 do artigo 2.....	77
	ANEXO A - Manual de Instruções para aplicação do CAMCOG-R.....	78
	ANEXO B -Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey.....	102
	ANEXO C - Raciocínio matricial e dígitos.....	104
	ANEXO D - Vocabulário.....	105
	ANEXO E - Compreensão.....	106
	ANEXO F - Códigos.....	107
	ANEXO G - Procurar símbolos.....	108
	ANEXO H - Teste de trilha parte A (Trail Making test A).....	111
	ANEXO I - Teste de trilha parte A (Trail Making test B).....	113
	ANEXO J - Escala de Beck.....	115
	ANEXO L - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	117

INTRODUÇÃO

A parcela de idosos na população brasileira tem aumentado expressivamente nas últimas décadas. Segundo o Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE), vivem no país 18 milhões de pessoas acima de 60 anos de idade, o que representa 12% da população brasileira[1]. A prevalência de hipertensão arterial (HA) aumenta com o avançar da idade de forma que mais de 60 % da população com 65 anos de idade ou mais apresentam HA, definida como pressão arterial sistólica (PAS) maior ou igual a 140 mmHg, uma pressão arterial diastólica (PAD) maior ou igual a 90 mmHg ou estão recebendo tratamento anti-hipertensivo regular. Dados do Framingham Heart Study sugerem que um indivíduo normotenso aos 55 anos de idade apresenta um risco de 90 % de desenvolver HA nos próximos anos de vida.[2] Atualmente, 63,2% das pessoas com 65 anos ou mais apresentam hipertensão arterial (HA) sistêmica contra 57,8% em 2006.[3] A partir dos 60 anos de idade a maior prevalência é de HA sistólica isolada uma vez que a PAD tende a fazer um plateau em torno dos 55 anos de idade e a reduzir com o envelhecimento, gerando elevação da pressão de pulso. A HA sistólica acomete entre 61,2 e 68,9 % da população com idade $\geq$60 anos nos Estados Unidos.[4] O aumento da pressão arterial sistólica e da pressão de pulso (PP) são os principais fatores de risco para doenças cardiovasculares nos idosos.

O aumento da prevalência de HA sistólica está relacionado ao progressivo aumento da rigidez arterial nesta faixa etária. Segundo estudos em modelos animais, este enrijecimento da parede arterial associado ao envelhecimento é decorrente de diversas alterações estruturais na parede arterial, incluindo aumento quantitativo de colágeno, alterações qualitativas do colágeno, redução do conteúdo de elastina, fragmentação e calcificação da elastina, assim como alterações no tono muscular liso e na função endotelial, que resultam em redução da complacência arterial.[5] Este aumento da rigidez da paredee o aumento do tono muscular liso arterial determinam aumento da velocidade da onda de pulso (VOP) propagada centrifugamente pelas artérias a cada sístole ventricular.Adicionalmente à onda de pulso propagada centrifugamente (e ligeiramente antecedente à onda de fluxo

laminar), cada ciclo cardíaco gera uma onda refletida que segue sentido inverso em direção à aorta central. Esta onda refletida, que provavelmente se origina nas artérias menores e arteríolas, é proporcional à redução de complacênciaarterial e, em parte, modulada pelo óxido nítrico.[6] A maior velocidade da onda refletida proporcional à redução de complacência arterial faz com que a mesma atinjaa onda de pulso propagada ainda na sístole e alteresua forma e amplitude. Este encontro de ondas propagada e refletida determina um incremento na onda de pulso denominado pressão de incremento ("*augmentation pressure*") com resultante elevação da pressão arterial sistólica(PAS) sem elevação correspondente do nível da pressão arterial diastólica(PAD) a partir dos 50 anos de idade. Este aumento da rigidez vascular associado à redução de distensibilidade e complacência com consequente aumento da pressão de incremento da onda refletida determina o aumento da prevalência de HA sistólica isolada na população acima de 60 anos de idade.

Outra característica do envelhecimento é a redução da resposta cardiovascular ao estímulo beta adrenérgico apesar do aumento dos níveis de norepinefrina, epinefrina e maior ativação simpática do sistema nervoso autônomo.[5] Este fato, aliado ao enrijecimento arterial e menor distensibilidade dos vasos centrais (aorta e carótidas) contribui para menor eficácia do barorreflexo nos indivíduos idosos. [7]

Uma característica da PAS em idosos hipertensos é a sua maior variabilidade comparada à PAS de indivíduos jovens.[8] A variabilidade de PAS pode ser avaliada através de medidas de dispersão como o desvio-padrão (DP), variância oucoeficiente de variação, e classificada em longo prazo (medidas de PA visita a visita), médio prazo (medidas residenciais de PA dia-a-dia), curto prazo (medidas descontínuas através da monitorização ambulatorial da pressão arterial [MAPA]) ou de muito curto prazo (medidas contínuas da PA batimento-a-batimento).[9]

O foco deste estudo baseia-se na variabilidade de muito curto prazo, ou seja, a variabilidade batimento a batimento da PAS. A PA batimento-a-batimento pode ser medida através de transdutor acoplado a cateter intra-arterial ou de modo não invasivo através da fotopletismografia digital. Em ambos os casos, o registro da PA batimento-a-batimento permite a análise espectral dos seus componentes de baixa e de alta frequência.[9] A análise espectral dos componentes oscilatórios de PA batimento-a-batimento permite detectar variações ultra-curtas nos domínios do

tempo e da frequência. Em humanos, os componentes de baixa frequência da variabilidade da PAS estão associados à modulação simpática do tono vascular e à modulação miogência vascular, enquanto os componentes de alta frequência refletem o efeito dos movimentos respiratórios na PA.[10] Esta análise das variações contínuas de PAS e de frequência cardíaca (FC) nos fornece informações acerca da modulação do sistema nervoso autônomo sobre o sistema cardiovascular.

Está claramente estabelecido que a elevação da média dos níveis de PAS está associada à lesão de órgãos alvo, e sua redução por estratégias terapêuticas higienodietéticas ou farmacológicas associa-se à redução de morbimortalidade cardiovascular. Está bem estabelecido que HA sistólica, considerando-se a média dos níveis tensionais,associada-se à declínio cognitivo nos adultos e idosos.[11,12] Mais recentemente, o aumento da variabilidade da PAS também tem sido associada à lesão de órgãos alvo em estudos transversais e longitudinais.[9] Entretanto, a associação entre variabilidade da PAS e desempenho cognitivo é controversa. A maior variabilidade de PAS foi associada tanto ao melhor quanto ao pior desempenho cognitivo,[13,14] dependendo dos métodos de medida da PAS e dos testes de avaliação neuropsicológica utilizados. As alterações cognitivas observadas nos indivíduos hipertensos estão particularmente associadas aos domínios cognitivos associados ao lobofrontal. Os vasos arteriais que irrigam o lobo frontal apresentam menor calibre tornando esta região mais susceptível à flutuação da pressão arterial e obstruções ao fluxo sanguíneo. Assim, testes que avaliam as funções executivas, atenção, velocidade psicomotora, raciocínio abstrato, podem ser mais poderosos para detecção de alterações do desempenho cognitivo do que propriamente testes relacionados à memória.[14]

Este estudo se concentrou na variabilidade da PAS de muito curto prazo. Para tal, foi medido o desvio-padrão dos valores de PAS batimento-a-batimento. Também foi utilizada a análise espectral dos componentes oscilatórios da PA batimento-a-batimento. Embora diversos mecanismos estejam associados à variabilidade da PAS batimento-a-batimento, os principais fatores são as alterações da modulação simpática do tono arterial e do barorreflexo,[8,15] enquanto a rigidez da parede arterial está associada à menor eficácia do sistema barorreflexo para amortizar as flutuações da PA.[7,15-17] Além disso, a variabilidade de PAS batimento-a-batimento foi recentemente associada à lesão subclínica de órgão alvo, como o aumento de espessura médio-intimal (EMI),[18] hipertrofia ventricular esquerda (HVE)

e disfunção renal em hipertensos não controlados.[19] Contudo, estudos de correlação de variabilidade PAS e alteração cognitiva são escassos e controversos, especialmente no que tange à variabilidade batimento-a-batimento.

No primeiro artigo, foi avaliado o papel da modulação simpática e da rigidez vascular na variabilidade da PAS de indivíduos idosos normotensos hipertensos e em tratamento anti-hipertensivo farmacológico. Foi testada a hipótese de que o aumento da modulação simpática do tono vascular arterial, a redução da sensibilidade baroreflexa e o aumento da rigidez arterial estão associados ao aumento da variabilidade da pressão arterial sistólica (PAS). Para tanto, foi utilizada análise espectral do componente de variabilidade de pressão arterial que se situa na banda de baixa frequência (0,04-0,15 Hz) do espectro de variação da PAS, que nos fornece dados para cálculo da variabilidade da PAS em si, da função vascular miogênica, da modulação simpática da PAS e do barorreflexo. Para avaliar a rigidez vascular, medidas de velocidade de onda de pulso (VOP) e medidas de pressão de incremento (*augmentation pressure*, AP) da onda refletida foram utilizadas. Complementarmente, foi testada a hipótese de que a maior variabilidade da PAS batimento-a-batimento, medida pelo desvio-padrão, estaria associada à maior espessura médio-intimal (EMI) das artérias carótidas..

Embora esteja bem estabelecido que a HA, avaliada pela média da PAS seja um fator de risco para doença cardiovascular,[20] flutuações maiores e rápidas da PAS podem prejudicar a auto-regulação da perfusão cerebral resultando em lesõesneuronais e declínio cognitivo.[21,22] Contudo, os mecanismos envolvidos na associação entre HA e declínio cognitivo não são completamente compreendidos.

No segundo artigo, foi investigada a associação entre a variabilidade da PAS e da FC, avaliadas pela análise espectral, com o desempenho cognitivo global em indivíduos idosos normotensos e hipertensos. Foi testada a hipótese de que maior variabilidade de PAS está associada ao menor desempenho cognitivo global em indivíduos hipertensos idosos. Em análise exploratória, também foi estudada a correlação entre diversos domínios cognitivos e índices de variabilidade da PAS e da FC. Para atingir este objetivo, foram utilizados diferentes modelos de regressão linear múltipla estabelecendo como variáveis independentes diversos índices provenientes da análise espectral dos componentes de baixa frequência (0,04-0,15 Hz) e de alta frequência (0,15-0,40 Hz) da PAS e FC com ampla avaliação

neuropsicológica. Os escores provenientes da avaliação neuropsicológica ampla constituíram as variáveis dependentes nestes modelos.

1 ARTIGO 1 – ROLE OF VASCULAR STIFFNESS AND SYMPATHETIC MODULATION ON BEAT-TO-BEAT SYSTOLIC BLOOD PRESSURE VARIABILITY IN ELDERLY SUBJECTS

ARTIGO 1

Role of Vascular Stiffness and Sympathetic Modulation on Beat-to-beat Systolic Blood Pressure Variability in Elderly Subjects

Wellington Bruno Santos, Ana Rosa Cunha, Marcela Casanova, Michelle Trindade, Marcelle Maltez, Paulo Farinatti, Walace Monteiro, Roberto Alves Lourenço, Mario Fritsch Toros Neves, Wille Oigman, Pedro Paulo Soares, Thiago Rodrigues Gonçalves, Marcelo Lima de Gusmão Correia

Artigo submetido à *American Journal of Hypertension*, em 04/12/2014

OBJETIVO GERAL:

1. Investigar o papel da modulação simpática e miogênica do tono vascular arterial e do barorreflexosobre a variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento em idosos normotensos e hipertensos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2. Investigar o papel da rigidez arterial, da onda refletida e da espessura médio-intimal da artéria carótida sobre a variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento em idosos normotensos e hipertensos.
3. Investigar a relação da variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento com a espessura médio-intimal de carótidas.

MÉTODOS:

Desenho do estudo: transversal e observacional. Os participantes normotensos foram recrutados entre idosos que frequentavam a Universidade Aberta da Terceira Idade. Os participantes hipertensos foram recrutados em duas clínicas de especialidade e em um consultório particular. HA foi definida como PAS$\geq$140 mmHg e/ou PAD$\geq$ 90 mmHg. Foram realizadas medidas de PA com esfigmomanômetro

eletrônico e fotopletismografia. Também realizadas medidas da velocidade de onda de pulso e medidas da pressão de incremento com tonometria planar. A medida de EMI foi realizada com ultrassonografia.

RESULTADOS PRINCIPAIS:

1. O componente de baixa frequência obtido pela análise espectral da pressão arterial sistólica e que representa a modulação simpática do tono vascular arterial e da função vascular miogênica, é um preditor positivo independente de variabilidade da pressão arterial sistólica na posição supina e durante o “head-up tilt test”.

2. O componente de baixa frequência do barorreflexo, que representa o ganho barorreflexo cardio-vagal e simpático na análise espectral, é um preditor negativo de variabilidade batimento-a-batimento da pressão arterial sistólica na posição supina.

3. A velocidade da onda de pulso e a pressão de incremento (“*augmentation pressure*”) não são preditores independentes de variabilidade batimento-a-batimento da pressão arterial sistólica em idosos normotensos e hipertensos tratados farmacologicamente.

4. A variabilidade batimento-a-batimento da pressão arterial sistólica medida pelo desvio-padrão não se correlaciona com a espessura médio-intimal da artéria carótida.

.

CONCLUSÕES:

1. A modulação simpática e vascular miogênica são preditores positivos independentes, enquanto o ganho barorreflexo cardio-vagal e simpatico é um preditor negativo, da variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento em idosos normotensos e hipertensos aparentemente saudáveis, sob tratamento anti-hipertensivo.

2. A rigidez arterial, a pressão de incremento e a espessura médio-intimal da artéria carótida não estão associadas `a variabilidade da pressão arterial sistólica

batimento-a-batimento em idosos normotensos e hipertensos aparentemente saudáveis, sob tratamento anti-hipertensivo.

Role of Vascular Stiffness and Sympathetic Modulation on Beat-to-beat Systolic Blood Pressure Variability in Elderly Subjects

Running head: BP variability, vascular stiffness, elderly

Keywords: blood pressure variability- sympathetic modulation- arterial stiffness- wave reflection-Intima-media thickness

Authors: WB Santos1, AR Cunha1, M Casanova1, M Trindade1, M Maltez2, P Farinatti2, W Monteiro2, RA Lourenço1, MFT Neves1, W Oigman1, PP Soares3, TR Gonçalves3, MLG Correia1

1. Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

2. Physical Activity and Health Promotion Laboratory, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

3. Department of Physiology and Pharmacology, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil.

The authors declare no conflict of interest.

Abstract

BACKGROUND: Increased beat-to-beat systolic blood pressure (BP) variability in elderly hypertensives has been correlated with augmented vascular stiffness and both autonomic and baroreflex dysregulation. However, the interplay between sympathetic modulation of vasculature and vascular stiffness are poorly understood.

METHODS: We tested the hypothesis that increased sympathetic modulation of blood pressure (LF-SBP), reduced gain of baroreflex (LF-BRS) and elevated vascular stiffness are correlated with augmented beat-to-beat systolic BP variability in elderly subjects. We also explored the association between beat-to-beat variability of systolic BP with carotid artery intima-media thickness (IMT).

RESULTS: In adjusted multiple linear regression models, LF-SBP but not augmentation pressure or pulse wave velocity was an independent predictor of

systolic BP variability in supine and semi-upright position. LF-BRS was a negative independent predictor of systolic beat-to-beat BP variability only in supine position. Beat-to-beat systolic BP variability did not predict carotid artery IMT.

CONCLUSIONS: Our results suggest that sympathetic and myogenic vascular modulation, but not vascular stiffness or wave reflection, is a positive independent predictor of beat-to beat systolic BP variability in normotensive and hypertensive senior subjects.

Introduction

Beat-to-beat systolic blood pressure (BP) variability is increased in hypertensive and elderly subjects.[1] Furthermore, increased beat-to-beat systolic BP variability is associated with subclinical end-organ damage. For instance, increased beat-to-beat systolic BP variability has been correlated to increased carotid artery intima media thickness (IMT),[2] renal dysfunction and ventricular hypertrophy.[3]

Although many factors have been associated with exaggerated systolic BP variability in elderly hypertensive subjects, it has been particularly correlated with increased vascular stiffness, and both autonomic and baroreflex dysregulation.[4] Pulse wave velocity (PWV) and augmentation pressure (AP) are measures of vascular stiffness and wave reflection, respectively, which have been shown to be elevated in senior persons.[5-7] Also, aging has been associated with increased sympathetic activation but reduced alpha 1 adrenergic vascular responsiveness.[8]Furthermore,baroreflex gain has been shown to be inversely associated with arterial stiffness in normotensive and hypertensive individuals.[9]

The interplay between sympathetic modulation of vasculature and both vascular stiffness and wave reflection are poorly understood as determinants of beat-to-beat systolic BP variability. Therefore, we tested the hypothesis that increased sympathetic modulation of blood pressure, reduced gain of baroreflex and elevated vascular stiffness are associated with augmented beat-to-beat systolic BP variability in elderly subjects. We also explored the association between beat-to-beat systolic BP variability with carotid artery IMT.

Methods

Study Design and Participants

The study followed a cross-sectional and observational design. We recruited 62 community-dwelling normotensive (n=20) and hypertensive (n=42) subjects with ages between 60 and 79 years old. The normotensive participants were recruited among elderly subjects who attend activities at “Universidade Aberta da Terceira Idade”. This is a community-oriented program supported by the State University of Rio de Janeiro which offers several free courses to the elderly population. Therefore, the normotensive participants were not recruited in a health care setting. The hypertensive subjects were recruited at 2 university specialty clinics and 1 private office.

Hypertension was defined as a systolic BP$\geq$ 140 mmHg and/or diastolic BP$\geq$90 mmHg or use of antihypertensive drugs. Anti-hypertensive treatment had to be stable for at least 2 months prior recruitment. The exclusion criteria consisted of Parkinson disease, dementia, depression, history of neurologic disease or neurosurgery, motor deficits, any neurovascular events, diabetes mellitus, morbid obesity (that is, body mass index$\geq$40.0kg/m2), decompensated thyroid dysfunction, severe heart disease, systolic dysfunction, atrial fibrillation or other relevant arrhythmias, glomerular filtration rate < 30 mL/min estimated by Cockcroft-Gault formula, use of beta-adrenergic blockers, sympatholytic or other negative chronotropic medications, use of 4 or more anti-hypertensive medications, and use of anti-depressants or benzodiazepines. The following co-morbidities associated with the metabolic syndrome were allowed: hyperlipidemia, glucose intolerance, overweight and non-morbid obesity.

Subjects underwent complete physical examination by a cardiologist. Office BP was measured after a 10-minute rest in seated position, with a calibrated electronic sphygmomanometer Omron HEM-711 (Omron Healthcare Inc., Lake Forest, IL, USA).[10] The average of 3 measurements 5 minutes apart was computed. The study was approved by the ethical committee of the State University of Rio de Janeiro Teaching Hospital. All participants signed a written informed consent according to resolution #196/1996 of the National Health Council.

Non-invasive Beat-to-beat Blood Pressure Measurement

Subjects were instructed to fast after midnight and to avoid smoking or caffeine. A light meal was permitted at lunchtime (12:00 pm). Participant´s height, weight, and body mass index were measured on the day of the test. Beat-to-beat BP measurement was performed at rest in a quiet room, with controlled temperature (25 ± 3oC), between 2:00 pm and 5:30 pm. Subjects were instructed to breathe normally, to avoid deep breaths and were not allowed to speak or sleep during data acquisition. Supine non-invasive continuous beat-to-beat BP was measured by plethysmography (FinometerR, Finapress Medical Systems, Amsterdam, The Netherlands) for 15 minutes after a 5-minute adaptation period with a sampling rate of 200 Hz and 5-millisecond resolution. Afterwards, the participant was passively placed in a 70-degree semi-upright position for 30 minutes. A 12-lead electrocardiogram was recorded throughout the test.

Data Analysis

Beat-to-beat systolic BP was first analyzed with BeatscopeR Software (FinapressR, TNO-TPD, Biomedical Instrumentation, Amsterdam, The Netherlands) and then analyzed with MATLABR v.6.0, according to standard recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Eletrophysiology.[11] Heart rate was derived from beat-to-beat BP wave recording. The time considered for analyses was the entire 15 minutes in supine position and the period between the 10thand 20th minute in semi-upright position. The autonomic components of BP variability were obtained by the calculation of the absolute spectral power in the low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz) and high frequency (HF; 0.15-0.40 Hz) bands. Spectral power of BP in the LF band reflects sympathetic and myogenic modulation of vascular tone, while the HF band depends on mechanical factors (that is, stroke volume, cardiac output and respiration).[12] Baroreflex sensitivity was estimated by the alpha coefficient (LF-BRS) method as follows: the root squared ratio of systolic BP and beat-to-beat interval spectral powers in LF band. This parameter reflects the baroreflex control of the sinus node in response to BP changes.[13]

Blood pressure measurements

Non-invasive brachial BP and heart rate were measured 3 times using automatic oscillometric digital BP monitor (HEM-705CP,OmronHealthcareInc., Lake Forest, IL,

USA) in the left arm of the subject, in the supine position. The mean of 3 measurements was entered into SphygmoCor (AtCor Medical, Australia) as the reference BP of the subject.

Vascular Stiffness

Carotid-femoral PWV (cfPWV), a measure of aortic stiffness, was measured using a validated and highly reproducible automatic device (CompliorR; Colson, Paris, France), which calculates cfPWV from 2 transducers, one placed over the common carotid artery at the base of the neck and the other positioned over the femoral artery. The 80 % of the direct carotid-femoral distance (common carotid artery-common femoral artery x 0.8) was used for calculations as well as other recommendations on user procedures.[14] The validation of this automatic method and its reproducibility have been published elsewhere.[15] The arithmetic mean of 3 consecutive measures of cfPWV was used in the analyses.

Wave Reflection and Central Hemodynamics

Applanation tonometry was performed with the SphygmoCorR system (Atcor Medical, Australia) with the subject in the supine position, resting the arm on a rigid surface, and with the sensor placed on the radial artery. Central aortic pressure was calculated from the radial pulse wave analysis with the use of a validated transfer function.[15] Augmentation pressure was also obtained by this method.

Carotid Ultrasound

The subject was in supine position with slight hyperextension and rotation of the neck in the opposite direction the ultrasound probe. A linear array, multiple-frequency transducer (7–12 MHz) attached to a high-resolution B-mode ultrasound system was used to acquire images by a single sonographer blind to clinical data of subjects. Simultaneous electrocardiogram was recorded to assure the timing of end-diastolic images. Manual measurement of the IMT was performed in the common carotid artery bilaterally, in regions free of plaque and located approximately 20 mm from carotid bulbs. At least 3 values were obtained in different sites of this segment, and the mean value of 6 measurements, three from each side, was used for analyses.

Biochemical Analyses

Fasting glucose, total cholesterol, triglycerides and creatinine were measured enzymatically at the hospital pathology laboratory.

Statistical Analyses

The Shapiro-Wilk test was used to evaluate normal distribution. Data are expressed as mean ± standard error or deviation as appropriate. Results from hypertensive and normotensive subjects were compared using the Student´s unpaired t-test for continuous variables normally distributed or Mann-Whitney rank-sum tests for skewed distributed variables. Spectral analyses data, cfPWV and AP were log-transformed for analyses. Bivariate correlation was done to evaluate associations between variables, and multiple linear regression analyses were done to investigate the independent association of each covariate on beat-to-beat systolic BP variability which was defined as the log of beat-to-beat systolic BP standard deviation. We limited the maximum number of covariates in multiple linear regression models to 6 to assure adequate statistical power considering the small sample size of the study. Most linear regression models were not adjusted for age because normotensive and hypertensive subjects had similar ages. All tests were two-sided and a p-value< 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with SPSS v. 22 (SPSS Inc., Chicago, USA).

Results

Demographic, clinical and biochemical characteristics, central hemodynamics, and the use of anti-hypertensive medications are shown in table 1. The study sample was comprised of 20 normotensive (32 %) and 42 hypertensive (68%) subjects. The majority of hypertensive subjects were receiving pharmacological treatment and most of them were taking more than one anti-hypertensive medication (table 1). There were no significant differences in age and biochemical profile between normotensive and hypertensive subjects. The use of alcohol and tobacco was infrequent among participants. Hypertensive participants had higher BMI, prevalent obesity, glucose intolerance and, as expected, higher office and central systolic BP along with greater pulse pressure than the normotensive counterparts (table 1).

Hypertensive subjects had higher systolic BP in supine and in semi-upright position, whereas LF-BRS was higher than in normotensive counterparts only in the supine position (table 2). There were no significant differences in systolic BP variability, total power, low frequency and high frequency power between hypertensive and normotensive subjects (table 2). In the supine position, beat-to-beat systolic BP variability was positively correlated with AP and LF-SBP, and there was a negative correlation with LF-BRS. In the semi-upright position, beat-to-beat systolic BP variability was positively correlated with LF-SBP and negatively correlated with LF-BRS (table 3).

In multiple linear regression models adjusted for sex, BMI and diagnosis of hypertension, LF-SBP was a positive independent predictor of beat-to-beat systolic BP variability in supine and in semi-upright position whereas cfPWV and AP were not predictive (tables 4 and 5). Of note, LF-BRS was a negative predictor of beat-to-beat systolic BP variability only in the supine position. We also observed that beat-to-beat systolic BP variability, adjusted for age, sex, diagnosis of hypertension and total cholesterol, was not an independent predictor of carotid artery IMT (table 6).

Discussion

We have shown that sympathetic modulation of vascular tone is positively and independently associated with beat-to-beat systolic BP variability after controlling for sex, BMI, diagnosis of hypertension, vascular stiffness (that is, cfPWV) or vascular wave reflection (that is, AP) in supine and semi-upright position. Also, in the supine position, LF-BRS is inversely associated with beat-to-beat systolic BP variability after similar model adjustments. These findings partially disprove our hypothesis because neither arterial stiffness nor wave reflection was independent predictors of beat-to-beat systolic BP variability in elderly subjects. However, in support to the hypothesis, sympathetic vascular modulation was a moderate independent predictor of beat-to-beat systolic BP variability. Unlike other studies, beat-to-beat systolic BP variability was not associated with carotid artery IMT.

Although we have found a moderate correlation between beat-to-beat systolic BP variability with AP, beat-to-beat systolic BP variability was not independently

associated with AP or cfPWV in adjusted models. These results are partly in disagreement with those of Schilacci et al[16] who demonstrated that short-term variability of 24-hour systolic BP has an independent, although moderate, relation with aortic stiffness in hypertensive subjects. In contrast, our findings are in accordance with those of Heffernan et al,[17] who investigated the components of systolic BP variability in young and elderly subjects. Their observations suggested that increased beat-to-beat systolic BP variability with aging are not correlated to age-dependent increases in vascular stiffness or wave reflection. These discrepancies are partly related with different nature of beat-to-beat and 24-hour ambulatory BP variability. In this regard, Webb &Rothwell[18] did not demonstrate a correlation between beat-to-beat systolic BP variability and 24-hour ambulatory BP in patients who suffered cerebrovascular accidents[2018]. Thus, while 24-hour systolic BP variability is correlated with arterial stiffness,[16] it may not be necessarily correlated with beat-to-beat systolic BP variability. Moreover, our findings suggest that functional, rather than structural, factors are associated with beat-to-beat systolic BP variability, as previously reported.[16,19] Our findings also suggest that LF-BRS is a negative independent predictor of beat-to-beat systolic BP variability in the supine position. This result is in line with previous reports showing that aging is associated with a substantial reduction in baroreflex buffering.[8,20] Contrary to our expectation, LF-BRS was not independently associated with beat-to-beat systolic BP variability during semi-upright position, which might have been determined by the interference of anti-hypertensive medication on baroreflex.

Notably, we did not observe a difference between beat-to-beat systolic BP variability in normotensive and hypertensive subjects. This result is in partial disagreement with a report by Mancia et al[19]showing greater variability of 24-hour intra-arterial blood pressure in daily life recordings in hypertensive subjects. This discrepancy could be explained by the fact that hypertensive subjects did not discontinue anti-hypertensive medications in our study and because we measured standard deviation of beat-to-beat systolic BP values in laboratory conditions rather than beat-to-beat 24-hour blood pressure variability by ramp analysis. Furthermore, neither normotensive nor treated hypertensive subjects present orthostatic intolerance during head-up tilt test, which suggests preservation of mechanisms involved in baroreflex regulation. This result is not surprising given that participants, except for the presence of treated

hypertension, were likely healthier than age-matched community-dwelling individuals living in Rio de Janeiro.

Importantly, our results did not show an association between beat-to-beat systolic BP variability and carotid artery IMT. This result is in contrast to that of Manios et al[2] who demonstrated that beat-to-beat systolic BP variability is an independent predictor of carotid artery IMT. One possible explanation for the difference between studies is the fact that we used standard deviation of beat-to-beat systolic BP whereas Manios et al[2] used time rate to assess short-term BP variation. Notably, we did not show a difference between carotid artery IMT in normotensive and hypertensive subjects, which is another indication of a healthier state of study participants despite hypertension.

Of note, Fantin et al[21] have demonstrated that augmentation index (AIX) 75%, an important measurement of arterial wave reflection, increases with age until about 55 years old and plateaus afterwards. Because we studied elderly subjects between 60 and 79 years old, we did not use AIX 75 % for analyses. Another aspect to consider is that 55% of participants were women and AIX 75% is affected by shorter stature in females.[22] Instead, AP is considered a better measurement as it continues to increase steadily with age and is not affected by height.[21] Likewise, PWV is thought to be a more appropriate measure of arterial stiffness in older individuals.[5]

Our study has several limitations. First, the sample size of the study was small in part due to the difficulty in recruiting normotensive individuals within this age range. Second, the IRB did not permit anti-hypertensive medication holdings because of monitoring and safety concerns. Third, studies were carried out under laboratory conditions which do not reflect systolic BP behavior in daily life. However, beat-to-beat BP variability, even as short as 10 minutes, outperform 24-hour ambulatory and home BP monitoring in the assessment of end organ damage.[3]Forth, we studied beat-to-beat systolic BP variability by standard deviation, a classical measure of dispersion, whereas other studies used time rate of BP variation.[2,9] Notwithstanding, the reproducibility of time rate of BP variation has not been investigated,[2]whereas it has been demonstrated that standard deviation and coefficient of variation are fairly reproducible.[23,24] Fifth, myogenic vascular function is also represented in the LF band of systolic BP spectrum. Therefore, by means of spectral analysis, it is not possible to

separate sympathetic from vascular myogenic modulation.[12] Sixth, we did not assess beat-to-beat systolic BP variability in young control subjects because the focus of the study was the comparison of that variable between normotensive and hypertensive elderly subjects. Another important limitation is the fact that the cross-sectional design of the study does not permit causality inferences.

Conclusions

Our results suggest that sympathetic and myogenic vascular modulation, but not vascular stiffness or wave reflection, is an independent positive predictor of beat-to-beat systolic BP variability in normotensive and treated hypertensive senior subjects. Also, beat-to-beat BP variability was not associated with carotid artery IMT. While sympathetic and myogenic vascular modulation seems to play a relevant role in physiological regulation of beat-to-beat systolic BP variability, structural vascular abnormalities might contribute to blood pressure variability in pathological conditions such as atherosclerosis, diabetes mellitus and uncontrolled or resistant hypertension.

Acknowledgments

We want to thank Prof. Renato Veras and Prof. Celia Caldas for allowing us to recruit subjects at the “Universidade Aberta da Terceira Idade”. We are thankful to CAPES and FAPERJ for the financial support.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

References

1. Mancia G, Ferrari A, Gregorini L, Parati G, Pomidossi G, Bertinieri G et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. Circ Res 1983; 53(1): 96-104.

2. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, Barlas G, Koroboki E, Tsouma I et al. Short-term beat-to-beat but not ambulatory blood pressure variability is correlated to carotid intima-media thickness. Blood Press Monit 2014; 19(5): 288-293.

3. Wei FF, Li Y, Zhang L, Xu TY, Ding FH, Wang JG et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. Hypertension 2014; 63(4): 790-796.

4. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nat Rev Cardiol 2013; 10(3): 143-155.

5. McEniery CM, Yasmin, Hall IR, Qasem A, Wilkinson IB, Cockcroft JR. Normal vascular aging: differential effects on wave reflection and aortic pulse wave velocity: the Anglo-Cardiff Collaborative Trial (ACCT). J Am Coll Cardiol 2005; 46(9): 1753-1760.

6. Weber T, Auer J, O'Rourke MF, Kvas E, Lassnig E, Berent R et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. Circulation 2004; 109(2): 184-189.

7. Lind L, Fors N, Hall J, Marttala K, Stenborg A. A comparison of three different methods to determine arterial compliance in the elderly: the Prospective Investigation of the Vasculature in Uppsala Seniors (PIVUS) study. J Hypertens 2006; 24(6): 1075-1082.

8. Jones PP, Christou DD, Jordan J, Seals DR. Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. Circulation 2003; 107(13): 1770-1774.

9. Michas F, Manios E, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Toumanidis S, Panerai RB et al. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with arterial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients. Blood Press Monit 2012; 17(4): 155-159.

10. Iglesias Bonilla P, Mayoral Sanchez E, Lapetra Peralta J, Iborra Oquendo M, Villalba Alcala F, Cayuela Dominguez A. [Validation of two systems of self-measurement of blood pressure, the OMRON HEM-705 CP and OMRON M1 (HEM 422C2-E) models]. Aten Primaria 2002; 30(1): 22-28.

11. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996; 93(5): 1043-1065.

12. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34(4): 362-368.

13. Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. Hypertension 2007; 49(1): 120-126.

14. Van Bortel LM, Laurent S, Boutouyrie P, Chowienczyk P, Cruickshank JK, De Backer T et al. Expert consensus document on the measurement of aortic stiffness in daily practice using carotid-femoral pulse wave velocity. J Hypertens 2012; 30(3): 445-448.

15. Gallagher D, Adji A, O'Rourke MF. Validation of the transfer function technique for generating central from peripheral upper limb pressure waveform. Am J Hypertens 2004; 17(11 Pt 1): 1059-1067.

16. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. Hypertension 2012; 60(2): 369-377.

17. Heffernan KS, Jae SY, Lee M, Woods JA, Fernhall B. Arterial wave reflection and vascular autonomic modulation in young and older men. Aging Clin Exp Res 2008; 20(1): 1-7.

18. Webb AJ, Rothwell PM. Physiological correlates of beat-to-beat, ambulatory, and day-to-day home blood pressure variability after transient ischemic attack or minor stroke. Stroke 2014; 45(2): 533-538.

19. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F et al. Daily life blood pressure changes are steeper in hypertensive than in normotensive subjects. Hypertension 2003; 42(3): 277-282.

20. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 293(1): R3-R12.

21. Fantin F, Mattocks A, Bulpitt CJ, Banya W, Rajkumar C. Is augmentation index a good measure of vascular stiffness in the elderly? Age Ageing 2007; 36(1): 43-48.

22. Cheng LT, Tang LJ, Cheng L, Huang HY, Wang T. Limitation of the augmentation index for evaluating arterial stiffness. Hypertens Res 2007; 30(8): 713-722.

23. Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. J Hypertens 2010; 28(5): 918-924.

24. Voogel AJ, van Montfrans GA. Reproducibility of twenty-four-hour finger arterial blood pressure, variability and systemic hemodynamics. J Hypertens 1997; 15(12 Pt 2): 1761-1765.

Table 1. Demographic and clinical characteristics, biochemical results, central hemodynamics and cardiovascular medications of hypertensive and normotensive participants.

	Hypertensives (n=42)	Normotensives (n=20)
Age (yrs)	68.5±5	68.5±6
Male, n (%)	16 (38)	11 (55)
BMI (Kg/m^2)	27.5±3.2	25.1±2.7**
Obesity, n (%)	11 (26)	1 (5)
Office systolic BP (mmHg)	144±8	133±7**
Office diastolic BP (mmHg)	78±8	75±7
Office PP (mmHg)	66±14	58±10*
Glucose (mg/dL)	98±12	95±10
Total Cholesterol (mg/dL)	213±41	206±40
Triglicerydes (mg/dL)	132±71	120±72
e-GFR (mL/min)	74.2±11.7	75.1±11.5
Glucose intolerance, n (%)	7 (17)	1 (5)
cfPWV (m/s)	9.3±2.7	9.3±1.9
AP (mmHg)	18.1±7.2	15.4±5.8
Central Pressure (mmHg)	136.6±18.8	123.5±10.6*
Aortic PP (mmHg)	54.9±13.5	46.4±10.4**
IMT (mm)	0.84±0.14	0.84±0.19
Statin, n (%)	12 (28)	3 (15)
Anti-hypertensives, n (%)		
None	3 (8)	20 (100)
1	16 (39)	-
2	19 (45)	-
3	3 (8)	-
Diuretics	21 (50)	-
CCBs	13 (31)	-

ACEIs	21 (50)	-
ARBs	10 (24)	-

*Data are expressed as mean ± SD or proportions. BP, blood pressure; BMI, body mass index; Obesity, BMI >30; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; AP, augmentation pressure; Aortic PP, aortic pulse pressure; IMT, carotid artery intima media thickness; CCB, calcium channel blocker; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin-II receptor blocker.*p-value< 0.05; **p-value<0.01.*

Table 2. Blood pressure variability and autonomic indices in supine and semi-upright position.

	Supine Position		Semi-upright Position	
	NTN	HTN	NTN	HTN
SBP Variability(mmHg)	6.5±0.4	7.2±0.4	7.2±0.5	7.2±0.4
Averaged SBP(mmHg)	131.6±2.7	148.7±2.7*	129.6±4.1	154.6±2.9*
Total Power of SBP(Hz)	31.8±4.4	35.5±3.2	39.7±4.8	37.9±3.1
LF Power of SBP(Hz)	7.8±1.8	8.0±0.7	16.0±2.8	11.2±1.3
HF Power of SBP(Hz)	3.5±0.8	4.0±0.4	4.0±0.4	5.0±0.5
LF-BRS(ms/mmHg)	4.9±0.5	6.5±0.6	3.5±0.5	3.6±0.3

*Data are expressed as mean±SEM; NTN, normotensives; HTN, hypertensives; SBP, systolic blood pressure; LF, low frequency; HF, high frequency; LF-BRS, low frequency component of baroreflex gain. *p-value<0.001.*

Table 3. Unadjusted correlations of beat-to-beat systolic blood pressure variability in supine and semi-upright position with demographic, clinical, biochemical characteristics, and central hemodynamic and autonomic indices.

	Supine Position		Semi-upright Position	
	R	p-value	R	p-value
Age(years)	-.013	.922	-.173	.180
Gender	-.043	.739	-.178	.167
BMI(Kg/m^2)	.061	.636	.112	.387
HTN	.125	.334	-.022	.868
Office SBP(mmHg)	-.092	.475	.161	.211
Office PP(mmHg)	-.034	.793	.027	.834
Glucose(mg/dl)	-.005	.967	.131	.308
Total cholesterol(mg/dl)	.035	.785	-.012	.929
Triglicerydes(mg/dl)	.122	.345	-.040	.758
Antihypertensive (use)	.118	.359	.010	.937
Antihypertensive (number)	-.060	.644	.008	.953

cfPWV	-.025	.849	-.179	.163
AP	.291	.022	.168	.192
Aortic SBP(mmHg)	.146	.258	.007	.954
Aortic PP(mmHg)	.175	.174	-.120	.353
LF-SBP(Hz)	.443	<.001	.455	<.001
LF-BRS(ms/mmHg)	-.370	.003	-.346	.006

BMI, body mass index; HTN, diagnosis of hypertension; SBP, systolic blood pressure; PP, pulse pressure; carotid-femoral PWV, pulse wave velocity; AP, augmentation pressure; Aortic PP, aortic pulse pressure; LF-SBP, low frequency component of systolic blood pressure variability; LF-BRS, low frequency component of baroreflex gain.

Table 4. Multiple linear regression of beat-to-beat systolic blood pressure variability on autonomic indices and carotid-femoral pulse wave velocity adjusted for sex, body mas index and diagnosis of hypertension.

	Supine Position*				Semi-upright Position**			
	B	CI95%		p	B	CI95%		p
Gender	.018	-.139	.176	.818	-.102	-.261	.058	.206
BMI	-.002	-.026	.022	.851	.008	-.014	.030	.476
HTN	.122	-.046	.290	.151	.008	-.144	.160	.918
LF-SBP	.163	.052	.275	.005	.170	.055	.286	.004
LF-BRS	-.204	-.351	-.057	.008	-.062	-.237	.112	.477
PWV	-.125	-.487	.236	.489	-.093	-.444	.257	.595

*B, regression coefficient; CI, confidence interval; p, p-value;BMI, body mass index; HTN, diagnosis of hypertension; LF- SBP, low frequency component of systolic blood pressure variability; LF-BRS, low frequency component of baroreflex gain; cfPWV, carotid-femoral pulse wave velocity; *R^2=.237, model p-value=.002; **R^2=.210, model p-value=.004.*

Table 5. Multiple linear regression of beat-to-beat systolic blood pressure variability on autonomic indices and augmentation pressure adjusted for sex, body mas index and diagnosis of hypertension.

	Supine Position*				Semi-upright Position**			
	B	CI95%		p	B	CI95%		P
Sex	-.005	-.150	.141	.949	-.134	-.277	.009	.065
BMI	.000	-.023	.022	.969	.008	-.013	.029	.428

HTN	.090	-.074	.254	.276	-.017	-.165	.131	.820
LF-SBP	.158	.048	.269	.006	.197	.089	.305	.001
LF-BRS	-.175	-.315	-.034	.016	-.017	-.179	.145	.836
AP	.105	-.056	.267	.196	.135	-.014	.284	.075

*B, regression coefficient; CI, confidence interval; p, p-value;BMI, body mass index; HTN, diagnosis of hypertension; LF- SBP, low frequency component of systolic blood pressure variability; LF-BRS, low frequency component of baroreflex gain; AP, augmentation pressure; *R^2=.253, model p-value=.001; **R^2=.251, model p-value=.001.*

Table 6. Multiple linear regression of carotid artery intima-media thickness on beat-to-beat systolic blood pressure variability adjusted for sex, age, body mass index diagnosis of hypertension and total cholesterol.

	Supine Position*				Semi-upright Position**			
	B	CI95%		p	B	CI95%		P
Age	.075	-.004	.154	.141	.006	-.002	.014	.141
Sex	.006	-.002	.014	.063	.075	-.005	.156	.065
BMI	.-.013	-.027	.002	.097	-.012	-.027	.002	.100
HTN	.051	-.039	.141	.262	,049	-.041	.139	.281
T Chol	.001	.000	.002	.280	.001	.000	.002	.287

SBP Var	-.027	-.152	.098	.666	.003	-.135	.141	.967

*B, regression coefficient; CI, confidence interval; p, p-value;BMI, body mass index; HTN, diagnosis of hypertension; T Chol, total cholesterol; SBP Var, beat-to-beat systolic blood pressure variability. *R^2=.202, model p-value=.050; **R^2=.199; model p-value=.053.*

2 ARTIGO 2 - SPECTRAL ANALYSES OF SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY AND THEIR ASSOCIATION WITH COGNITIVE PERFORMANCE IN ELDERLY HYPERTENSIVE SUBJECTS

ARTIGO 2

Spectral analyses of systolic blood pressure and heart rate variability and their association with cognitive performance in elderly hypertensive subjects.

Wellington Bruno Santos, Juliana Magalhães Duarte Matoso, Marcele Maltez, Thiago Rodrigues Gonçalves, Marcela Casanova, Irene de Freitas Henriques Moreira, Roberto Alves Lourenço, Walace Monteiro, Paulo Farinatti, Pedro Paulo Soares, Wille Oigman, Mario Fritsch Toros Neves, Marcelo Lima de Gusmão Correia Correia

Artigo publicado no ***Journal of Human Hypertension***, *advanced online publication.J Hum Hypertens 2014 Dec 18. doi: 10.1038/jhh.2014.119. [Epub ahead of print]*

OBJETIVO GERAL:

1. Investigar associação entre a variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento e o desempenho cognitivo global de indivíduos idosos normotensos e hipertensos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

2. Investigar associação entre variabilidade da frequência cardíaca e desempenho cognitivo global de indivíduos idosos normotensos e hipertensos..
3. Avaliar associação de índices de variabilidade pressão arterial sistólica batimento-a-batimento e de frequência cardíaca com o desempenho em

diversos domínios da cognição nos indivíduos idosos normotensos e hipertensos.

MÉTODOS:

Desenho do estudo: transversal e observacional. Os participantes normotensos foram recrutados entre idosos que frequentavam a Universidade Aberta da Terceira Idade. Os participantes hipertensos foram recrutados em duas clínicas de especialidade e em um consultório particular. HA foi definida como PAS≥140 mmHg e/ou PAD≥ 90 mmHg. Foram realizadas medidas de PA com esfigmomanômetro eletrônico e fotopletismografia. Foi realizada ampla avaliação neuropsicológica para desempenho cognitive global, de domínios específicos e de depressão. A variável dependente consistia do resultado total do CAMCOG (desempenho cognitive global) ou de escores de testes para domínios específicos.

RESULTADOS PRINCIPAIS:

1. O diagnóstico de hipertensão arterial e a baixa escolaridade estão associados a uma redução do desempenho cognitivo global nos indivíduos idosos.

2. Índices de variabilidade da pressão arterial sistólica batimento-a-batimento e de frequência cardíaca não estão associados à redução do desempenho cognitivo global nos indivíduos idosos normotensos e hipertensos sem outras comorbidadesem tratamento anti-hipertensivo farmacológico.

3. O componente de baixa frequência da pressão arterial sistólica, que reflete a modulação simpática do tono vascular arterial e da função vascular miogênica, em posição semi-ereta, é um preditor positivo independente do raciocínio matricial.

4. A variabilidade da frequência cardíaca em posição semi-ereta é um preditor positivo independente do escore de função executiva.

CONCLUSÕES:

1. O diagnoóstico de hipertensão arterial e a baixa escolaridade estão associadas `a redução do desempenho cognitivo global de idosos hipertensos sem outras comorbidadesem tratamento anti-hipertensivo farmacológico.

2. A função vascular miogênica e a modulação simpática do tono vascular não estão associadas à redução do desempenho cognitivo global de idosos normotensos e hipertensos sem outras comorbidadesem tratamento anti-hipertensivo farmacológico.

3. A modulação simpato-vagal da frequência cardíaca não está associada ao desempenho cognitivo global de idosos normotensos e hipertensos sem outras comorbidadesem tratamento anti-hipertensivo farmacológico .

4. A variabilidade da pressão arterial sistólica e da frequência cardíacapode estarassociada a tarefas cognitivas relacionadas ao lobo frontal, como funções executivas e raciocínio abstrato.

Spectral analyses of systolic blood pressure and heart rate variability and their association with cognitive performance in elderly hypertensive subjects.

Running title: Blood pressure variability, heart rate variability, and cognitive performance

Authors: Bruno Santos W1, Matoso JMD1, Maltez M2, Gonçalves T3, Casanova M1, Moreira IFH1, Lourenço RA1, Monteiro WD2, Farinatti PTV2, Soares PP3, Oigman W1, Neves MFT1, Correia MLG1

1. Department of Clinical Medicine, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

2. Physical Activity and Health Promotion Laboratory, State University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil.

3. Department of Physiology and Pharmacology, Fluminense Federal University, Niterói, Rio de Janeiro, Brazil

Abstract

Systolic hypertension is associated with cognitive decline in the elderly. Altered blood pressure (BP) variability is a possible mechanism of reduced cognitive performance in elderly hypertensives. We hypothesized that altered beat-to-beat systolic BP variability is associated with reduced global cognitive performance in elderly hypertensive subjects. In exploratory analyses, we also studied the correlation between diverse discrete cognitive domains and indices of systolic BP and heart rate variability. Disproving our initial hypothesis, we have shown that hypertension and low education, but not indices of systolic BP and heart rate variability, were independent predictors of lower global cognitive performance. However, exploratory analyses showed that the systolic BP variability in semi-upright position was an independent predictor of matrix reasoning (B=.08±.03, p-value=.005), whereas heart rate variability in semi-upright position was an independent predictor of the executive function score (B= -6.36±2.55, p-value=.02). We conclude that myogenic vascular and sympathetic modulation of systolic BP do not contribute to reduced global cognitive performance in treated hypertensive subjects. Nevertheless, our results suggest that both systolic BP and heart rate variability might be associated with modulation of frontal lobe cognitive domains such as executive function and matrix reasoning.

Keywords: blood pressure, heart rate, variability, cognition, systolic hypertension, matrix reasoning, executive function, elderly.

Introduction

Ageing is associated with progressive increase in systolic blood pressure (BP) and systolic hypertension is characterized by high BP variability. Although it is well established that hypertension assessed by mean BP is a risk factor for vascular disease, high and rapid fluctuations of BP might impair cerebral perfusion autoregulation resulting in neuronal damage and possible cognitive decline.[1,2] Thus, recent studies have focused on the relationship of BP variability and end-organ disease by the use of different methods of BP variability assessment: continuous beat-to-beat BP monitoring (i.e. very short term BP variability), 24-h BP monitoring (i.e. short term BP variability), day-by-day BP measurements (i.e. mid-term BP variability), and visit-to-visit BP measurements (i.e. long term BP variability).[3-5]

Very short-term BP variability assessed by continuous beat-to-beat BP measurements reflects transient and sudden changes in BP and differs from more gradual BP fluctuations in its mechanisms. Very short-term BP variability can be measured through spectral analyses in the time and frequency domains and is associated with arterial stiffness and baroreceptor function.[5] Beat-to-beat BP variability is also determined by sympathetic outflow, vascular myogenic tone, ventilation, posture, physical activity, sleeping patterns, humoral and emotional factors.1 Ambulatory beat-to-beat 24-h intra-arterial BP recordings show that hypertensive subjects exhibit greater fast fluctuations in systolic BP than in normotensive subjects.[6]

Systolic hypertension has been consistently associated with cognitive decline in the elderly.[7] Nonetheless, the literature addressing the relationship between cognitive performance and BP variability is scarce and controversial. Kanemaru et al studied BP variability through non-invasive 24-h ambulatory blood pressure monitoring and its correlation with cognitive function concluding that higher BP variability was associated with lower cognitive performance,[8] whereas Gunstad et al have shown better cognitive performance in subjects with higher BP variability through 5-minute supine BP measurements.[9]

The mechanisms underlying the association between hypertension and cognitive decline are not fully understood. Therefore, we hypothesized that increased beat-to-beat systolic BP variability assessed by spectral analysis is associated with reduced global cognitive performance in elderly normotensive and hypertensive subjects. In exploratory analyses, we also studied the correlation between discrete cognitive domains and diverse indices of systolic BP and heart rate variability.

Subjects and Methods

Study Design and Subjects

This study followed a cross-sectional and observational design. We recruited 62 community-dwelling normotensive (n=20) and hypertensive (n=42) subjects with ages between 60 and 79 years old. The normotensive participants were recruited among elderly subjects who attend activities at Universidade Aberta da Terceira Idade. This is a community-oriented program supported by the State University of Rio de Janeiro which offers several free courses to the elderly population. Therefore, the normotensive participants were not recruited in a health care setting. The hypertensive subjects were recruited at 2 university specialty clinics and 1 private office.

Hypertension was defined as a systolic BP > 140 mmHg and/or diastolic blood pressure > 90 mmHg or use of antihypertensive medications. Anti-hypertensive treatment had to be stable for at least 2 months prior recruitment. The exclusion criteria consisted of Parkinson disease, abnormal mini mental state examination result (MMSE< 24/25), dementia, depression, a history of neurologic disease or neurosurgery, motor deficits, any neurovascular events, diabetes mellitus, morbid obesity (i.e. body mass index> 39.9 kg/m2), decompensated thyroid dysfunction, severe heart disease, systolic dysfunction, atrial fibrillation or other relevant arrhythmias, glomerular filtration rate < 30 mL/24h (estimated by Cockcroft-Gault formula), use of beta-adrenergic blockers, sympatholytic or other negative chronotropic medications, use of four or more antihypertensive medications, and use of antidepressants or benzodiazepines. The following co-morbidities associated with

the metabolic syndrome were allowed: hypertension, hyperlipidemia, glucose intolerance, overweight and non-morbid obesity (Table 1).

Subjects underwent complete physical examination by a cardiologist. Office BP was measured after a 10-minute rest in seated position with a calibrated automatic sphygmomanometer Omron HEM-711 (Omron Healthcare, USA). The average of three measurements 5 minutes apart was computed.[10] The study was approved by the ethical committee of the Rio de Janeiro State University Hospital. All participants signed a written informed consent according to Resolution #196/1996 of the National Health Council.

Neuropsychological Evaluation

Neuropsychological assessment was performed by a researcher trained and supervised by an experienced neuropsychologist. This researcher was not blind to the diagnosis of hypertension, whereas the cardiologist was blind to the neuropsychological evaluation. The neuropsychological evaluation consisted of the Cambridge Cognition-revised (CAMCOG-R), section B of the Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly-revised (CAMDEX-R)[11], adapted and validated to Brazilian Portuguese,[12] Trail Making Test A and B (TMT A and B), the Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) and selected subtests of Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III).10 Depression symptoms were assessed with the Brazilian version of Beck Depression Inventory (BDI).[13]

The evaluation of discrete cognitive domains through scores composed of diverse neuropsychological tests is common in literature. [10,14] One score summarizing subtests of CAMCOG-R and WAIS-III for the evaluation of executive function was developed to assure parsimony. To develop this executive function score we conducted correlational analyses. All cognitive domains in the CAMCOG-R and WAIS-III that showed a Spearman correlation coefficient value > 0.4 with a p-value < 0.01 with the executive function domain in the CAMCOG-R were added to create the executive function score. Therefore, the executive function score was the arithmetic sum of executive function, language expression, verbal fluency, remote memory, learning, attention, praxis and perception domains in the CAMCOG-R, and the raw

scores of digits, comprehension, vocabulary, codes and symbols domains in the WAIS-III. Executive function was also assessed through the TMT A and B.[15] Memory was assessed through the sum of A1 to A5 of RALVT.[16] In addition, matrix reasoning, a non-verbal subtest of WAIS-III for evaluation of abstract thinking and visual/perceptual organization, was selected for assessment of frontal lobe (i.e. executive) function because of its relative independence from years of education.[17]

Non-invasive Beat-to-beat Blood Pressure Measurements

Subjects were instructed to fast after midnight and to avoid smoking or caffeine. A light meal was permitted at lunchtime (12:00 pm). Participant´s height, weight, and body mass index were measured on the day of the test. Beat-to-beat BP measurement was performed in a quiet room, with controlled temperature (25 ± 3oC), between 2:00 pm and 5:30 pm, at rest. Subjects were instructed to breathe normally, to avoid deep breaths and were not allowed to speak or sleep during data acquisition. Supine non-invasive continuous beat-to-beat BP was measured by plethysmography (FinometerR, Finapress Medical Systems, Holland) for 15 minutes after a 5-minute adaptation period with a sampling rate of 200 Hz and 5 milliseconds resolution. Afterwards, the participant was passively placed in a 70-degree semi-upright position for 30 minutes (i.e. head-up tilt test). A 12-lead electrocardiogram was recorded throughout the test.

Data Analysis

Beat-to-beat systolic BP and pulse intervals were analyzed using Beatscope software (TNO-TPD, Biomedical Instrumentation) and then analyzed with MATLAB^{R} 6.0, according to standard recommendations of Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Eletrophysiology.[18] Heart rate was derived from beat-to-beat BP wave recording. The time considered for analyses was the entire 15 minutes in supine position and the period between the 10thand 20th minute in semi-upright position. A ratio between the semi-upright and supine position was calculated to assess the response to head-up tilt test.

Blood pressure variability was obtained by the calculation of the absolute spectral power in the low frequency (LF; 0.04-0.15 Hz) and high frequency (HF; 0.15-0.40 Hz) bands. Spectral power of blood pressure in the LF band reflects sympathetic and myogenic modulation of vascular tone, while the HF band depends on mechanical factors (i.e. stroke volume, cardiac output and respiration).[19] We also assessed the average beat-to-beat systolic BP and the variance of beat-to-beat systolic BP (a measurement of variability).

The following frequency-domain parameters of heart rate variability were analyzed: LF power (0.04-0.15 Hz) in normalized units, which has been proposed to primarily reflect the sympathetic efferent modulation to the sinoatrial node; HF power (0.15-0.40 Hz) in normalized units, which is synchronous with the respiration and an index of the vagal efferent modulation to the sinoatrial node.[19] Normalization was achieved by dividing the absolute power of each component by total variance minus the power of the very low frequency component (< 0.03 Hz) and subsequently multiplying by 100.[20] Furthermore, we assessed the autonomic modulation of the sinoatrial node through the LF/HF power ratio of heart rate, a non-dimensional index of the balance between the sympathetic and parasympathetic output.

Baroreflex sensitivity was estimated by the alpha coefficient method as follows: the root squared ratio of systolic BP and beat-to-beat interval spectral powers in either LF or HF bands. This parameter reflects the baroreflex control of the sinus node in response to BP changes.[21] Data was analyzed after manual exclusion of artifacts and premature heart beats.[18]

Sample Size Calculation and Statistical Analysis

To calculate the sample size, we considered that the average and standard deviation of global CAMCOG-R score in hypertensive and normotensive subjects would be comparable to those observed in subjects with minimal cognitive impairment and respective controls as published by Nunes et al.[22] The averages and the standard deviations of the global CAMCOG-R score were estimated to be 90+3 and 91+7 in elderly normotensives and hypertensives, respectively. Considering a p-value of 0.05 and a study power of 0.95, the minimum sample size per group was

estimated to be 14. The sample size was calculated with GPower v.3.1.0 (Kiel University, Germany).

The distribution of the variables was tested for normality by the Shapiro-Wilk test. Skewed distribution correlations were analyzed by Spearman test whereas the Pearson test was used for normally distributed results. Multiple linear regression analyses assessed the independent effects of diverse demographic, clinical and hemodynamic variables on different cognition domains. A maximum of 6 independent predictors were allowed in multiple linear regression models to assure adequate power of the statistical test considering the small sample size of the study.[23]

Results are shown as mean+SD or median (minimum-maximum) as appropriate. All tests were two-sided and a p-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed with SPSS v. 21 (SPSS Inc., Chicago, USA)

Results

Demographic, clinical and biochemical characteristics, and use of medications by the participants are summarized in table 1. The mean age was 69+6 years old and 28 (42%) participants were men. Forty two participants (64.5%) were hypertensive. The average time of hypertension diagnosis was 10+7 years. The results of cognitive performance tests are also presented in Table 1. Beat-to-beat BP and autonomic modulation indices in supine and semi-upright position, and the semi-upright to supine ratio of these parameters are summarized in table 2. Unadjusted correlations between cognitive performance results and systolic BP and heart rate variability indices are shown in table 3.

As expected, most multiple linear regression models showed that the diagnosis of hypertension and education were independent predictors of cognitive performance after adjustment for sex and depression symptoms (Tables 4 and 5). Multiple linear regression models were not adjusted for age because normotensive and hypertensive elderly subjects had similar ages (i.e. 68.5±5.8 vs. 68.6±5.4 years old, respectively; p-value = 0.95). Exploratory analyses showed that semi-upright LF component of systolic BP was an independent predictor of matrix reasoning (Table 4)

whereas LF/HF power ratio of heart rate in the semi-upright position was an independent predictor of the executive function score (Table 5).

Discussion

We have confirmed that hypertension is associated with reduced global cognitive performance in non-demented subjects aged 60 to 79 years old. Also, global cognitive performance was strongly correlated with years of education. These results are in line with studies which demonstrated a negative association of hypertension with cognitive performance[24] and a protective effect of education.[1,25] However, disproving the main hypothesis, our results indicate that the reduction of CAMCOG-R score, a measure of global cognitive performance, is not correlated with beat-to-beat systolic BP variability in supine or semi-upright position in elderly hypertensive subjects.

Studies of BP variability can be very confusing depending on the definition of BP variability. With measurement of beat-to-beat BP, ultra-short variation of BP can be detected allowing spectral analyses of the oscillatory components of BP in the time and frequency domains. In humans the LF component of systolic BP variability is associated with myogenic vascular and sympathetic modulation of BP whereas its HF component reflects the effect of respiration on BP variation.[19] To the best of our knowledge, this is the first study correlating beat-to-beat systolic BP variability measured through spectral analysis with cognitive performance in normotensive and hypertensive elderly subjects.

In post-hoc analyses, we also assessed the effect of heart rate variability on cognition. Whereas vagal activity is the major contributor to the HF component of heart rate variability, disagreement exists in respect to the LF component. Most investigators consider LF as reflecting both sympathetic and vagal activity while LF/HF power ratio is thought to be a measure of sympatho-vagal balance or sympathetic modulation.[18] In our study, exploratory multiple linear regression showed that semi-upright LF/HF power ratio of heart rate was an independent predictor of the executive function score. Further exploratory analyses showed that semi-upright LF

component of systolic BP variability was an independent predictor of matrix reasoning.

Our findings are partly in line with other studies that investigated the relationship between BP variability and cognitive performance through ample batteries of neuropsychological assessment.[26,27] Brown et al examined the cross-sectional relations between beat-to-beat BP reactivity and both memory and frontal lobe functions in 73 elderly participants in the Baltimore Longitudinal Study.[28] In that survey, the systolic BP reactivity was defined as the difference between the 5-minute seated systolic BP and the 5-minute orthostatic systolic BP. After adjustments for age, education and resting BP, greater systolic BP reactivity was only associated with lower performance on the “Digits Forward” test. Notably, concurring with our results, there were no differences between systolic BP reactivity and the scores on the Trail Making Tests parts A and B, and other tests related to memory and frontal lobe function.[28] Additionally, in a retrospective geriatric cohort with high prevalence of hypotensive syndromes (i.e. orthostatic or postprandial hypotension and carotid sinus hypersensitivity) and cognitive impairment, no association between BP and cognitive performance was observed despite altered BP variability.[27] The results of our study are also partly in accordance with observations in elderly subjects with Parkinson’s disease. Although elderly subjects with Parkinson’s disease exhibited abnormalities of cardiovascular autonomic control, orthostatic hypotension was not correlated with cognitive impairment.[21,26]

Unlike our study, other authors have observed correlations between BP variability and cognitive performance. For instance, Cohen et al[14] measured BP every 10 minutes for 2 hours in 88 elderly patients with cardiovascular disease and generated systolic and diastolic BP variability coefficients. It was demonstrated that systolic BP variability was positively correlated with cognitive functions associated with the frontal lobe (i.e. executive function, attention, and psychomotor speed). Notably, our results differed from those of Cohen et al because we measured beat-to-beat BP variability whereas their study was based on intermittent BP variability. In another study, Sakakura et al[29] assessed daytime systolic BP variability by 24-hour BP monitoring and global cognition using the MMSE test in 101 very elderly individuals (i.e. > 80 years old) and in 101 younger elderly subjects aged 61 to 79 years old. In the younger group, unlike in the present study, higher systolic BP variability was

associated with decreased performance in MMSE score. Again, differences in methodology could explain distinct results from ours.

In the present study, matrix reasoning, which is a measure of frontal lobe function, was positively correlated with LF component of systolic BP variability in the semi-upright position even after adjustments for the diagnosis of hypertension, education, sex and depression (Table 5). Low frequency component of systolic BP variability reflects myogenic and sympathetic modulation of BP.[19] Therefore, this result suggests that sympathetic vasomotor responses might be important to the modulation of executive function.

Partly in accordance with previous reports, we observed that the LF/HF power ratio of heart rate in semi-upright position is an independent predictor of the executive function score. In one study, subjects with mild cognitive impairment exhibited altered heart rate variability indices (i.e. LF and HF component of heart rate variability and LF/HF power ratio of heart rate) during active standing, suggesting that postural maladaptation of the sympatho-vagal control of heart rate can be associated with cognitive impairment.[30] In another study, manipulation of heart rate variability by physical training was associated with concurrent changes in different domains of cognitive function associated with frontal lobe, suggesting causality.[31]

Some limitations in the present study must be mentioned. A potential criticism would be its small sample size. However, the number of participants per group exceeded the minimum number that gives the study a power of 95% to find a difference of 8 points in the global CAMCOG-R score, with a p-value < 0.05. Another limitation is the analysis of multiple secondary outcomes for which the power of the study was not defined a priori. Also, executive function is composed of diverse cognitive capacities. Therefore, different measures of executive function are not always concordant. Overall, the results relative to the performance in specific cognitive domains should be considered as preliminary and hypothesis generating. Furthermore, the cross-sectional design of this investigation does not permit to address causality.

Although chronotropic agents were not permitted, the majority of hypertensive participants were taking antihypertensive medications by the time of BP assessment, which most likely interfered with BP at rest and during the head-up tilt test.

Nevertheless, the diagnosis of hypertension and education continued to be independent predictors of cognitive performance as reflected by the CAMCOG-R global score even after adjusting the multiple linear regression model by use anti-hypertensive medications and statins (Supplement Table 1). In addition, BP variability was assessed only at rest and in a passive semi-upright position, without other physiologic stimuli. Nevertheless, it has been demonstrated that active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects.[32] Of note, in our study, baroreflex sensitivity was not an independent predictor of global cognitive performance (Supplement Table 2).

Other study limitations can be cited. Although adequate for blood pressure variability, the sampling rate of 200 Hz might have yielded imprecise heart rate variability indices.[18] Notably, both normotensive and hypertensive participants were healthier than the average elderly population in Brazil, which limits our conclusions to this selected population. Also, breathing alters systolic BP variability by modulating its HF component.[19] Unfortunately we could not monitor breathing rate or pattern during BP assessment, but participants were instructed to breathe on a regular pace and to avoid deep breathings.

Conclusion

We have shown that hypertension is associated with reduced global cognitive performance despite pharmacologic treatment, whereas education correlates with preserved cognition. Importantly, LF component of systolic BP variability is not associated with global cognitive performance in normotensive and hypertensive elderly subjects, suggesting that myogenic vascular and sympathetic modulation of BP do not contribute to reduced cognitive performance in treated hypertensive subjects. Furthermore, sympatho-vagal modulation of heart rate is not associated with reduced global cognitive performance in treated elderly hypertensive subjects. Nevertheless, our results suggest that both systolic BP and heart rate variability can modulate discrete domains of cognition related with frontal lobe, such as executive function and matrix reasoning. Larger studies including different subsets of hypertensive subjects, like those naïve of treatment and those with resistant hypertension, should be carried out in the future.

Acknowledgments

We want to thank Profs. Renato Veras and Celia Caldas for allowing us to recruit subjects at the Universidade Aberta da Terceira Idade. We also want to thank Prof. Harald Stauss for his thoughtful comments regarding the analyses of our results. We are thankful to CAPES and FAPERJ for the financial support.

Conflict of Interest

The authors declare no conflict of interest.

What is known about this topic?

- Hypertension is associated with impaired global and frontal lobe cognitive function.
- Sympatho-vagal modulation of heart rate has been associated with cognitive performance.
- The association between cognitive performance and different measures of BP variability is controversial.

What this study adds?

- Beat-to-beat systolic BP variability and sympatho-vagal modulation of heart rate are not correlated with global cognitive performance in healthy normotensive and treated hypertensive elderly subjects.
- Low frequency systolic BP variability is positively associated with matrix reasoning suggesting that sympathetic vasomotor responses can modulate frontal lobe function.

Supplementary information is available at JHH's website.

References

1. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension 2005; 45(3): 374-379.

2. Stergiou GS, Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. Hypertension 2011; 57(6): 1041-1042.

3. Parati G, Bilo G. Calcium antagonist added to angiotensin receptor blocker: a recipe for reducing blood pressure variability?: evidence from day-by-day home blood pressure monitoring. Hypertension 2012; 59(6): 1091-1093.

4. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nat Rev Cardiol 2013; 10(3): 143-155.

5. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375(9718): 938-948.

6. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F et al. Daily life blood pressure changes are steeper in hypertensive than in normotensive subjects. Hypertension 2003; 42(3): 277-282.

7. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005; 4(8): 487-499.

8. Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. Hypertens Res 2001; 24(1): 19-24.

9. Gunstad J, Keary TA, Spitznagel MB, Poppas A, Paul RH, Sweet LH et al. Blood pressure and cognitive function in older adults with cardiovascular disease. Int J Neurosci 2009; 119(12): 2228-2242.

10. Strauss E, Sherman E, Spreen O. A Compendium of neuropsychological tests. , 3rd edn. Oxford University Press, 2006.

11. Roth M, Huppert F, Mountjoy C, Tym E. The Cambridge Examination for Mental Disorder of the Elderly: Revised. Cambridge University Press., 1998.

12. Paradella EM. Adaptação transcultural para o português do teste Cognitive de Cambridge (CAMCOG-R) e desempenho do teste em idosos ambulatoriais [tese]. Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2007.

13. Cunha JA. Manual da Versão em Português da Escala de Beck. Casa do Psicólogo: São Paulo, 2001.

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

15. Hamdan AC, EMRL. H. Effects of age and education level on the Trail Making Test in A healthy Brazilian sample. Psychology & Neuroscience 2009; 2(2): 199-203.

16. Paula JJ, Melo LPC, Nicolato R, De Moraes EN, Bicalho MA, Hamdan AC et al. Reliability and construct validity of the Rey-Auditory Verbal Learning Test in Brazilian elders. Rev PsiqClín 2012; 39(1): 19-23.

17. Groth-Marnath G. Handbook of Psychological Assessment. 5th ed. John Wiley & Sons, Inc, 2009.

18. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996; 93(5): 1043-1065.

19. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34(4): 362-368.

20. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. Circulation 1994; 90(4): 1826-1831.

21. Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. Hypertension 2007; 49(1): 120-126.

22. Nunes PV, Diniz BS, Radanovic M, Abreu ID, Borelli DT, Yassuda MS et al. CAMcog as a screening tool for diagnosis of mild cognitive impairment and dementia in a Brazilian clinical sample of moderate to high education. Int J Geriatr Psychiatry 2008; 23(11): 1127-1133.

23. VanVoorhis CRW, Morgan BL. Understanding power and rules of thumb for determining sample sizes. Tutorials in Quantitative Methods for Psychology 2007; 3(2): 43-50.

24. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. Arch Neurol 2007; 64(12): 1734-1740.

25. Matoso JM, Santos WB, Moreira Ide F, Lourenco RA, Correia ML. Elderly hypertensives show decreased cognitive performance compared with elderly normotensives. Arq Bras Cardiol 2013; 100(5): 444-451.

26. Idiaquez J, Benarroch EE, Rosales H, Milla P, Rios L. Autonomic and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. Clin Auton Res 2007; 17(2): 93-98.

27. Schoon Y, Lagro J, Verhoeven Y, Rikkert MO, Claassen J. Hypotensive syndromes are not associated with cognitive impairment in geriatric patients. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2013; 28(1): 47-53.

28. Brown JP, Sollers JJ, 3rd, Thayer JF, Zonderman AB, Waldstein SR. Blood pressure reactivity and cognitive function in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Health Psychol 2009; 28(5): 641-646.

29. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. Am J Hypertens 2007; 20(7): 720-727.

30. Nicolini P, Ciulla MM, Malfatto G, Abbate C, Mari D, Ros PD et al. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. PLoS One 9(5): e96656.

31. Hansen AL, Johnsen BH, Sollers JJ, 3rd, Stenvik K, Thayer JF. Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. Eur J Appl Physiol 2004; 93(3): 263-272.

32. Bahjaoui-Bouhaddi M, Henriet MT, Cappelle S, Dumoulin G, Regnard J. Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects. Physiol Res 1998; 47(4): 227-235.

Table 1. Demographic and clinical characteristics, biochemical results, cardiovascular medications and neuropsychological tests in the total sample.

	Total Sample (n=62)		**Total Sample (n=62)**
Clinical Characteristics		**CV Medications***	
Age, years	68.5 ± 5.5	Diuretic, n (%)	21 (50)
Male gender, n (%)	28 (45)	CCB, n (%)	13 (31)
Education, years	9 ± 4	ACEI, n (%)	21 (50)
Hypertension, n (%)	42 (68)	ARB, n (%)	10 (24)
Time of hypertension*, years	10 ± 7	Statins	15 (24)
Sedentarism, n (%)	36 (58)		
Current smoker, n (%)	1 (0.2)	**Neuropsychological Tests**	
Office systolic BP, mmHg	140 ± 16	BDI score, pts	4.7 ± 2.1
Office diastolic BP, mmHg	77 ± 8	CAMCOG-R, pts	80.2 ± 9.2
BMI, kg/m^2	26.7 ± 3.2	MMSE, pts	25.9 ± 2.3
BMI <24.9, n (%)	22 (35)	Executive function score, pts	204.6 ± 44.9
BMI 25-29.9, n (%)	29 (47)	TMT- A, time (sec)	50 ± 21
BMI >30, n (%)	11 (18)	TMT- B, time (sec)	114 ± 34
Glucose Intolerance, n (%)	8 (13)	RAVLT ($\sum A_1$:A_5), pts	45.8 ± 9.1
Heart Rate, bpm	67± 9	Matrix reasoning, pts	6.5 ± 2.3
Biochemical Results			
Glucose, mg/dl	97 ± 12		
Total cholesterol, mg/dl	211 ± 41		
Triglycerides, mg/dl	128 ± 71		
eGFR, ml/min	74.5 ± 11.6		

Data are expressed as mean ± SD or proportions. *BP, blood pressure; BDI, Beck Depression Inventrory; BMI, body mass index; CV, cardiovascular; eGFR, estimated glomerular filtration rate; CCB, calcium channel blocker; ACEI, angiotensin converting enzyme inhibitor; ARB,* angiotensin-II receptor blocker; *CAMCOG-R, Cambridge Cognition Revised; MMSE, mini mental state examination; TMT-A & B, trail making test A & B; RAVLT ($\sum A_1$:A_5), sum of subtests 1 to 5 of the Rey Auditory Verbal Learning Test; pts, points. *only in hypertensive subjects, except statins.*

Table 2. Blood pressure and heart rate variability indices in supine and semi-upright position.

	Supine (n=62)	**Semi-upright (n=62)**	**Ratio* (n=62)**
SBP variance, $mmHg^2$	55 (15-277)	57 (12-351)	1.40(1.28)
Beat-to-beat aSBP, mmHg	143 ± 18	147 ± 22	1.03 ± 0.10
LF- SBP, $mmHg^2$	7.9 (1.1-37.8)	12.8 (1.1-52.9)	1.98 (1.47)
Total variance	1139 (90-12028)	657 (59-5418)	-
VLF-SS	315 (44-3634)	270 (10-2394)	-
LF-SS	172 (14-3640)	104 (9-1215)	-
HF-SS	151 (5-1344)	72 (5-692)	-
LF- SS,nu	23 (3-94)	26 (5-107)	-
HF-SS,nu	25 (1-69)	18 (5-106)	-
LF/HF ratio	1.4 (0.1-5.5)	1.9 (0.1-9.7)	1.62 (1.46)
Alfa-LF, ms/mmHg	6.0 (1.3-24.3)	3.6 (0.6-10.3)	.69 (.30)
Alfa-HF, ms/mmHg	7.7 (2.1-15.0)	4.8 (1.2-11.5)	.062

*Data are expressed as median (minimum-maximum); *Semi-upright:supine ratio; SBP, systolic blood pressure;, aSBP, averaged systolic blood pressure; LF- SBP, low frequency component of SBP variability; VLF-SS, very low frequency component of beat-to-beat heart rate variability; LF-SS, low frequency components of beat-to-beat heart rate variability; HF-SS, high frequency components of beat-to-beat heart rate variability; LF/HF ratio, low frequency/high frequency ratio; alfa-LF, baroreflex sensitivity of the low frequency components of total power; alfa-HF, baroreflex sensitivity of the high frequency components of total power.*

Table 3. Unadjusted correlations between CAMCOG-R global score, executive function score, RALVT ($\sum A_1:A_5$), matrix reasoning, and diverse independent variables.

	CAMCOG-R		**Executive Function Score**		**RAVLT ($\sum A_1:A_5$)**		**Matrix Reasoning**	
	r	**p-value**	**r**	**p-value**	**r**	**p-value**	**r**	**p-value**
Hypertension	-.513	<.001	-.521	<.001	-.560	<.001	-.498	<.001
Time of hypertension, years*	-.012	.941	-.465	<.001	-.491	<.001	.015	.924
Age, years	-.055	.670	-.035	.789	-.126	.330	-.211	.099
Gender	.210	.102	.094	.466	.022	.867	.188	.144
Education, years	.748	<.001	.786	<.001	.649	<.001	.358	.004
BDI score	-469	<.001	-.433	<.001	-.365	.004	-365	.004
Clinic SBP	-.469	<.001	-.196	.127	-.346	.006	-.360	.004
S-aSBP† (beat-to-beat)	-.297	.019	-.362	.004	-.299	.018	-.241	.059
S-SBP variance	-.028	.826	-.049	.706	-.152	.237	-.014	.915
S-LF-SBP	.032	.804	.018	.892	-.112	.384	.146	.256
S-LF-SS,nu	.114	.376	.166	.198	-.066	.619	.091	.484
S-HF-SS,nu	.189	.181	.083	.520	-.009	.947	.013	.920
S-AlfaLF, ms/mmHg^2	.083	.523	-.055	.673	-.049	.703	.014	.917
S-AlfaHF, ms/mmHg^2	.048	.719	.022	.864	.046	.723	.046	.723
S-LF/HF ratio	-.127	.327	-.012	.927	-.064	.619	.010	.928
U-aSBP† (beat-to-beat)	-.338	.007	-.393	.002	-.358	.004	-.240	.060
U-SBP var	.077	.550	.019	.884	.014	.913	.263	.039
U-LF-SBP	.193	.133	.146	.257	.128	.321	.530	<.001
U-LF-SS,nu	.211	.100	.136	.293	.225	.079	.181	.159
U-HF-SS,nu	-.009	.945	-.071	.585	-.052	.686	-.080	.538
U-AlfaLF, ms/mmHg^2	.093	.470	.025	.846	.175	.173	-.077	.549
U-AlfaHF, ms/mmHg^2	.052	.691	.005	.970	.096	.460	.038	.769
U-LF/HF ratio	.158	.220	.166	.197	.206	.108	.235	.066
aSBP ratio†# (beat-to-beat)	-.128	.320	-.129	.319	-.240	.060	-.013	.921
SBP var ratio#	.077	.550	.011	.932	.190	.138	-.014	.915
LF-SBP ratio#	.193	.133	.066	.613	.174	.176	.146	.256
AlfaLF ratio†#	.077	.552	.001	.991	.190	.139	-.072	.779
LF/HF ratio ratio#	.296	.019	.194	.130	.321	.011	.216	.092

BDI, Beck depression inventory; SBP, systolic blood pressure; S-, supine; U-, semi-upright position; aSBP, averaged SBP; LF- SBP, low frequency components of SBP variability; LF-SS, low frequency components of heart rate variability; HF-SS, high frequency component of heart rate variability; alfa-LF, baroreflex sensitivity of the low frequency component of total power; alfa-HF, baroreflex sensitivity of the high

*frequency component of total power; LF/HF ratio, low frequency/high frequency ratio. *only hypertensives; †Pearson correlations, all the other are Spearman correlations; #semi-upright:supine ratio*

Table 4. Multiple linear regression of cognitive performance scores and systolic blood pressure variability adjusted for the diagnosis of hypertension, education, depression and sex.

	B(SE)	**Beta**	**p-value**	**Model p-value**	**Adjusted Model R^2**
CAMCOG-R Global Score				<.001	.58
Diagnosis of hypertension	-5.08(1.82)	-.26	.009		
Education, years	1.16(.21)	.55	<.001		
BDI score	-.54(.44)	-.12	.22		
Sex	-1.38(1.61)	-.07	.39		
S-LF-SBP	.19(.15)	-.12	.23		
U-LF-SBP	-.03(.09)	-.35	.73		
Executive Function Score				<.001	.59
Diagnosis of hypertension	-26.16(9.01)	-.27	.005		
Education, years	6.29(1.03)	.61	<.001		
BDI score	-1.14(2.13)	-.05	.59		
Sex	.13(7.78)	.01	.99		
S-LF-SBP	1.04(.75)	.14	.17		
U-LF-SBP	-.27(.42)	-.06	.54		
TMT-A				<.001	.28
Diagnosis of hypertension	11.62(5.53)	.26	.04		
Education, years	-1.32(.63)	-.27	.04		
BDI score	2.29(1.30)	-.23	.08		
Sex	2.11(4.77)	.50	.66		
S-LF-SBP	-.46(.46)	-1.32	.32		
U-LF-SBP	.43(.27)	.21	.12		
TMT-B				<.001	.30
Diagnosis of	13.36(8.66)	.19	.13		

hypertension					
Education, years	-3.54(.98)	-.47	.001		
BDI score	.29(2.07)	-.02	.89		
Sex	-10.49(7.43)	-.16	.16		
S-LF-SBP	-.53(.72)	-.10	.46		
U-LF-SBP	-.12(.42)	-.04	.78		
RALVT ($\sum A_1:A_5$)				<.001	.48
Diagnosis of hypertension	-7.31(2.06)	-.38	.001		
Education, years	1.07(.23)	.51	<0.001		
BDI score	.20(.48)	.05	.68		
Sex	2.87(1.78)	.16	.11		
S-LF-SBP	.08(.17)	.05	.63		
U-LF-SBP	.04(.10)	.04	.71		
Matrix Reasoning				<.001	.37
Diagnosis of hypertension	-1.57(.56)	-.33	.007		
Education, years	.01(.06)	.20	.87		
BDI score	-.20(.13)	-.18	.14		
Sex	-.35(.48)	-.08	.47		
S-LF-SBP	.02(.05)	.05	.70		
U-LF-SBP	.08(.03)	.36	.005		

BDI, Beck depression inventory; SBP, systolic blood pressure; S-, supine; U-, semi-upright; LF- SBP, low frequency component of SBP variability; CAMCOG-R, Cambridge Cognition Revised; TMT-A & B, trail making test A & B; RAVLT ($\sum A_1:A_5$), sum of subtests 1 to 5 of the Rey Auditory Verbal Learning Test.

Table 5. Multiple linear regression of cognitive performance scores and heart rate variability adjusted for the diagnosis of hypertension, education, depression and sex.

	B(SE)	**Beta**	**p-value**	**Model p-value**	**Adjusted Model R^2**
CAMCOG-R Global Score				<.001	.58
Diagnosis of hypertension	-5.04(1.82)	-.26	.008		
Education, years	1.22(.22)	.58	<.001		
BDI score	-.41(.44)	-.09	.35		
Sex	-2.57(1.67)	-.14	.13		
S-LF/HF-SS	-.63(.86)	-.07	.47		
U-LF/HF-SS	-.34(.55)	-.07	.53		

Executive Function Score				<.001	.61
Diagnosis of hypertension	-26.73(8.53)	-.28	.003		
Education, years	7.14(1.01)	.69	<.001		
BDI score	-.85(2.05)	-.04	.68		
Sex	-5.91(7.78)	-.07	.45		
S-LF/HF-SS	5.15(4.03)	.12	.21		
U-LF/HF-SS	-6.36(2.55)	-.25	.02		
TMT-A				.001	.25
Diagnosis of hypertension	9.76(5.54)	.22	.08		
Education, years	-1.35(.65)	-.28	.04		
BDI score	2.03(1.33)	-.20	.13		
Sex	2.94(5.05)	.07	.56		
S-LF/HF-SS	1.09(2.62)	.05	.68		
U-LF/HF-SS	.02(1.66)	.01	.99		
TMT-B				<.001	.32
Diagnosis of hypertension	12.78(8.33)	.18	.13		
Education, years	-3.32(.98)	-.44	.001		
BDI score	-.21(2.02)	-.01	.92		
Sex	-7.46(7.61)	-.11	.33		
S-LF/HF-SS	7.14(3.92)	.23	.08		
U-LF/HF-SS	-2.94(2.47)	-.16	.24		
RALVT ($\sum A_1{:}A_5$)				<.001	.47
Diagnosis of hypertension	-7.18(2.03)	-.37	.001		
Education, years	1.07(.24)	.51	<0.001		
BDI score	.20(.49)	.05	.68		
Sex	2.91(1.85)	.16	.12		
S-LF/HF-SS	.02(.96)	.01	.99		
U-LF/HF-SS	.35(.61)	.07	.57		
Matrix Reasoning				.001	.26
Diagnosis of hypertension	-1.75(.60)	-.37	.005		
Education, years	.01(.07)	.01	.99		
BDI score	-.19(.14)	-.17	.20		
Sex	-.53(.56)	-.12	.33		
S-LF/HF-SS	-.31(.28)	.14	.27		
U-LF/HF-SS	.26(.18)	.20	.16		

BDI, Beck depression inventory; S-, supine; U-, semi-upright; LF/HF-SS power ratio of heart rate variability; CAMCOG-R, Cambridge Cognition Revised; TMT-A & B, trail making test A & B; RAVLT ($\sum A_1{:}A_5$), sum of subtests 1 to 5 of the Rey Auditory Verbal Learning Test.

3 **DISCUSSÃO**

O aumento da atividade simpática central, a redução da sensibilidade barorreflexa, fatores humorais (angiotensina II, bradicinina, endotelina -1, insulina, óxido nítrico) e reológicos (viscosidade sanguínea), fatores comportamentais (atividade física, sono, postura), emocionais (estresse psicológico), e ventilação são fatores contribuintes para a variabilidade batimento-a-batimento da PAS.[9] A hipertensão e o envelhecimento arterial estão associados ao aumento da atividade simpática e à menor sensibilidade baroreflexa, sendo estes os principais fatores de VPAS batimento-a-batimento nos indivíduos idosos hipertensos.[23,24] O enrijecimento arterial associado ao envelhecimento está associado ao menor desempenho da regulação barorreflexa. O enrijecimento da parede aórtica e das carótidas é responsável pela menor estimulação dos barorreceptores localizados nestas paredes, o que resulta em redução da sensibilidade barorreflexa e da eficácia para amortecer as flutuações da PA.[7,15-17]

Baseado nesta associação entre aumento da rigidez arterial e redução do ganho barorreflexo, e no fato de que indivíduos hipertensos apresentam amplas e abruptas flutuações batimento-a-batimento da PAS,[23] é biologicamente plausível que a rigidez arterial também esteja associada à maior variabilidade batimento-a-batimento da PAS, diretamente através da menor complacência de uma parede arterial enrijecida para o volume sistólico ejetado a cada batimento cardíaco ou indiretamente através da redução da sensibilidade baroreflexa entre esses batimentos. Contudo, no primeiro artigo, os mecanismos de variabilidade da PAS, as medidas de cfPWV e de onda refletida (AP) não apresentaram uma associação independente com as medidas de desvio-padrão das médias de PAS batimento-a-batimento em posição supina e durante o “head-up tilt test”. De fato, houve uma associação moderada entre AP e variabilidade da PAS na análise de correlação não ajustada para outros fatores. Entretanto, não foi demonstrada uma associação independente, através de regressão linear múltipla, com AP ou com cfPWV ajustados para sexo, índice de massa corporal (IMC), diagnóstico de hipertensão, PAS-LF e BRS. Este resultado pode ser em parte explicado pelo controle farmacológico adequado da hipertensão arterial na nossa casuística. Além disto, a maior variabilidade da PAS está principalmente associada às variações da PAS-LFe

às alterações de LF-BRS, enquanto a rigidez da parede arterial se modifica ao longo dos anos.

A maior rigidez arterial tem sido associada à maior variabilidade de PAS através de métodos de avaliação de variabilidade de PAS no curto prazo como acessada pela MAPA.[7,9] Este método detecta oscilações da PAS através de medidas descontínuas da PA em atividades da vida cotidiana e por período mais longo. Esta peculiaridade da MAPA permite a detecção de oscilações mais bruscas de PA ao longo do tempo, o que pode contribuir para a possibilidade de se detectar associação independente entre variabilidade de PAS e rigidez da parede arterial. Neste aspecto os achados de nosso estudo podem ter sido negativos porque as medidas de PAS foram realizadas no período de 15 minutos em posição supina e durante 10 minutos em posição semi-ereta em condições de laboratório. Portanto, estas discrepâncias nos achados de associação de rigidez arterial com variabilidade de muito curto prazo (batimento-a-batimento) e de curto prazo (MAPA) podem ser explicadas pela natureza diferente entre os métodos. A esse respeito, é pertinente observar que Webb & Rothwell (2014)[25] não demonstraram correlação entre estes dois métodos de aferição da VPAS em pacientes que sofreram acidente vascular cerebral.

Com relação aos mecanismos, este estudo demonstra que a modulação simpática do tono vascular está positiva e independentemente associada à VPAS batimento-a-batimento após controlar para sexo, IMC, diagnóstico de HA, rigidez vascular ou onda refletida em posição supina ou durante o “head-up tilt test”. Também foi demonstrado que a sensibilidade barorreflexa em posição supina está inversamente associada à VPAS nestes modelos de regressão linear múltipla. Esses achados não corroboram a hipótese de que a rigidez arterial ou a onda refletida apresentem associação independente com a VPAS batimento-a-batimento em indivíduos idosos. Entretanto, em suporte à nossa hipótese, a modulação simpática do tono vascular apresentou uma associação independente moderada com a VPAS. Nossos achados estão em acordo com aqueles de Heffernan e colaboradores (2008)[26] que investigaram os componentes de variabilidade da PAS em jovens e idosos e sugeriram que o aumento da VPAS com envelhecimento não estava correlacionado ao aumento da rigidez arterial ou da onda refletida presentes no envelhecimento.

Os achados deste estudo também sugerem que LF-BRS apresenta umaassociação inversa independente com a VPAS em posição supina. Este achado está em acordo com estudos prévios mostrando que o envelhecimento está associado à redução da eficácia do barorreflexo.[17,24] Contrariamente à nossa expectativa, não observamos associação entre a LF-BRS e a VPAS durante o "head-up tilt test", o que pode ter sido determinado pela interferência do uso de medicação antihipertensiva sobre o barorreflexo.

Notadamente, não foi detectada diferença significativa da VPAS nos grupos hipertenso e normotenso. Este resultado está em desacordo com os achados de Mancia et al (2003)[23] que demonstraram maior VPAS no grupo hipertenso do que no grupo de normotensos. Esta discrepância pode ser em parte explicada pelo fato de que os indivíduos de nosso estudo eram relativamente mais saudáveis, sem outras comorbidades relevantes,e não interromperam os antihipertensivos. Outro ponto importante é a utilização de diferentes metodologias. No presenteestudo foi avaliado o desvio padrão das médias de PAS em condições de laboratório com medidas não invasivas (fotopletismografia), enquanto no de Mancia e colaboradores foram utilizadas análises de rampa com medidas intra-arteriais durante atividades da vida diária.

Em análise exploratória os resultados deste estudo não sugerem uma associação positiva entre VPAS e EMI. Este achado está em desacordo com aqueles de Manios e colaboradores (2014)[18], pois eles demonstraram que a VPAS batimento-a-batimento apresenta uma associação positiva e independente com a EMI. Esta discrepância pode ser explicada por diferenças nos métodos de medida da VPAS (desvio padrão *versus* taxa de velocidade de variação) e de diferenças no estado de saúde da casuística. Não houve diferença significativa na EMI entre normotensos e hipertensos, o que corrobora o bom estado de saúde dos hipertensos que participaram do presente estudo.

No primeiro artigo diversas limitações devem ser observadas. Primeiramente, o tamanho da amostra é pequeno devido à dificuldade de se recrutar indivíduos normotensos nesta faixa etária. O uso de medicação antihipertensiva pode ter contribuído para os resultados; contudo a continuidade dos mesmos resultou numa aproximação à situação cotidiana destes participantes em uso regular da medicação. Terceiro, os testes foram realizados em condições de laboratório o que não reflete o comportamento da PA em situação de vida diária. Não obstante, no estudo de Weii

e colaboradores, a variabilidade da PA batimento-a-batimento, mesmo em período curto de 10 minutos, mostrou-se superior à MAPA e às medidas residenciais de PA na predição de lesão de órgão-alvo[19]. Quarto, neste estudo foi utilizado o desvio-padrão das oscilações de PAS batimento-a-batimento, uma medida clássica de dispersão para medir variabilidade, enquanto em outros estudos foi utilizada a velocidade relativa (taxa de tempo) de variação da PAS.[18,27] Não obstante, a reproducibilidade da velocidade relativa de variação da PA não foi avaliada[18] enquanto foi demonstrado que o desvio-padrão e o coeficiente de variação são medidas razoavelmente reproduzíveis.[28,29] Quinto, a função vascular miogênica também está representada na banda de baixa frequência do espectro de PA sistólica em humanos. Logo, não é possível separar a modulação simpática da modulação vascular miogênica através de técnicas de análise espectral. Sexto, não houve grupo controle de indivíduos jovens porque o foco do deste estudo foi comparar as variáveis entre idosos normotensos e hipertensos. O desenho transversal do presente estudo também não permite estabelecer causalidade entre as correlações observadas.

No segundo artigo, foi confirmado que a HA está associada à redução do desempenho cognitivo em indivíduos não-demenciados com idade entre 60 e 79 anos. Também foi confirmado o papel protetor da educação prévia para indivíduos que atingem esta faixa etária pois o desempenho cognitivo se correlacionou fortemente com os anos de educação escolar. Estes resultados corroboram resultados prévios que demonstraram uma associação inversa entre HAe desempenho cognitivo[11] e o efeito protetor da educação.[21,30] No entanto, em desacordo com a hipótese principal, os achados deste estudo não indicaram que um menor escore na realização do CAMCOG-R, uma medida de desempenho cognitivo global, esteja associado com a VPAS em posição supina ou durante “head-up tilt test” nos hipertensos idosos.

O raciocínio matricial, avaliado pelo teste de WAIS-III modificado, é uma medida associada às funções executivas e lobo frontal com menor dependência do nível educacional.[31,32] Neste estudo, foi detectada uma associação positiva e independente entre o raciocínio matricial e o componente de baixa frequência da PAS (LF-PAS) durante o ortostatismo, mesmo após ajuste para diagnóstico de HA, educação, sexo e depressão. O componente de baixa frequência da variabilidade da PAS reflete a modulação simpática e miogênica da PAS. Portanto, este resultado

sugere que as respostas vasomotoras simpáticas podem ser importantes para modulação das funções executivas nesta faixa etária.

Os estudos de associação entre VPAS batimento-a-batimento com desempenho cognitivo são escassos. O emprego de diferentes métodos de aferição da PAS e da VPAS, e de diferentes instrumentos de avaliação cognitiva dificulta a comparação entre os estudos. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo em que a variabilidade batimento-a-batimento da PAS, medida através de análise espectral, é associadacom desempenho cognitivo em idosos normotensosehipertensos.

Osresultados deste estudo estão parcialmente em acordo com os de outros estudos que investigaram a relação entre VPAS e desempenho cognitivo através de ampla bateria de avaliação neuropsicológica. Brown e colaboradores (2009)[33] examinaram, em estudo transversal, as relações da reatividadeda PA batimento-a-batimento e as funções de memória e do lobo frontal em 73 idosos do Estudo Longitudinal de Baltimore. Nesta análise, a reatividade da PAS foi definida como a diferença das médias de PAS na posição sentada durante 5 minutos e as médias de PAS durante 5 minutos em posição ortostática ativa. Após ajuste para idade, educação e PA em repouso, a maior reatividade da PAS se associou a um melhor desempenho cognitivo somente no teste de dígitos diretos. Ressalte-se que, corroborando os resultados deste estudo, não houve associação entre a reatividade da PAS e os escores de testes de trilha- partes A e B (TMT- A e B) e outros testes relacionados à memória e à função do lobo frontal. Adicionalmente, a análise retrospectiva de uma coorte geriátrica com alta prevalência de síndromes hipotensivas (hipotensão ortostática e pós-prandial, hipersensibilidade do seio carotídeo) e alteração cognitiva, nenhuma associação entre PA e desempenho cognitivo foi detectada, apesar da grande variabilidade da PA.[34] Os resultados deste estudo também estão parcialmente em acordo com observações em idosos portadores de doença de Parkinson que, apesar de apresentarem hipotensão arterial ortostática, a mesma não se correlacionou com alteração do desempenho cognitivo.[35,36]

Em oposiçaõ aos resultados do presente estudo, outros autores observaram correlações entre variabilidade da PAS e desempenho cognitivo. Por exemplo, Cohen e colaboradores[37]mediram a PA a cada 10 minutos por 2 horas em 88 pacientes idosos com doença cardiovascular e geraram coeficientes de variação de PA sistólica e diastólica. Demonstrou-se que aVPAS estava positivamente

correlacionada com algumas funções cognitivas associadas ao lobo frontal (ou seja, funções executivas, atenção e velocidade psicomotora). Notadamente, os resultados do presente estudo diferem daqueles de Cohen e colaboradores porque a VPAS batimento-a-batimentofoi medida de modo contínuo, enquanto aquele estudo se baseou em medidas intermitentes de variabilidade da PAS. Por sua vez, Sakakura e colaboraddores[38] estudaram a variabilidade diurna de pressão sistólica através da MAPA e avaliaram o desempenho cognitivo usando *o Mini-Mental test* em 101 indivíduos muito idosos (≥ 80 anos) e em 101 idosos mais jovens, com idades entre 61 a 79 anos de idade. No grupo mais jovem, ao contrário do presente estudo, a maior variabilidade de PA sistólica estava associada com uma pontuação mais baixa no *Mini-mental test*. Mais uma vez,o emprego de métodos diferentes poderia explicar a não concordância com os resultados deste estudo.

Em relação à variabilidade da FC, os resultados do presente estudo sugerem uma associação independente da LF/HF na posição semi-eretacom escore de funções executivas. Esta observação está parcialmente em acordo com aquela do estudo de Nicolini P e colaboradores (2014).[39] Estes pesquisadores observaram que idososcom alteração cognitiva leve apresentavam índices de variabilidade da FC alterados (componentes LF, HF e relação LF/HF) ao assumirem ativamente a posição ortostática, sugerindo que o controle simpato-vagal anormal da FC pode estar associada à alteração cognitiva.

Várias limitações devem ser mencionadasem relação aosegundo artigo. Uma crítica em potencial seria o reduzido número de indivíduos estudados. No entanto, o número de participantes por grupo excedeu o número mínimo que dá ao estudo um poder de 95% para detectar uma diferença de 8 pontos no escore global do CAMCOG-R, com um p-valor < 0,05. Outra limitação é a análise dos vários resultados secundários para o qual o poder do estudo não foi definido a priori. Além disto, as funções executivas são compostas de capacidades cognitivas diversas. Portanto, diferentes medidas de funções executivas nem sempre são concordantes. Em geral, os resultados em relação ao desempenho em domínios cognitivos específicos devem ser considerados como preliminares. Além disso, o desenho transversal desta investigação não permite inferir causalidade.

Embora medicamentos com ação cronotrópica não tenham sido permitidos, a maioria dos participantes hipertensos tomava medicações anti-hipertensivas no momento da avaliação da VPAS, o que provavelmente interferiu com os resultados.

No entanto, o diagnóstico de hipertensão arterial e os anos de educação escolar continuaram a ser preditores independentes do desempenho cognitivo global, mesmo após o ajuste do modelo de regressão linear múltipla para o uso de estatinas e medicamentos anti-hipertensivos (APÊNCICE 1: tabela suplementar 1). Além disso, a VPAS foi avaliada apenas nas posições supina e semi-ereta, sem outros estímulos fisiológicos. No entanto, foi demonstrado que o ortostatismo tanto ativo como passivo exercem efeito semelhante sobre o barorreflexo em indivíduos saudáveis.[40] Salientamosque a sensibilidade do barorreflexo não foi um preditor independente de desempenho cognitivo global (ANEXO1: tabela suplementar 2).

Embora adequada para o estudo da VPAS, a frequência de amostragem à 200 Hz, pode ter produzido índices de variabilidade de FC imprecisos.[41] Deve ser ressaltado ainda que os participantes do estudo, tanto normotensos quanto hipertensos provavelmente eram mais saudáveis do que a média da população idosa do Rio de Janeiro, o que não permite generalização de nossas conclusões. Além disso, a respiração altera a VPAS modulando seu componente de HF.[42] Infelizmente, não foi possível registrar o padrão respiratório durante medição contínua da PA, mas os participantes foram instruídos a respirar em um ritmo regular e a evitar suspiros.

CONCLUSÕES

Em conclusão, os resultados deste estudo sugerem que a modulação simpática e vascular miogênica, mas não a rigidez vascular ou a pressão de incremento da onda refletida, apresentam associação positiva e independente com a variabilidade batimento-a-batimento da PA sistólica em indivíduos idosos normotensos e hipertensos em tratamento farmacológico, sem outras comorbidades, na faixa etária entre 60 e 79 anos de idade.O ganho barorreflexo cardio-vagal e simpático apresenta uma associação negative e independente com a variabilidade batimento-a-batimento da pressão arterial sistólica em posição supina.

A variabilidade batimento-a-batimento da PA nesta população não está associada à aterosclerose subclínica de carótidas.A modulação simpática e vascular miogênica não está associada ao desempenho cognitivo global em idosos normotensos e hipertensos, sem outras comorbidades, em tratamento anti-hipertensivo regular; embora tenhamos demonstrado que um diagnóstico prévio de HA esteja associado ao menor desempenho cognitivo apesar do tratamento farmacológico. Adicionalmente, a modulação simpato-vagal da frequência cardíaca não está associada ao desempenho cognitivo global de idosos hipertensos sem outras comorbidadesem tratamento regular. Contudo, a variabilidade da pressão arterial sistólica e da frequência cardíaca está associada aos escores de testes específicos de avaliação de desempenho cognitivo relacionados ao lobo frontal, sugerindo uma associação entre alterações da variabilidade da frequência cardíaca e da pressão arterial batimento-a-batimento especificamente com o lobo frontal.

REFERÊNCIAS

1. Censo demográfico. 2010. [acesso em 2014 dez 17]. Disponível em: http://www.ibge.gov.br.

2. Wilson PW. An epidemiologic perspective of systemic hypertension, ischemic heart disease, and heart failure. Am J Cardiol 1997; 80(9B): 3J-8J.

3. Ministério da Saúde. Portal da Saúde. Hipertensão. 2010 [acesso em 2014 dez 17]. Disponível em: http://www.portal.saude.gov.br.

4. Navar-Boggan AM, Pencina MJ, Williams K, Sniderman AD, Peterson ED. Proportion of US adults potentially affected by the 2014 hypertension guideline. JAMA 311(14): 1424-1429.

5. Lakatta EG, Wang M, Najjar SS. Arterial aging and subclinical arterial disease are fundamentally intertwined at macroscopic and molecular levels. Med Clin North Am 2009; 93(3): 583-604, Table of Contents.

6. McVeigh GE, Allen PB, Morgan DR, Hanratty CG, Silke B. Nitric oxide modulation of blood vessel tone identified by arterial waveform analysis. Clin Sci (Lond) 2001; 100(4): 387-393.

7. Schillaci G, Bilo G, Pucci G, Laurent S, Macquin-Mavier I, Boutouyrie P et al. Relationship between short-term blood pressure variability and large-artery stiffness in human hypertension: findings from 2 large databases. Hypertension 60(2): 369-377.

8. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. Lancet 2010; 375(9718): 938-948.

9. Parati G, Ochoa JE, Lombardi C, Bilo G. Assessment and management of blood-pressure variability. Nat Rev Cardiol 2013; 10(3): 143-155.

10. Stauss HM. Identification of blood pressure control mechanisms by power spectral analysis. Clin Exp Pharmacol Physiol 2007; 34(4): 362-368.

11. Reitz C, Tang MX, Manly J, Mayeux R, Luchsinger JA. Hypertension and the risk of mild cognitive impairment. Arch Neurol 2007; 64(12): 1734-1740.

12. Qiu C, Winblad B, Fratiglioni L. The age-dependent relation of blood pressure to cognitive function and dementia. Lancet Neurol 2005; 4(8): 487-499.

13. Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. Hypertens Res 2001; 24(1): 19-24.

14. Gunstad J, Keary TA, Spitznagel MB, Poppas A, Paul RH, Sweet LH et al. Blood pressure and cognitive function in older adults with cardiovascular disease. Int J Neurosci 2009; 119(12): 2228-2242.

15. Monahan KD, Dinenno FA, Seals DR, Clevenger CM, Desouza CA, Tanaka H. Age-associated changes in cardiovagal baroreflex sensitivity are related to central arterial compliance. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281(1): H284-289.

16. Mattace-Raso FU, van den Meiracker AH, Bos WJ, van der Cammen TJ, Westerhof BE, Elias-Smale S et al. Arterial stiffness, cardiovagal baroreflex sensitivity and postural blood pressure changes in older adults: the Rotterdam Study. J Hypertens 2007; 25(7): 1421-1426.

17. Jones PP, Christou DD, Jordan J, Seals DR. Baroreflex buffering is reduced with age in healthy men. Circulation 2003; 107(13): 1770-1774.

18. Manios E, Michas F, Stamatelopoulos K, Barlas G, Koroboki E, Tsouma I et al. Short-term beat-to-beat but not ambulatory blood pressure variability is correlated to carotid intima-media thickness. Blood Press Monit 19(5): 288-293.

19. Wei FF, Li Y, Zhang L, Xu TY, Ding FH, Wang JG et al. Beat-to-beat, reading-to-reading, and day-to-day blood pressure variability in relation to organ damage in untreated Chinese. Hypertension 63(4): 790-796.

20. James PA, Oparil S, Carter BL, Cushman WC, Dennison-Himmelfarb C, Handler J et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). JAMA 311(5): 507-520.

21. Waldstein SR, Giggey PP, Thayer JF, Zonderman AB. Nonlinear relations of blood pressure to cognitive function: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Hypertension 2005; 45(3): 374-379.

22. Stergiou GS, Parati G. How to best assess blood pressure? The ongoing debate on the clinical value of blood pressure average and variability. Hypertension 2011; 57(6): 1041-1042.

23. Mancia G, Parati G, Castiglioni P, Tordi R, Tortorici E, Glavina F et al. Daily life blood pressure changes are steeper in hypertensive than in normotensive subjects. Hypertension 2003; 42(3): 277-282.

24. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2007; 293(1): R3-R12.

25. Webb AJ, Rothwell PM. Physiological correlates of beat-to-beat, ambulatory, and day-to-day home blood pressure variability after transient ischemic attack or minor stroke. Stroke 45(2): 533-538.

26. Heffernan KS, Jae SY, Lee M, Woods JA, Fernhall B. Arterial wave reflection and vascular autonomic modulation in young and older men. Aging Clin Exp Res 2008; 20(1): 1-7.

27. Michas F, Manios E, Stamatelopoulos K, Koroboki E, Toumanidis S, Panerai RB et al. Baroreceptor reflex sensitivity is associated with arterial stiffness in a population of normotensive and hypertensive patients. Blood Press Monit 17(4): 155-159.

28. Eguchi K, Hoshide S, Hoshide Y, Ishikawa S, Shimada K, Kario K. Reproducibility of ambulatory blood pressure in treated and untreated hypertensive patients. J Hypertens 28(5): 918-924.

29. Voogel AJ, van Montfrans GA. Reproducibility of twenty-four-hour finger arterial blood pressure, variability and systemic hemodynamics. J Hypertens 1997; 15(12 Pt 2): 1761-1765.

30. Matoso JM, Santos WB, Moreira Ide F, Lourenco RA, Correia ML. Elderly hypertensives show decreased cognitive performance compared with elderly normotensives. Arq Bras Cardiol 2013; 100(5): 444-451.

31. Ardila A, Ostrosky-Solis F, Rosselli M, Gomez C. Age-related cognitive decline during normal aging: the complex effect of education. Arch Clin Neuropsychol 2000; 15(6): 495-513.

32. Razani J, Murcia G, Tabares J, Wong J. The effects of culture on WASI test performance in ethnically diverse individuals. Clin Neuropsychol 2007; 21(5): 776-788.

33. Brown JP, Sollers JJ, 3rd, Thayer JF, Zonderman AB, Waldstein SR. Blood pressure reactivity and cognitive function in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Health Psychol 2009; 28(5): 641-646.

34. Schoon Y, Lagro J, Verhoeven Y, Rikkert MO, Claassen J. Hypotensive syndromes are not associated with cognitive impairment in geriatric patients. Am J Alzheimers Dis Other Demen 2013; 28(1): 47-53.

35. Barbic F, Perego F, Canesi M, Gianni M, Biagiotti S, Costantino G et al. Early abnormalities of vascular and cardiac autonomic control in Parkinson's disease without orthostatic hypotension. Hypertension 2007; 49(1): 120-126.

36. Idiaquez J, Benarroch EE, Rosales H, Milla P, Rios L. Autonomic and cognitive dysfunction in Parkinson's disease. Clin Auton Res 2007; 17(2): 93-98.

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

38. Sakakura K, Ishikawa J, Okuno M, Shimada K, Kario K. Exaggerated ambulatory blood pressure variability is associated with cognitive dysfunction in the very elderly and quality of life in the younger elderly. Am J Hypertens 2007; 20(7): 720-727.

39. Nicolini P, Ciulla MM, Malfatto G, Abbate C, Mari D, Rossi PD et al. Autonomic dysfunction in mild cognitive impairment: evidence from power spectral analysis of heart rate variability in a cross-sectional case-control study. PLoS One 9(5): e96656.

40. Bahjaoui-Bouhaddi M, Henriet MT, Cappelle S, Dumoulin G, Regnard J. Active standing and passive tilting similarly reduce the slope of spontaneous baroreflex in healthy subjects. Physiol Res 1998; 47(4): 227-235.

41. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation 1996; 93(5): 1043-1065.

42. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. Circulation 1994; 90(4): 1826-1831.

APÊNDICE – Tabelas suplementares 1 e 2 do artigo 2

SupplementTable 1. Multiple linear regression of CAMCOG-R global score and diagnosis of hypertension adjusted for education, use of a statin and up to 3 anti-hypertensive medications.

	B(SE)	**Beta**	**P-value**	**Model P value**	**Adjusted Model R^2**
CAMCOG-R Global Score				<.001	.58
Diagnosis of hypertension	-5.75(2.65)	-.30	.03		
Education	1.22(.20)	.58	<.001		
Statin	-2.17(1.92)	-.10	.26		
Anti-hypertensive medications	.09(1.30)	.01	.94		

CAMCOG-R, Cambridge Cognition Revised

Supplement Table 2. Multiple linear regression of CAMCOG-R global score and baroreflex sensitivity adjusted for diagnosis of hypertension, education, depression and sex.

	B(SE)	**Beta**	**P-value**	**Model P value**	**Adjusted Model R^2**
CAMCOG-R Global Score				<.001	.59
Diagnosis of hypertension	-5.06(1.81)	-.26	.007		
Education	1.28(.21)	.61	<.001		
BDI score	-.43(.43)	-.10	.32		
Sex	-2.18(1.60)	-.12	.32		
S-alpha LF	.40(.25)	.16	.11		
U-alpha LF	-.84(.49)	-.16	.09		

BDI, Beck depression inventory; CAMCOG-R, Cambridge Cognition Revised; *alfa-LF, baroreflex sensitivity of the low frequency component of total power; S-, supine; U-, semi-upright.*

ANEXO A - Manual de Instruções para aplicação do CAMCOG-R

MANUAL DE INSTRUÇÕES PARA APLICAÇÃO DO BR-CAMCOG-R

Antes de iniciar o exame certifique-se de possuir os seguintes itens:

Livreto com figuras

Lápis

Relógio de pulso que registra os segundos

Metade de uma folha de papel em branco (A4)

Envelope

Uma nota de R$10,00 e uma de R$5,00

Esteja atento para:

O teste deve ser aplicado em ambiente com boa iluminação, sem distratores como ruídos, muito calor ou frio, sem relógio ou calendário que possam orientar o indivíduo a ser testado.

Perguntar ao indivíduo se ele usa “óculos para perto”, se responder afirmativamente, só testá-lo após colocar os óculos, assim como aparelho para audição.

É importante falar pausada e claramente. Se o indivíduo demonstrar não ter escutado ou compreendido, repita a questão, exceto se o item proibir especificamente a repetição como os itens **163 e 188.**

O que está em negrito é instrução para o examinador NÃO LEIA EM VOZ ALTA

O que está em itálico deve ser perguntado ao indivíduo.

Tome nota de qualquer resposta extra ou não usual, incluindo itens de memória de evocação.

NÃO CORRIJA NO CASO DE RESPOSTAS ERRADAS!

CODIFICAÇÃO:

Escore 1: resposta correta.

Escore 0: resposta errada, respostas irrelevantes, não sabe ou recusa-se a responder.

Escore 2

Itens 161 e 162: 2 = resposta mais ampla e abstrata e 1 se a resposta for limitada e concreta.

Item 178: 2 = resposta correta e 1 se tiver um erro.

Item 190: 2 = resposta correta e 1 se a escrita for pobre, porém aceitável.

Escore 7: analfabetos (itens 181,182,187,190)

Escore 9 ou 999: não aplicável ou não perguntado, nestes casos anote nas observações os motivos.

Comece a entrevista dizendo seu nome e sua profissão. Depois faça a seguinte introdução: ***"****Eu vou lhe fazer algumas perguntas relacionadas à sua memória e concentração. Algumas delas parecem fáceis, outras difíceis, mas nós precisamos fazer as mesmas perguntas a todos".* **Pergunte o nome completo, não precisa perguntar idade ou escolaridade pois já temos estas informações, não fale que horas são.**

139. *Que dia da semana é hoje?* Errado 0

Correto 1

Qual é a data de hoje?

Não pontuar

140. *Dia do mês*

Errado 0

Correto 1

141. *Mês* Errado 0

Correto 1

142. *Ano* Errado 0

Correto 1

143. *Estação do ano?*

Errado 0

Correto 1

Você pode me dizer onde estamos agora? Por exemplo:

144. E*m que estado nós estamos?* Errado 0

Correto 1

(Rio de Janeiro)

145. *Qual o nome desta cidade?*

Errado 0

Correto 1

(Rio de Janeiro)

146. *Diga o nome de duas ruas principais perto daqui (***se não souber pergunte:** *diga o nome de 2 ruas principais perto da sua casa).* ***Escreva o nome das ruas:***

Errado 0

Correto 1

147. *Em que andar deste prédio nós estamos?* Errado 0

Correto 1

(1º ou 2º)

148. *Qual o nome deste lugar?*

Errado 0

Correto 1

(Policlínica Piquet Carneiro, PAM Rondom,

INPS, Hospital,

Clinica)

A seguir diga que vai pedir que faça algumas tarefas.

Se o indivíduo não completar toda a seqüência das tarefas, a instrução deve ser repetida integralmente sem alteração no tom ou velocidade da voz para assegurar que seja ouvida e compreendida. **Não é permitido sugerir ou instruir o indivíduo tarefa por tarefa.**

Eu vou pedir que você faça algumas coisas. Por favor, ouça com atenção.

149. *Diga sim com a cabeça* Errado 0

Correto 1

150. *Toque sua orelha direita com sua mão esquerda*

Errado 0

Correto 1

151. *Antes de olhar para o teto, por favor, olhe para o chão*

Errado 0

Correto 1

152. *Toque cada um dos seus ombros duas vezes com dois dedos, de olhos fechados*

Errado 0

Correto 1

Vou fazer algumas perguntas e gostaria que você respondesse sim ou não

153. *Este lugar é um hotel?* Errado 0

Correto 1

(não)

154. *Os bairros são maiores do que as cidades?*

Errado 0

Correto 1

155. *Existia rádio neste país antes da televisão ser inventada?* Errado 0

Correto 1

161 **(sim)**

Os itens 156-157 precisam ser respondidos com o nome correto. Descrições de função

ou respostas aproximadas não são aceitas. Respostas aceitáveis podem depender do

uso local.

Alguns itens podem ter mais de um nome correto. Erros incluem descrições de

funções (i.e. 'usado para escrever' para lápis) e respostas aproximadas (i.e. 'máquina

de pesar' para balança; 'bolsa' ou 'carregador' para mala; 'toca discos' para

gramofone).

No caso de respostas aproximadas, você pode dizer: *'Você poderia pensar em outra*

palavra para este objeto?'

Assinale cada item nomeado corretamente e coloque o número de respostas certas no

campo 'total'.

156. **Mostre um lápis:** *Qual o nome disto?* Lápis __

Mostre um relógio de pulso: *Qual o nome disto?*

Relógio __

Total __ 2

157. *Vou lhe mostrar alguns objetos. Por favor, diga-me o*

nome de cada um deles

Mostre 'Figuras para nomear' no livreto

Sapato,

sandália

__

Máquina de escrever

__

Balança

__

Mala, valise, pasta

__

Gramofone, vitrola

__

Abajur, luminária

Total __ 9

158. *Agora* d*iga-me o nome de quantos animais você puder lembrar. Você tem um minuto para isto.*

Somente se o indivíduo pedir esclarecimento, explique que entre os animais estão incluídos pássaros, peixes, insetos, humanos, etc. Se este estiver hesitante, tente encorajá-lo com '*Você se lembra de mais algum?'*

Registre o número correto em um minuto (repetições não são consideradas, porém idade e variação de gênero serão contadas, por exemplo: bezerro, vaca, boi).

Liste todos os itens no espaço abaixo

Número correto

____

Nota:

Recodificação

0 = 0

1-4 = 1

5-9 = 2

10-14 = 3

15-19 = 4

20-24 = 5

25+ = 6

159. *O que você faz com um martelo?* Errado 0

Bater não é suficiente. Algum outro detalhe deve ser mencionado sem dicas. (qualquer uso correto) 1

160. *Onde as pessoas geralmente compram remédios?*

Loja0

(se incapaz de especificar)

Correto 1

Drogaria, farmácia

Nas questões 161-162 uma definição concreta recebe 1 e uma definição abstrata, 2. Exemplos são dados ao lado de cada pontuação.

161. *O que é uma ponte?* Errado 0

Atravessar a ponte 1

Atravessa por sobre o rio 2

162. *O que é uma opinião?* Errado 0

Uma boa opinião sobre alguém 1

Uma idéia pessoal sobre algo, o

que você pensa 2

163

Na próxima questão não é permitido repetir a frase, por isso é essencial ler clara e pausadamente, enunciando todas as sílabas.

163. *Eu vou dizer uma frase e gostaria que você repetisse depois que eu terminar: Nem aqui nem alí nem lá.*

Errado 0

Correto 1

164. *Você pode me dizer quais eram os objetos nas figuras coloridas que eu lhe mostrei pouco tempo atrás?*

NÃO MOSTRE AS FIGURAS NOVAMENTE

A descrição ou os nomes são aceitáveis.

Assinale cada item corretamente evocado e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Sapato, sandália

__

Máquina de escrever

__

Balança __

Mala, valise, pasta

__

Gramofone vitrola

__

Abajur, luminária

Total __ 9

165. *Quais destas figuras eu lhe mostrei antes?*

Mostre 'Figuras para reconhecimento' no livreto.

Assinale cada item corretamente relembrado e registre

o número de itens corretos no campo 'total'

Sapato, sandália __

Máquina de escrever __

Balança _

Mala, valise, pasta __

Gramofone vitrola __

Abajur, luminária __

Total __ 9

Se neste momento ele corrigir o nome de algum item faça a correção da pontuação do item 157.

As perguntas 166-171 devem ser feitas aos indivíduos que nasceram antes de 1940 e as perguntas 166ª até 171ª devem ser feitas àqueles que nasceram depois de 1940.

164

Agora eu vou fazer algumas perguntas sobre o passado.

Para quem nasceu antes de 1940:

166. Q*uando começou a primeira guerra mundial?*

Errado 0

Correto 1

(1913/1915)

167. Q*uando começou a segunda guerra mundial? Ou segunda grande guerra?*

Errado 0

Correto 1

(1945)

168. *Quem foi o líder dos alemães na segunda guerra mundial? Ou segunda grande guerra?*

Errado 0

Correto 1

(Hitler)

169. *Quem foi o líder dos Russos na segunda guerra mundial? Ou segunda grande guerra?*

Errado 0

Correto 1

(Stalim)

170. *Por que Carmem Miranda ficou famosa?*

Errado 0

Correto 1

(atriz, cantora, dançarina)

171. *Quem foi o cantor Argentino conhecido como o Rei do tango?*

Errado 0

Correto 1

(Carlos Gardel)

Para quem nasceu após 1940:

166ª *Qual presidente Americano foi assassinado no Texas?***(Não precisa falar o nome completo)**

Errado 0

Correto 1

(John F. Kennedy)

167ª *Por que Yoko Ono ficou famosa?*

Errado 0

Correto 1

(Esposa do Beatle, John Lennon)

168ª *Qual o nome do primeiro homem que pisou na lua?(***Não precisa falar o nome completo)**

Errado 0

Correto 1

(Neil Armstrong)

169ª *Por que Ray Charles ficou famoso?*

Errado 0

Correto 1

(Cantor, tocava piano, era cego)

170ª *Qual o nome da primeira mulher a ser primeira ministra na Índia?*

Errado 0

(Indira Gandhi) 1

171ª Qual o nome da atriz de cinema que casou-se com o príncipe Rainier de Mônaco? **(Nome completo)**

Errado 0

Correto **(Grace Kelly)**1

172. *Qual é o nome do atual Presidente da República?* Errado 0

Correto **(Lula ou Luiz** 1

Inácio Lula da Silva)

173. *Quem o antecedeu?Era antes dele?* Errado 0

Correto **(Fernando)** 1

Henrique Cardoso ou FHC)

174. *Qual é o nome do atual Governador do Estado?* Errado 0

Correto (**Sérgio Cabral)** 1

175. *Você poderia me dizer alguma coisa que foi notícia nas últimas duas semanas?*

Se uma resposta geral for dada, i.e. 'guerra', pergunte por detalhes

Errado 0

Correto 1

Eu vou dizer o nome de três palavras. Depois você vai repetir.

Guarde na memória, porque eu vou perguntar novamente em alguns minutos.

176. **Diga as três palavras levando 1 segundo para dizer o nome de cada uma:** *Pêra, mesa, chave*

Pêra __

Assinale os itens corretos na primeira tentativa e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Mesa __

Chave __

Total __ 9

177. Se houver erros ou omissões na primeira tentativa, repita todos os nomes até o indivíduo aprender os três (máximo de cinco repetições). Registre o número de repetições (registre 0 se todas as respostas forem corretas na primeira tentativa)

Número de repetições __

178. *Agora eu gostaria que você contasse de 20 até 1, de trás para frente, faça uma contagem regressiva.*

Dois ou mais erros	0
Um erro	1
Correto	2

179. *Agora eu gostaria que você subtraísse 7 de 100.*

Em seguida, tire 7 do número que você obteve.

Continue subtraindo 7 até eu lhe dizer para parar.

Registre as respostas. Dê 1 ponto cada vez que a diferença for 7, mesmo que a resposta anterior seja incorreta.

Escore máximo=5 pontos

93

86

79

72

65

Total

180. *Quais foram as três palavras que eu lhe pedi que guardasse na memória antes das contas?*

Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de itens corretos no campo 'total'

Pêra

Mesa

Chave

Total

Mostre "Compreensão de leitura" no livreto. Não é necessário o indivíduo ler em voz alta. Se o indivíduo ler a instrução, porém não a executar, diga '*Agora faça o que está escrito.'*

Se a falha for secundária ao analfabetismo, pergunte se aprendeu a ler. Se for analfabeto marque 7.

Leia esta frase e faça o que está escrito.

181. *Feche seus olhos*

Errado	0
Correto	1

182. *Se você tem mais do que 50 anos, coloque suas mãos atrás da cabeça*

Errado	0
Correto	1

Mostre os desenhos para copiar

183. *Copie este desenho (pentágono)*

Cada pentágono deve possuir 5 lados e 5 cantos claramente definidos e as intersecções devem formar um diamante

	Errado	0
	Correto	1

Espere-o terminar um desenho, pergunte se já acabou para solicitar o próximo desenho

184. *Copie este desenho (espiral)*

Três alças conectadas na orientação correta

	Errado	0
	Correto	1

185. *Copie este desenho (casa em 3D)*

Requer janelas, porta e chaminé na posição correta e desenhados em 3D

	Errado	0
	Correto	1

186. *Desenhe um relógio grande e coloque todos os números nele*

Quando terminar, diga:

'Agora coloque os ponteiros marcando onze e dez. '

	Círculo **(quadrado é aceitável)**	
	Todos os números em posições corretas	
	Hora correta	
	Total	9

187. *Escreva uma frase nesta folha de papel*	Errado	0
	Correto	1

Se a letra estiver ilegível, pergunte o que está escrito e transcreva na folha de respostas.

A ortografia e a gramática não são importantes. A sentença

deve ter sujeito (real ou implícito) e um verbo. 'Socorro!'

ou 'Vá embora' são aceitáveis.

Peça atenção e diga: "*vou pedir para fazer algumas tarefas, preste atenção pois não poderei repetir.* **Coloque a folha de papel em cima da mesa fale com clareza e devagar depois que ele lhe der atenção.**

Não repita as instruções ou ajude. Pontue como correto um movimento apenas se ele tiver sido

feito na seqüência correta. Assinale cada movimento correto e registre o número de acertos no

campo 'total'

188. *Pegue este papel com sua mão direita. Dobre-o ao meio,*

com as duas mãos, e coloque-o no seu colo.

Pega com a mão direita __

Dobra ao meio __

Coloca no colo

Pontuação máxima = 3 pontos **Total** __ 9

Dê um envelope ao indivíduo e diga:

189. *Coloque o papel no envelope e feche-o* Errado 0

Correto 1

190. *Escreva este nome e endereço no envelope:*

João da Silva

Rua Camargo, 42

Caxias

Errado 0

Pobre, mas aceitável 1

Correto 2

A ortografia e caligrafia não são importantes.

O critério é se a carta chegará ou não ao destinatário:

i.e. 'Jão da Siva' é aceitável; '24' e 'caixas' são incorretos.

Em seguida diga:

"Por favor, tente se lembrar deste nome e endereço, pois eu pedirei que você os repita mais tarde."

Se o indivíduo é incapaz de escrever, diga o endereço devagar, duas vezes, e peça para que ele memorize

Nos itens 191-193 a mímica correta é necessária. Se o indivíduo usar os dedos para representar tesoura ou escova diga, por exemplo, *'Faça de conta que você está segurando uma escova de dentes'.* **Dê 1 ponto se ele fizer movimentos de escovação, mas não se estiver apenas segurando uma escova de dentes.**

191. *Mostre-me como você acena dando adeus*. Errado 0

Correto 1 9

192. *Mostre-me como você corta com uma tesoura* Errado 0

Resposta concreta 1

Mímica correta 2

193. *Mostre-me como você escova seus dentes com uma escova de dentes*

Errado 0

Resposta concreta 1

Mímica correta 2

Um cálculo mental é solicitado agora, papel e lápis não são permitidos.

194. **Mostre uma nota de R$10,00 e uma nota de R$5,00 e pergunte:**

Quanto dinheiro tem aqui? **Registre a resposta**

Errado 0

Correto 1

(15 reais)

195. *Se alguém lhe der esta quantia de dinheiro como troco para 50 reais, quanto você gastou?* **Registre a resposta**

Errado 0

Correto 1

(35 reais)

196. *Qual era o nome e o endereço que você escreveu no envelope pouco tempo atrás?*

Assinale cada item correto e registre o número de respostas certas no 'total'

João

da Silva

Rua Camargo

42

Caxias

Total 9

—

As próximas questões investigam a capacidade de pensar de forma abstrata.

Respostas abstratas recebem 2, respostas concretas, 1. Exemplos são dados ao lado de

cada pontuação. Se o indivíduo disser: 'Eles não são semelhantes', diga: 'Eles são semelhantes de alguma maneira. *"Você poderia me dizer de que maneira eles são semelhantes? Em que se parecem? O que têm em comum?"*

Eu vou lhe dizer o nome de duas coisas e gostaria que você me dissesse de que maneira elas são semelhantes, em que se parecem, o que têm em comum. Por exemplo, um

cachorro e um macaco são semelhantes porque são animais.

197. *De que maneira uma maçã e uma banana se assemelham? O que têm em comum?*

Registre a resposta. Somente neste item, se a pontuação for menor que 2 diga: ‘Elas também são semelhantes porque ambas são frutas’

Redondo, tem calorias	0
Alimento, germina, tem casca	1
Fruta	2

198. *De que maneira uma camisa e um vestido se assemelham?* **Registre a resposta**

Tem botões	0
Para vestir, feito de pano, mantém você aquecido	1
Roupa, vestimenta	2

9

199. *De que maneira uma mesa e uma cadeira se assemelham?* **Registre a resposta**

De madeira, tem 4 pés, objeto doméstico	0
Usado para refeições	1
Móveis	2

200. *De que maneira uma planta e um animal se assemelham?* **Registre a resposta**

Úteis ao homem, carregam germes	0
Crescem, precisam de comida, são da natureza	1
Seres vivos	2

200ª *Eu vou lhe dizer o nome de um objeto e gostaria que você me dissesse quantos usos você puder pensar para ele. Por exemplo, se o objeto fosse um pedaço de papel, poderia ser usado para escrever, fazer um leque ou poderia ser usado para fazer um avião de papel. Os usos não precisam ser sérios, podem ser engraçados e ridículos também, portanto, solte a sua imaginação. O importante é tentar pensar no maior número de utilidades possível no tempo fornecido. Tente fazer estes usos os mais diferentes possíveis. Comece quando eu disser o nome do objeto e continue até eu pedir para parar.*

Quantas utilidades diferentes você pode pensar para uma garrafa?

Comece a contar e continue até 90 segundos, diga pare. Uma resposta é considerada correta se descrever qualquer uso possível de uma única garrafa, pedaços de uma garrafa ou numerosas garrafas, por exemplo: "para líquidos fortes, como arma, como um instrumento, quebrada em vários pedaços e usada como material para artes plásticas".

Uma resposta é considerada uma perseveração se o texto for repetido ou se a mesma idéia for repetida com exemplos diferentes, por exemplo: "guardar água, cerveja, suco de laranja, vinho".

200a. **Nota**	Número correto
	Se mais de 8 =8
	0-8
	Número de perseverações

200b **Mostre "Teste de raciocínio visual" no livreto**

Mostre o primeiro item

Aqui estão quatro caixas. Três delas tem um objeto dentro e uma está vazia. Qual destes objetos abaixo deve ser colocado na caixa vazia? **Encoraje o indivíduo a apontar a resposta correta.**

Se o sujeito cometer um erro nos dois primeiros itens, aponte a resposta correta e explique porque é correta.

170

Item 1: *A fileira de cima tem um grande círculo amarelo com um grande círculo azul ao lado, então a fileira de baixo precisa de um grande círculo azul.*

Item 2: *A fileira de cima é azul; tem um pequeno quadrado ao lado de um grande círculo. A fileira de baixo é amarela, então precisa de um pequeno quadrado amarelo ao lado do círculo amarelo.*

Não faça outras correções

Se o indivíduo fizer um erro, escreva qual item (A a F) foi escolhido.

200b. **Nota**

C

A

E

D

F

B

Total

Mostre 'Reconhecimento de pessoas famosas' no livreto

201. *Quem é?*

Pontue como correto se a figura for reconhecida. O nome correto não é requerido, mas registre qualquer resposta que não corresponda exatamente aos exemplos dados.

Rainha __

Papa __

Total __

202. *Estas são fotografias de objetos tiradas de ângulos pouco comuns. Você pode me dizer o que são estes objetos?*

O critério é se os objetos são reconhecidos, não importando se são nomeados corretamente. Assim, descrições de função são aceitáveis.

Assinale cada item respondido corretamente e registre o número de acertos no 'total'

Óculos

Sapato

Mala, bolsa

Xícara e pires

Telefone

Cachimbo

Total

203. **Mostre um(a) médico(a) de jaleco branco com estetoscópio no pescoço e pergunte:**

Quem é este(a)? O que ele(a) faz?

Médico (a)

Cuida das

pessoas, passa

remédios, trata

dos doentes

Errado 0

Correto 1

204. *Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer que horas são?* ***(hora mais próxima 1 hora para mais ou menos)***

Errado 0

Correto 1

205. *Sem olhar para o relógio, você poderia me dizer há quanto tempo nós estamos conversando?*

Tempo em minutos __ 999

206. Registre:

Hora final da entrevista com o indivíduo e anote no cabeçalho

Real duração da entrevista (minutos)

999

Confira a hora registrada no início do teste.

ANEXO B - Teste de Aprendizagem Auditivo Verbal de Rey

TESTE DE APRENDIZAGEM AUDITIVO-VERBAL DE REY (RALVT)

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 deReconhecimento

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 C - 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 D - 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 E - 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

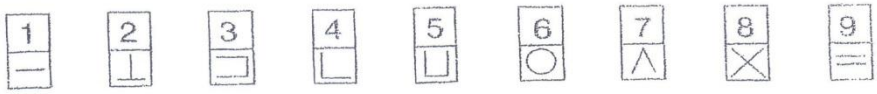
Itens	Respostas	Pontos
1. Relógios		
2. Roupas		
3. Dinheiro		
4. Envelope		
5. Alimento		
6. Surda		
7. Cão que Ladra		
8. Andorinha		
9. Trabalho Infantil		
10. Impostos		
11. Terreno na Cidade		
12. História		
13. Floresta		
14. Registro de Casamento		
15. Imprensa Livre		
16. Condicional		
17. Prestação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

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 G - Procurar símbolos

Anexo 7. Procurar Símbolos

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

Nome
Data
Examinad
Lateralidad

Protocolo de Respostas

Procurar Símbolos

Exemplos:

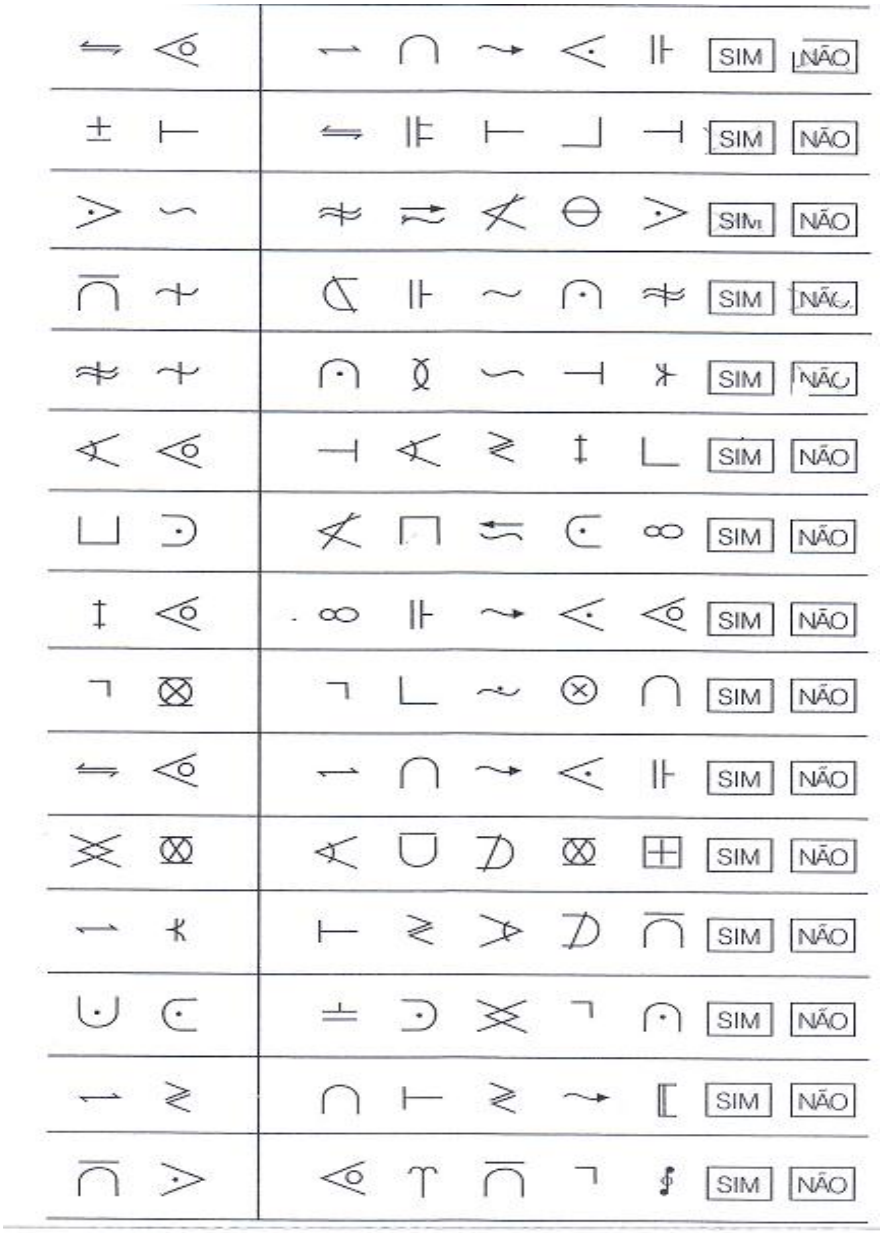
⊕	⊖	⊕	∟	<	⊢	~	SIM	NÃO
⊥	⊞	∩	⊞	⌋	→	⊗	SIM	NÃO
→	∟	⊥	∩	⊤	≥	⊞	SIM	NÃO

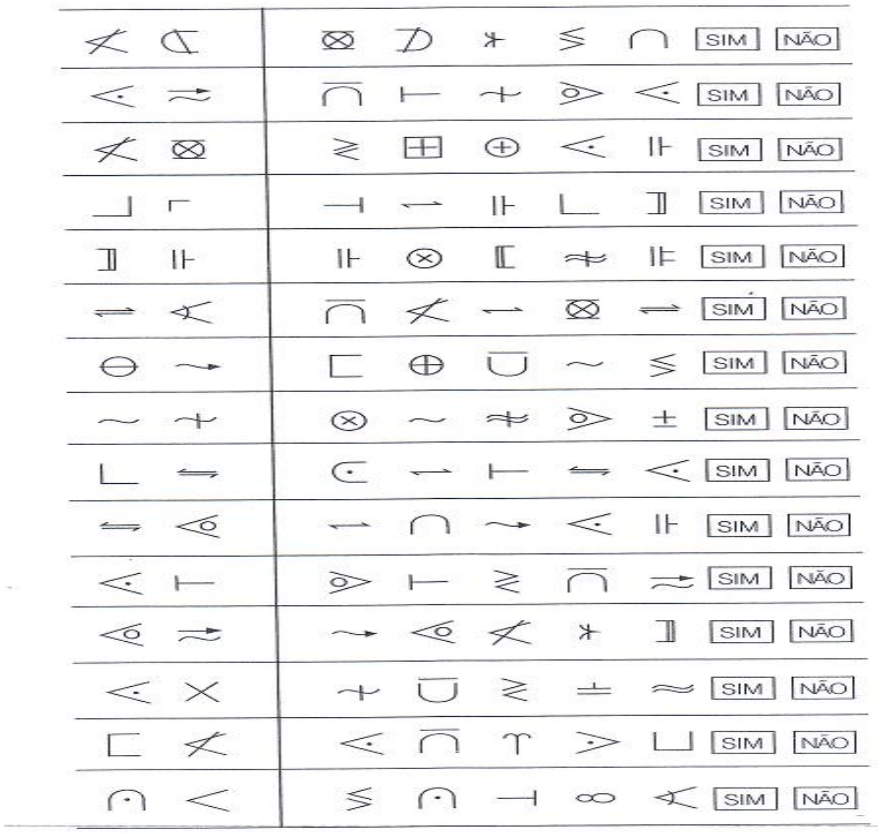
Treino

⊩	<	→	⊩	±	<	⊖	SIM	NÃO
⊤	≤	∟	~	∩	⊕	≤	SIM	NÃO
≈	⊖	∩	±	⌋	⊥	⊤	SIM	NÃO

PsychCorp
Copyright © 1997 by Psychological Corporation
Todos os direitos reservados

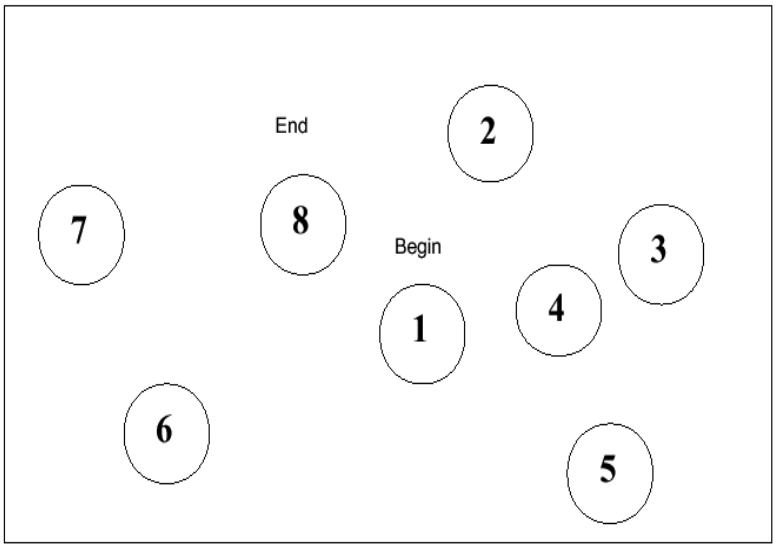
2004, Casa do Psicólogo®
É proibida a reprodução total ou parcial desta obra para qualquer finalidade. Todos os direitos reservados.
Rua Simão Álvares, 1020 - Vila Madalena - CEP 05417 - 020 - São Paulo - SP
Tel.: (11) 3034-3600 - www.casadopsicologo.com.br

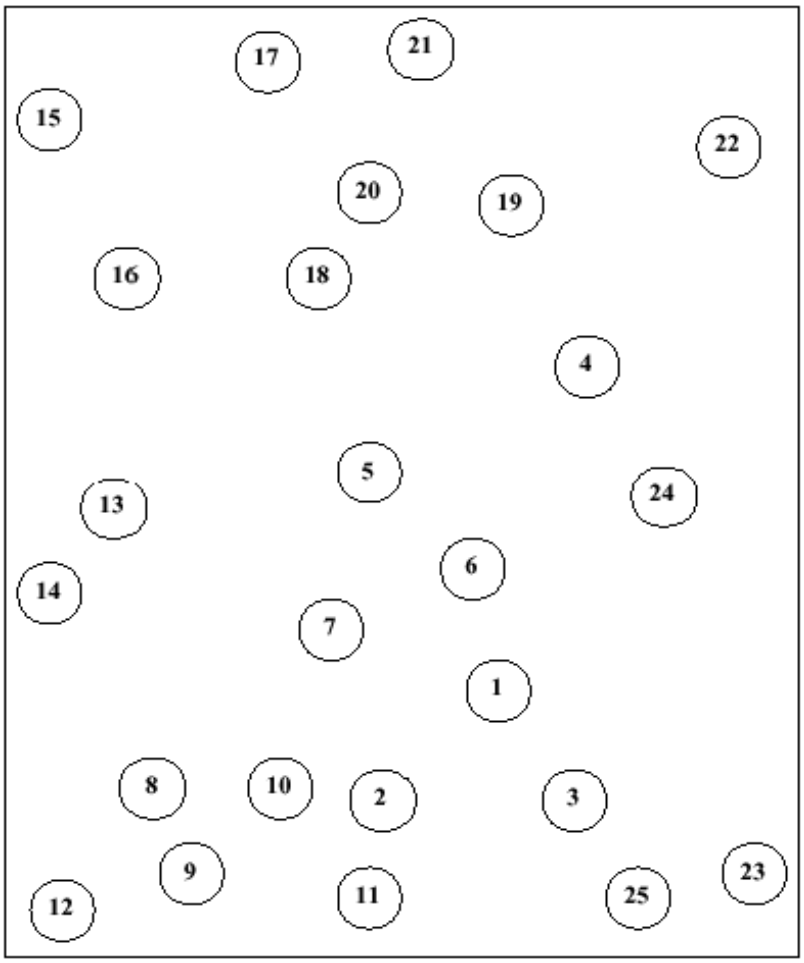

SIM
NÃO


SIM
NÃO

ANEXO H - Teste de trilha parte A (Trail Making test A)

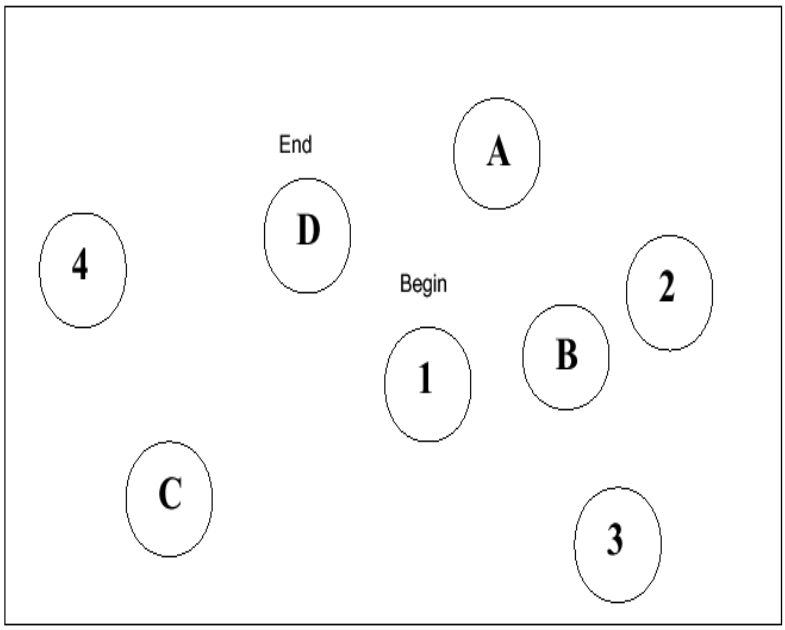
Anexo 8. Trail Making Test A

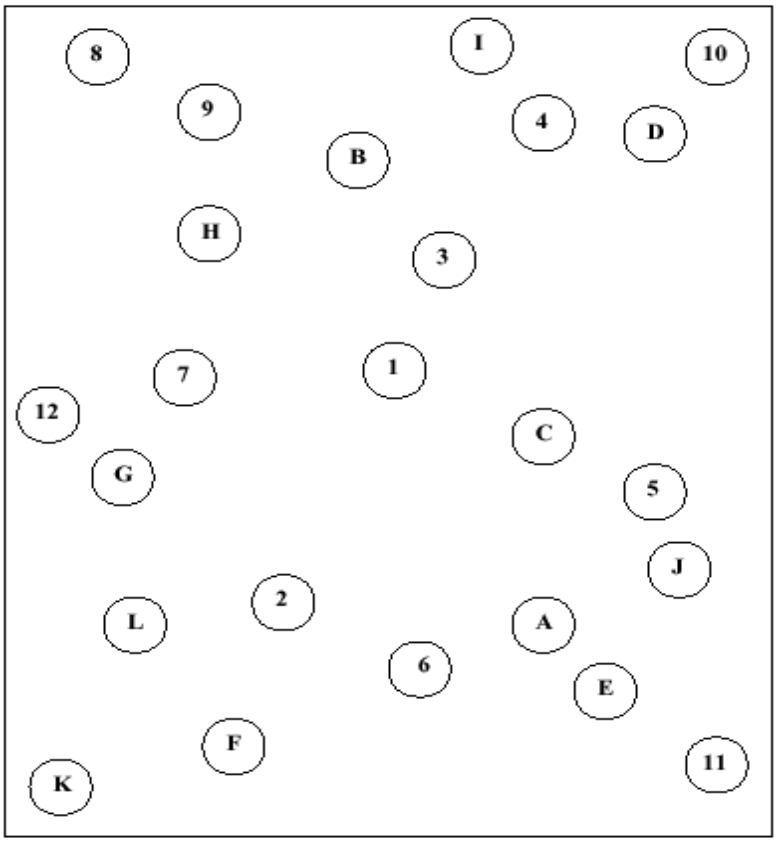



17
21
15
22
20
19
16
18
4
5
24
13
6
14
7
1
8
10
2
3
9
23
12
11
25

ANEXO I - Teste de trilha parte A (Trail Making test B)

Anexo 9. Trail Making Test B




8
I
10
9
4
D
B
H
3
7
1
12
C
G
5
J
2
L
A
6
E
F
11
K

ANEXO J - Escala de Beck

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 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

PROJETO DE PESQUISA: Função Cardiovascular e Desempenho Cognitivo nos Idosos Portadores de Hipertensão Arterial Sistêmica Associada à Hipotensão Ortostática

Investigadores Principais: Dr. Wellington Bruno Santos; Sra. Juliana Magalhães Duarte Matoso; Prof. Dr. Marcelo Lima de Gusmão Correia (orientador)

Instituição: Hospital Universitário Pedro Ernesto (HUPE) e Policlínica Piquet Carneiro (PPC) da Universidade do Estado do Rio de Janeiro (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 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 alem 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 10 minutos de repouso sentado e/ou deitado e 4 minutos após você se levantar. 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. Parte da amostra de sangue coletada para os exames laboratoriais será utilizada para que os pesquisadores possam estudar uma pequena parte de seu código genético associado ao funcionamento de sua circulação. Parte desta amostra também será guardada para exames no futuro ainda não definidos.

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 UM entrevistador para avaliar o desempenho de sua memória e de outras funções de seu cérebro.

Os exames de seu sistema circulatório estão explicados abaixo. Todos são exames não invasivos. Eventualmente, nem todos os exames listados serão realizados.

1.TESTE DE HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA: Durante este exame iremos avaliar o comportamento de sua pressão arterial e dos seus batimentos cardíacos quando você estiver deitado sobre uma mesa com capacidade para fazer uma inclinação. Depois de algum tempo, a mesa será inclinada de forma que possamos saber se sua pressão arterial apresenta quedas importantes quando você se levanta. Médicos estarão ao seu lado para monitorizar sua pressão arterial e os seus batimentos cardíacos durante a realização deste exame.

2.ELETROCARDIOGRAMA: Um eletrocardiograma prolongado será realizado para análise dos seus batimentos cardíacos durante 15 minutos com você deitado(a) sobre uma mesa de exame.
3.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.
4.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.
5.ULTRASSOM DAS ARTÉRIAS DO BRACO: Exame com ultra-sonografia de uma artéria do braço. Neste exame um aparelho de pressão será posicionado no seu braço e inflado como se faz para verificação da pressão, exceto que o aparelho ficará inflado por período de 5 minutos para então ser observada, pela ultra-sonografia da artéria do braço, a resposta deste vaso após sua descompressão.
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 PRESSÃO ARTERIAL NOS DEDOS DA MÃO: Este exame consiste da colocação de uma pequena peça inflável como um aparelho de pressão em um de seus dedos da mão com um sensor das ondas de pulso capaz de medir sua pressão em cada batimento do coração a partir da pressão neste dedo.
8.MEDIDA NÃO-INVASIVA DO FLUXO SANGUINEO PARA OS ANTEBRAÇOS: Medidas não-invasivas de fluxo de sangue nos antebraços serão obtidas através da colocação de um manguito como os de aparelho de pressão no seu braço. Este manguito será inflado para impedir o fluxo nas veias (como se faz para fazer exame de sangue) por 8 segundos de forma intermitente a cada 12 segundos. Uma faixa com um sistema capaz de medir o volume da porção mais larga de seu antebraço será aplicada também, enquanto você fica confortavelmente deitado sobre uma maca. As informações são passadas a um computador para cálculos e análise.
9.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.
10.MEDIDA DA PRESSÃO ARTERIAL POR 24 HORAS: Em um dia marcado colocaremos um aparelho no seu braço que medirá sua pressão nas 24 horas do dia (de 15 em 15 minutos durante o dia e de 30 em 30 minutos durante a noite).
ATENÇÃO: o médico 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 O investigador principal deste estudo é o médico Wellington Bruno Santos, que pode ser encontrado 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:**_____