

SARA TELES DE MENEZES

**RIGIDEZ ARTERIAL, HIPERTENSÃO ARTERIAL E IDADE: ASSOCIAÇÃO COM
DECLÍNIO DO DESEMPENHO COGNITIVO APÓS 4 ANOS DE SEGUIMENTO EM
PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL**

**Universidade Federal de Minas Gerais
Programas de Pós-Graduação em Saúde Pública
Belo Horizonte - MG**

2020

SARA TELES DE MENEZES

**RIGIDEZ ARTERIAL, HIPERTENSÃO ARTERIAL E IDADE: ASSOCIAÇÃO COM
DECLÍNIO DO DESEMPENHO COGNITIVO APÓS 4 ANOS DE SEGUIMENTO EM
PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL**

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial à obtenção do Título de Doutor em Saúde Pública.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sandhi Maria Barreto

Coorientadora: Prof.^a Dr.^a Luana Giatti Gonçalves

Belo Horizonte

2020

M543r Menezes, Sara Teles de.
Rigidez Arterial, Hipertensão Arterial e idade [manuscrito]: associação com declínio do desempenho cognitivo após 4 anos de seguimento em participantes do Elsa-Brasil. / Sara Teles de Menezes. - - Belo Horizonte: 2020.

120 f.: il.

Orientador (a): Sandhi Maria Barreto.

Coorientador (a): Luana Giatti Gonçalves.

Área de concentração: Saúde Pública.

Tese (doutorado): Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina.

1. Idade de Início. 2. Rigidez Vascular. 3. Análise de Onda de Pulso. 4. Hipertensão. 5. Pré-Hipertensão. 6. Cognição. 7. Disfunção Cognitiva. 8. Dissertação Acadêmica. I. Barreto, Sandhi Maria. II. Gonçalves, Luana Giatti. III. Universidade Federal de Minas Gerais, Faculdade de Medicina. IV. Título.

NLM: WM 204

Bibliotecário responsável: Fabian Rodrigo dos Santos CRB-6/2697

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora

Profa. Sandra Regina Goulart Almeida

Vice-Reitor

Prof. Alessandro Fernandes Moreira

Pró-Reitor de Pós-Graduação

Prof. Fábio Alves da Silva Júnior

Pró-Reitor de Pesquisa

Prof. Mario Fernando Montenegro Campos

FACULDADE DE MEDICINA

Diretor

Prof. Humberto José Alves

Vice-Diretor

Profa. Alamanda Kfoury Pereira

Chefe do Departamento de Medicina Preventiva e Social

Prof. Raphael Augusto Teixeira de Aguiar

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE PÚBLICA

Coordenadora

Prof^a. Luana Giatti Gonçalves

Sub-Coordenadora

Prof^a. Lidyane do Valle Camelo

Colegiado

Prof^a. Eli Iola Gurgel Andrade (Titular)

Prof^a. Luana Giatti Gonçalves (Titular) - Prof^a. Lidyane do Valle Camelo (Suplente)

Prof^a. Sandhi Maria Barreto (Titular) - Prof. Antônio Luiz Pinho Ribeiro (Suplente)

Prof^a. Mariângela Leal Cherchiglia (Titular) - Prof^a. Ilka Afonso Reis (Suplente)

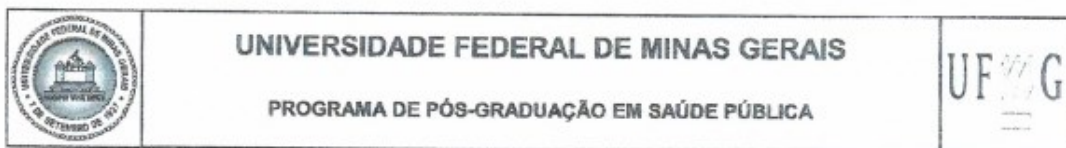
Prof^a. Ada Ávila Assunção (Titular) - Prof^a. Adriane Mesquita de Medeiros (Suplente)

Profa. Alaneir de Fátima dos Santos (Titular) – Prof. Rafael Moreira Claro (Suplente)

Thaís Cristina Marquezine Caldeira – (Representante discente Titular)

Cecília Nogueira Rezende (Representante discente Suplente)

DECLARAÇÃO DE DEFESA DE TESE



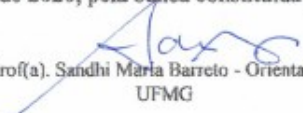
FOLHA DE APROVAÇÃO


RIGIDEZ ARTERIAL, HIPERTENSÃO ARTERIAL E IDADE: ASSOCIAÇÃO COM DECLÍNIO DO DESEMPENHO COGNITIVO APÓS 4 ANOS DE SEGUIMENTO EM PARTICIPANTES DO ELSA-BRASIL

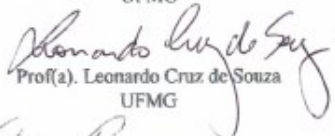
SARA TELES DE MENEZES

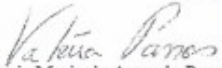
Tese submetida à Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em SAÚDE PÚBLICA, como requisito para obtenção do grau de Doutor em SAÚDE PÚBLICA, área de concentração SAÚDE PÚBLICA.

Aprovada em 20 de fevereiro de 2020, pela banca constituída pelos membros:



Prof(a). Sandhi Maria Barreto - Orientadora
UFMG


Prof(a). Luana Giatti Gonçalves - Coorientadora
UFMG


Prof(a). Leonardo Cruz de Souza
UFMG


Prof(a). Valéria Maria de Azeredo Passos – participação por videoconferência
FCMMG


Prof(a). Álvaro Vigo – participação por videoconferência
UFRGS


Prof(a). Claudia Kimie Suemoto – participação por videoconferência
USP-SP

Belo Horizonte, 20 de fevereiro de 2020.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus pela vida e por guiar-me nos caminhos que me fizeram chegar até aqui.

À minha mãe e ao meu irmão pelo carinho, incentivo e por caminharem sempre ao meu lado. E de forma especial ao meu pai, que mesmo junto de Deus sempre esteve presente em minha vida.

Ao Léo pelo amor, carinho, incentivo e compreensão nos momentos de ausência.

Aos meus amigos e familiares pelo carinho e apoio.

As minhas queridas, Fernanda Lima, Raquel Adaid e Bruna Soares por tornarem minha caminhada mais leve e divertida.

As minhas colegas de doutorado, Fernanda Silva, Aline Costa, Júlia Cândido e Jôsi Rodrigues pelo apoio, pelas ricas discussões e momentos de descontração.

As Professoras, Sandhi Maria Barreto e Luana Giatti Gonçalves por me orientarem, por serem tão disponíveis, dando total atenção e colaboração para a realização deste trabalho.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais por todos os ensinamentos que contribuíram para a minha formação.

Aos participantes do ELSA-Brasil por doarem seu tempo e contribuírem de forma fundamental para este estudo e outros inúmeros desenvolvidos no ELSA-Brasil.

A todos do Projeto ELSA - MG que me acolheram e me apoiaram nesse trabalho.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), pela concessão da bolsa de doutorado.

RESUMO

Nas últimas décadas, um número crescente de evidências destacou a importante contribuição dos fatores de risco vasculares para o declínio cognitivo acelerado e demências, incluindo a doença de Alzheimer. Apesar dos grandes progressos nesse campo de estudo, as evidências sobre o papel da rigidez arterial e da hipertensão na cognição não é conclusivo. O objetivo desta tese foi verificar se a rigidez arterial, a idade e a hipertensão arterial sistêmica estão associadas à diminuição do desempenho em testes de função cognitiva em adultos de meia idade e idosos após cerca de quatro anos de seguimento.

Foram utilizados dados da linha de base (onda 1: 2008-2010) e do primeiro acompanhamento (onda 2: 2012-2014) do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). No primeiro artigo, utilizando modelos lineares de efeitos mistos, foi investigado se a rigidez aórtica, medida pela velocidade da onda de pulso carotídeo-femoral (VOP-cf) e a idade na linha de base, estariam associados ao declínio no desempenho cognitivo avaliado por três testes cognitivos (Teste de Memória, Teste de Fluência Verbal Fonêmica e Semântica e Teste de Trilhas B), aplicados nas duas visitas da coorte. Encontramos que a rigidez aórtica foi associada de forma independente da pressão arterial sistólica e da idade ao declínio mais rápido em duas habilidades cognitivas, memória e fluência. Entretanto, o declínio no Teste de Memória foi restrito aos participantes com altos valores de VOP-cf na linha de base. A idade também foi associada ao declínio mais rápido no desempenho de todos os testes cognitivo avaliados entre as ondas. No entanto, apenas os participantes mais velhos apresentaram uma trajetória de desempenho descendente nos Testes de Memória e Trilha B.

No segundo artigo, por meio de regressão linear de efeitos mistos, foi investigado se a exposição à hipertensão arterial sistêmica (HAS) e a pré-hipertensão estariam associados ao declínio no desempenho do escore cognitivo global (avaliado pelo fator g) e em Teste de Memória, Fluência Verbal Fonêmica e Semântica e Trilhas B, todos analisados como escores padronizados. Também foi investigado se a HAS diagnosticada na meia idade, o tempo de exposição a HAS e o status de tratamento e de controle da HAS na linha de base da coorte estariam associados ao declínio cognitivo mais acelerado entre visita. Encontramos que tanto a exposições à HAS quanto à Pré-HAS na linha de base foram associadas ao declínio no desempenho cognitivo, avaliado pelo escore cognitivo global

(fator g). A HAS também foi associada à redução nos escores padronizados dos Testes de Memória e Fluência Verbal, enquanto a Pré-HAS permaneceu longitudinalmente associada apenas à redução no escore padronizado do Teste de Fluência Verbal. Não encontramos evidências de que a exposição à HAS na meia idade estivesse associada ao declínio cognitivo, somente a exposição à HAS na idade mais velha permaneceu associada a redução do escore cognitivo global e do Teste de Memória. Também não identificamos que maior tempo de exposição à HAS estivessem associadas ao declínio cognitivo relacionado à idade. O status de tratamento da HAS não foi associado a alterações nos escores padronizados dos testes cognitivos avaliados, mas a HAS não controlada quando comparada a controlada foi associada ao declínio mais acelerado no escore cognitivo global e no Teste de Memória. Nenhuma das variáveis de HAS analisadas foram associadas a alterações nos escores padronizados do Teste de trilhas B.

O aumento da rigidez aórtica, a exposição à HAS, a pré-HAS e a HAS de início tardio foram associadas à uma pior trajetória longitudinal no desempenho cognitivo global e em diferentes habilidades cognitivas. Embora a magnitude dos efeitos seja pequena, é notável detectar o impacto direto desses fatores no declínio cognitivo relacionado à idade, uma vez que, avaliamos uma população altamente instruída e com idade relativamente jovem em um curto intervalo de tempo. Os resultados reforçam a importância de estudar a função cognitiva na meia-idade, com vistas a identificar precocemente indivíduos em maior risco de declínio, assim como, fatores de risco que podem potencialmente acelerar o processo de envelhecimento cognitivo e impactar negativamente na função cognitiva ao longo do tempo.

Palavras-chave: idade de início, rigidez vascular, análise de onda de pulso, hipertensão, pré-hipertensão, cognição, disfunção cognitiva.

ABSTRACT

In recent decades, increasing evidence has highlighted the critical contribution of vascular risk factors to the risk of accelerated cognitive decline and dementia, including Alzheimer's disease. Despite significant progress in this field of study, how to reduce the role of arterial stiffness and hypertension in cognition is not conclusive. This thesis aimed to verify whether arterial stiffness, age, and systemic arterial hypertension are associated with decreased performance on cognitive function tests in middle-aged and elderly adults after approximately four years of follow-up.

We used data from baseline (wave 1: 2008-2010), and the first follow - up (wave 2: 2012-2014) Study of Adult Health Longitudinal (ELSA-Brazil). In the first paper, using mixed effects linear models, we investigated whether aortic stiffness, measured by carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and age at baseline, were associated with the decline in three cognitive tests (Memory Test, Phonemic and Semantic Verbal Fluency Test, and Trail B Test), applied at both cohort visits. We found that aortic stiffness was independently associated with systolic blood pressure and age with the fastest decline in two cognitive skills, memory and fluency. However, the decrease in the Memory Test was restricted to participants with high baseline cf-PWV values. Age was also associated with the faster decline in the performance of all cognitive tests evaluated between waves. Still, only older participants showed a downward performance trajectory on Memory and Trail B tests.

In the second paper, using mixed effects linear regression was investigated whether exposure to hypertension and prehypertension would be associated with the decline in the performance global cognitive score (assessed by the g factor) and Memory, Verbal Fluency Phonemic and Semantics and Trail B Tests. It was also investigated whether hypertension diagnosed in middle age, the time of exposure to hypertension and the treatment and control status of hypertension at the baseline of the cohort were associated with more accelerated cognitive decline between visits. We found that exposure to hypertension and prehypertension at baseline were associated with a decrease in cognitive performance assessed by the global cognitive score (g factor). Hypertension was also associated with a reduction in the standardized Memory and Verbal Fluency tests scores, whereas prehypertension remained longitudinally associated only with a decrease in the standardized Verbal Fluency Test score. We found no evidence that exposure to

hypertension in middle age was associated with cognitive decline; only exposure to hypertension in older age remained associated with a reduction in the global cognitive score and the Memory Test. We also did not identify that longer exposure to hypertension was associated with age-related cognitive decline. The treatment status of hypertension was not associated with changes in the standardized scores of the assessed cognitive tests, but uncontrolled hypertension when compared to controlled hypertension was associated with the more accelerated decline in the global cognitive score and the Memory Test. None of the hypertension variables analyzed were associated with changes in the standardized scores of the Trail B test.

The increase in aortic stiffness, exposure to hypertension, prehypertension and late-onset hypertension were associated with a worse longitudinal trajectory in global cognitive performance at different cognitive abilities. Although the magnitude of the effects is small, it is noteworthy to detect the direct impact of these factors on age-related cognitive decline, since we evaluated a highly educated and relatively young age population over a short time. The results reinforce the importance of studying cognitive function in middle-aged, in order to identify early individuals at higher risk of decline, as well as risk factors that can potentially accelerate the cognitive aging process and negatively impact cognitive function over time.

Key words: age of onset, vascular stiffness, pulse wave analysis, hypertension, prehypertension, cognition, cognitive dysfunction.

SUMÁRIO

1 APRESENTAÇÃO.....	9
2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS.....	10
2.1 DECLÍNIO COGNITIVO ASSOCIADO À IDADE.....	10
2.1.1 Fatores de risco associados ao declínio cognitivo precoce e acelerado.....	12
2.2 RIGIDEZ ARTERIAL.....	13
2.2.1 Mudanças na estrutura e função das grandes artérias e microcirculação com o envelhecimento.....	13
2.2.2 Rigidez arterial e declínio cognitivo.....	15
2.2.3 Fatores de risco associados a um envelhecimento arterial precoce e acelerado.....	17
2.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA (HAS)	18
2.3.1 Hipertensão arterial e declínio cognitivo.....	20
2.4 ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA-BRASIL)	22
2.4.1 Avaliação dos testes de função cognitiva no ELSA-Brasil.....	22
2.4.2 Avaliação da rigidez arterial no ELSA-Brasil.....	24
2.4.2.1 <i>Velocidade da Onda de Pulso carotídeo femoral (VOP-cf)</i>	24
2.4.3 Avaliação dos níveis pressóricos no ELSA-Brasil.....	26
3 JUSTIFICATIVA.....	27
4 OBJETIVOS.....	29
4.1 OBJETIVO GERAL.....	29
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	29
5 ARTIGOS ORIGINAIS.....	31
Artigo original 1.....	31
Artigo original 2.....	55
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	89
7 REFERÊNCIAS.....	91
APÊNDICE.....	105
<i>Artigo original 1-formato publicado no Journal of the American Heart Association (JAHA)</i>	
ANEXO.....	117
<i>Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)</i>	

1 APRESENTAÇÃO

Este volume consiste na apresentação das considerações iniciais, justificativa, objetivos e resultados da tese de doutorado da aluna Sara Teles de Menezes, intitulada: “Rigidez arterial, hipertensão arterial e idade: associação com declínio do desempenho cognitivo após 4 anos de seguimento em participantes do ELSA-BRASIL”. Este volume de tese é um requisito parcial para a obtenção do título de doutor em Saúde Pública.

Esta tese insere-se na linha de pesquisa *Epidemiologia das Doenças e Agravos não Transmissíveis e Ocupacionais* do Programa de Pós-Graduação em Saúde Pública da Universidade Federal de Minas Gerais (PPGSP-UFMG) e integra o “Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto” (ELSA-Brasil). O ELSA-Brasil é um estudo prospectivo multicêntrico, desenvolvido em instituições de ensino superior e pesquisa, em seis estados brasileiros: Minas Gerais, São Paulo, Rio de Janeiro, Espírito Santo, Bahia e Rio Grande do Sul. Os principais objetivos deste estudo são: investigar a incidência e a progressão do diabetes e das doenças cardiovasculares e examinar os fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e a suas complicações¹.

2 CONSIDERAÇÕES INICIAIS

Cognição é um termo abrangente que se refere a múltiplas habilidades mentais de ordem superior incluindo orientação, atenção, aprendizado, memória, funções executivas, habilidades visuoespaciais, psicomotoras, de percepção e linguagem, entre outras ². Segundo o modelo de múltiplos fatores proposto inicialmente por Thurstone ³ e complementado mais tarde por outros teóricos como Cattell ⁴, as habilidades cognitivas apresentam uma estrutura sistemática e hierárquica onde habilidades cognitivas primárias, também chamadas de domínios cognitivos, estão ligadas a habilidades cognitivas específicas e subservientes que as indexam ⁵. A proposta de um modelo de múltiplos fatores, organizado de forma hierárquica, permitiu compreender melhor como a idade avançada, as doenças clínicas e lesões cerebrais podem afetar de maneiras distintas as estruturas e sistemas neurais que sustentam uma variedade de habilidades cognitivas, levando a padrões específicos de deterioração na função cognitiva ⁶.

O declínio cognitivo faz parte do envelhecimento normal ⁷ e está associado ao desenvolvimento subsequente de demências ⁸⁻¹⁰, que por sua vez, contribui largamente com a carga de doenças ¹¹. O declínio cognitivo na velhice é o resultado de um processo de longo prazo que começa em torno dos 45 anos de idade ¹². Os sintomas são progressivos e variam desde mudanças associadas ao envelhecimento normal até o comprometimento cognitivo leve e a demência. O comprometimento cognitivo é definido como graus variáveis de disfunção cognitiva, atribuíveis a déficits em uma variedade de domínios ¹³. Entretanto, o limiar diagnóstico entre alterações cognitivas normais e patológicas ainda é impreciso ^{13,14}.

Com o aumento na expectativa de vida, o peso do comprometimento cognitivo como um problema de saúde pública torna-se cada vez mais importante, pois afeta amplamente a qualidade de vida devido às limitações de funcionamento na vida diária e aumento da incapacidade ¹⁵. Assim, o comprometimento cognitivo é acompanhado por uma imensa carga social, econômica e emocional ¹⁶. Estudos que avaliam o declínio cognitivo não patológico, principalmente na vida adulta tem implicações para intervenções precoces em saúde pública, que contribuam para manter a capacidade cognitiva na velhice.

2.1 DECLÍNIO COGNITIVO ASSOCIADO À IDADE

Nas últimas décadas, muitos esforços foram investidos em pesquisas para compreender o declínio cognitivo relacionado à idade e os fatores que potencialmente atenuam ou aceleram esse declínio ^{14,17}. A idade é o principal fator de risco para o declínio cognitivo ^{14,18}. Estudos tem demonstrado que a função cognitiva global ou avaliada por domínios cognitivos específicos declina significativamente ao longo do tempo, sendo o declínio mais acentuado em idades mais avançadas ¹⁷.

No entanto, há indicações de que diferentes habilidades cognitivas declinam em taxas diferentes ao longo do tempo ^{17,19,20}. Por exemplo, a inteligência cristalizada, que inclui domínios mais complexos como a habilidade verbal, conhecimento geral e habilidades numéricas por estar relacionada às experiências culturais tende a evoluir com o aumento da idade ^{7,21}. Já inteligência fluida, que por sua vez inclui domínios como memória, atenção, função executiva e velocidade de processamento parece ser negativamente afetada pelo avanço da idade devido à gradual degeneração das estruturas fisiológicas ^{4,7}. Assim, as trajetórias de envelhecimento cognitivo podem apresentar padrões lineares ou não lineares dependendo da natureza básica das tarefas cognitivas avaliadas ^{22,23} (Figura 1).

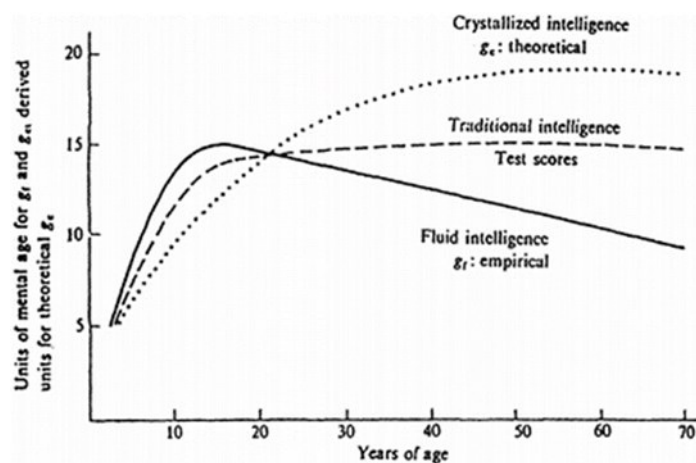


Figura 1: Trajetórias de envelhecimento cognitivo segundo a natureza básica da habilidade mental. From *Intelligence: Its structure, growth and action* (p. 206) by R. B. Cattell, 1987, Amsterdam: North-Holland. Copyright 1987 by Elsevier Science Publishers.

A inteligência tradicional ilustrada na Figura 1 representa um composto dos dois fatores (fluída e cristalizada) e mostra que as informações principais (comportamento das curvas ao longo do tempo) podem ser perdidas ao avaliar esses dois componentes em conjunto, o que demonstra a importância de estudar as habilidades cognitivas separadamente. Adicionalmente, embora os domínios cognitivos sejam estudados separadamente eles se

sobrepõem e interagem de forma complexa. Desta forma, habilidades cognitivas mais complexas podem apresentar déficits à medida que habilidades cognitivas mais básicas são prejudicadas ^{5,19}.

Por fim, os resultados dos estudos sobre o envelhecimento cognitivo nem sempre sugerem os mesmos padrões de mudança com a idade para um mesmo domínio cognitivo ^{17,24}. Isso pode ocorrer, em parte, devido à dificuldade em separar os efeitos decorrentes de mudanças na idade dos efeitos de coorte ou de mudanças ao longo do tempo ^{25,26}, efeitos de aprendizado e do desgaste seletivo ⁶.

2.1.1 Fatores de risco associados ao declínio cognitivo precoce ou acelerado

Apesar da idade, do sexo e dos fatores genéticos serem fatores de risco não modificáveis, na maioria das vezes o envelhecimento é acompanhado por fatores de risco modificáveis que repercutem direta ou indiretamente sobre a função cerebral, acelerando o desenvolvimento e a expressão de alterações e doenças ¹⁸.

Ao contrário da idade, os efeitos do sexo nas trajetórias do envelhecimento cognitivo não são tão claros. Enquanto alguns estudos indicaram taxas de declínio mais acentuadas para os homens do que para mulheres, em domínios cognitivos específicos, ^{17,27-29} outros, incluindo uma revisão sistemática com estudos longitudinais, encontraram trajetórias de envelhecimento cognitivo semelhantes ^{20,30}.

O nível de escolaridade pode influenciar o desempenho em testes de função cognitiva ^{31,32}. A escolaridade e fatores psicossociais de natureza intelectualmente estimulante, por meio de mecanismos envolvendo o aumento da reserva cognitiva, estão associados a um melhor desempenho cognitivo inicial ³³. Entretanto, resultados de alguns estudos tem demonstrado que esse efeito protetor sobre o desempenho cognitivo pode não afetar as taxas de declínio cognitivo, relacionado à idade, ao longo do tempo ^{29,34}.

Inúmeros fatores comportamentais e de saúde também tem sido ligados a maior risco de declínio cognitivo e demência, dentre eles, o tabagismo ^{17,35,36}, a inatividade física ¹⁷, a depressão ^{17,37,38}, a obesidade e dislipidemias ¹⁴ e alguns fatores genéticos como o *APOE* genótipo $\epsilon 4$ ²⁹. Por fim, os resultados dos estudos sobre os efeitos da estatina e do uso moderado de álcool na cognição são misturados na literatura atual, com relatos tanto de efeitos benéficos quanto prejudiciais sobre a cognição ³⁹⁻⁴¹.

Embora as doenças neurodegenerativas, como a doença de Alzheimer, sejam a causa mais comum de demência, a doença vascular tem recebido crescente atenção como um fator de risco para o declínio cognitivo e demência^{16,42}. Os fatores de risco cardiovasculares, em especial a hipertensão, tem sido reconhecidos como tendo um papel primordial na patogênese vascular do declínio cognitivo⁴³. Entretanto, só recentemente a maior rigidez arterial tem recebido destaque como um possível preditor independente para o declínio cognitivo e demência⁴².

2.2 RIGIDEZ ARTERIAL

O enrijecimento das grandes artérias, assim como o declínio cognitivo, é uma condição comum que se manifesta como um resultado natural e progressivo do envelhecimento^{44,45} e tem início por volta dos 30 a 40 anos de idade, aumentando de forma constante após a meia-idade^{42,45,46}. A maior rigidez arterial aórtica está associada ao aumento do risco de vários desfechos adversos à saúde incluindo um risco aumentado de dano em órgãos alvos como o coração, cérebro e rins⁴⁷. Estudos demonstraram que a maior rigidez arterial é um preditor independente de um evento cardiovascular incidente ou recorrente^{48,49}, de disfunção renal⁵⁰ e acidente vascular cerebral⁵¹. As grandes artérias sofrem profundas mudanças em sua estrutura e função com o envelhecimento. Essas mudanças levam ao enrijecimento progressivo de segmentos arteriais⁵².

2.2.1 Mudanças na estrutura e função das grandes artérias e microcirculação com o envelhecimento

A composição das artérias e seu nível de conformidade mudam com a idade⁵². Assim, o enrijecimento arterial, é resultado de alterações celulares, estruturais e funcionais que ocorrem nas paredes dos grandes vasos^{13,42,52}. As artérias são caracterizadas por três camadas: a túnica íntima, composta por uma camada endotelial e uma lâmina elástica interna, a túnica média, composta principalmente de músculo liso, tecido elástico e fibras de colágeno e a túnica adventícia, contendo principalmente fibras de colágeno e separadas da média por uma lâmina elástica externa⁵³. A estrutura histológica da parede dos grandes vasos, como a aorta, varia segundo sua localização e idade. A aorta proximal, assim como a aorta torácica e seus ramos imediatos é rica em elastina e por isso apresenta alta complacência (baixa impedância). Já os vasos mais distais, conhecidos como artérias de condução ou musculares, tornam-se progressivamente mais rígidos (alta impedância), devido à predominância de fibras de colágeno^{52,54,55}

Em condições normais e em idades jovens, as grandes artérias desempenham três funções principais: a função condutora, a função propulsora e a função amortecedora. A função condutora permite ao sistema arterial distribuir o volume de sangue ejetado do ventrículo esquerdo para os capilares de todos os órgãos e tecidos; já a função propulsora utiliza a energia elástica, gerada pelas grandes artérias, para impulsionar o volume sanguíneo ao longo da árvore arterial, garantindo a perfusão tecidual. A complacência arterial refere-se à capacidade das grandes artérias de amortecer o fluxo pulsátil gerado pelo coração a cada contração ⁴⁶. Essa função amortecedora é chamada de efeito Windkessel, e atenua o choque causado pelas pulsações intermitentes do ventrículo de modo a tornar o fluxo sanguíneo constante e contínuo na circulação ⁴².

A combinação dessas funções permite a propagação de uma onda de pulso arterial que trafega a uma velocidade que depende diretamente da estrutura elástica das artérias e dos diâmetros vasculares ⁴⁶. Quando a propagação da onda de pulso arterial encontra uma descontinuidade ou barreira (diferenças de impedância), uma parte da energia pulsátil armazenada naquela onda é refletida e, portanto, não é transmitida para vasos distais menores ⁴⁶. A reflexão da onda representa um mecanismo de proteção que limita a transmissão de pressão e pulsatilidade excessiva para a microcirculação ⁵².

Entretanto, a eficiência deste sistema diminui à medida em que aumenta a idade, o diâmetro vascular aumenta ⁴⁶, a espessura da parede arterial aumenta, principalmente atribuída ao espessamento da camada média ⁵⁶ e as grandes artérias se tornam rígidas com diminuição mínima da impedância nas artérias musculares periféricas ^{52,54,55}. O enrijecimento arterial é uma das primeiras manifestações de mudanças funcionais e estruturais adversas que ocorre na parede dos vasos ⁵⁷. O processo de enrijecimento das grandes artérias ocorre em parte devido ao impacto do estresse cíclico de distensão e recuo, caracterizado pela fadiga ou fragmentação de fibras de elastina e a sua subsequente reposição por colágeno, que é mais rígido ^{42,58}.

Essas mudanças não lineares na impedância das grandes artérias acarretam dois efeitos adversos principais sobre a circulação central e sobre a interação entre o ventrículo esquerdo (VE) e a aorta. Primeiramente, o enrijecimento arterial leva o VE a gerar uma onda de pressão de maior amplitude na aorta do que no VE e, em segundo lugar, leva ao aumento da velocidade de propagação da onda de pulso (VOP) pela aorta e grandes artérias ⁵⁹. Em consequência do aumento da VOP a onda refletida chega mais

precocemente ao VE, ainda na sístole, levando à amplificação da onda de pulso. Esse retorno precoce causa aumento da sístole, redução da diástole e uma carga adicional de pressão, que leva ao aumento da pressão sistólica (PAS) ⁵⁶; o que pode resultar em hipertensão arterial sistólica isolada e pressão de pulso (PP) elevada ⁵⁴. Simultaneamente, ocorre uma redução da pressão arterial diastólica (PAD) o que dificulta a perfusão coronariana decorrente da queda da pressão de perfusão e de reserva coronariana ⁶⁰. Além disso, o aumento da PP, além de causar lesões na microcirculação, também leva a uma sobrecarga de pressão no ventrículo esquerdo e por consequência ao desenvolvimento de hipertrofia ventricular esquerda ⁴⁷.

O aumento do tônus miogênico e a remodelação microvascular, em resposta à deformação pulsátil que ocorre devido à elevação da PAS e PP, são outros possíveis mecanismos que protegem a microcirculação do barotrauma pulsátil ⁵⁵. Porém, a capacidade contínua da microcirculação de sofrer adaptação estrutural (mudanças no diâmetro e espessura da parede) e funcional (estado de ativação) em resposta ao estresse biomecânico e bioquímico também parece deteriorar-se ainda mais com a idade, do que as mudanças nas propriedades mecânicas ⁶¹.

2.2.2 Rigidez arterial e declínio cognitivo

A VOP-cf tem sido associada de forma independente a um envelhecimento cerebral prejudicado ⁶², comprometimento cognitivo ^{10,63-66}, declínio cognitivo ^{63,67-72} e demência ⁶⁶. Em geral, a literatura é sugestiva de que a VOP-cf mais elevada prediz um baixo desempenho cognitivo e um declínio cognitivo mais acentuado, como demonstrado em revisões sistemáticas e metanálises recentes ^{13,42,73,74}. Também há indícios de que a VOP-cf é um forte preditor de declínio cognitivo em idosos, independentemente de outros fatores de risco que também poderiam afetar a cognição, como hipertensão, idade ou escolaridade ^{67,68,75}.

Entretanto, os mecanismos precisos de lesão cerebral induzida pela rigidez arterial são complexos e permanecem pouco compreendidos. Dentre as possíveis vias que podem vincular a rigidez arterial ao dano cerebral microvascular, o estresse pulsátil é descrito como a principal ⁵⁵. A transmissão excessiva de energia pulsátil na microcirculação pode causar remodelamento hipertrófico e rarefação de pequenos vasos cerebrais, resultando possivelmente em isquemia ou hemorragia microvascular ⁷⁶. Da mesma forma, a disfunção endotelial (reatividade microvascular comprometida) por meio do estresse

oxidativo e inflamação, poderia afetar a microcirculação cerebral levando a neurodegeneração e disfunção cognitiva ^{42,77}.

Embora os resultados de diversos estudos sejam promissores, a evidência da rigidez arterial como um fator de risco para declínio cognitivo ainda não é conclusiva e a ausência de associação independente entre a VOP-cf e a incidência de declínio cognitivo ou demência também já foi reportada em estudo de coorte ⁶⁹. Poucos estudos longitudinais avaliaram os domínios específicos da função cognitiva ^{67-69,71,72}, e os resultados observados são inconsistentes, principalmente em relação ao domínio cognitivo afetado pelo aumento da rigidez arterial ^{10,52,67,69,78}.

Além disso, diversos fatores podem influenciar a relação da rigidez arterial e comprometimento cognitivo, mas eles ainda não são amplamente discutidos e explorados nos estudos. Os resultados do estudo de Sydney mostraram uma associação significativa da rigidez arterial com o declínio cognitivo apenas em homens, sugerindo que podem existir diferenças segundo o sexo na relação entre rigidez arterial e o comprometimento cognitivo. Além disso, uma grande parte dos estudos longitudinais foram realizados em populações idosas (média etária de 69 a 87 anos), alguns em populações com queixas de perda de memória ⁷⁹ ou institucionalizadas ⁸⁰. Desta forma, é plausível pensar que a associação entre VOP-cf e declínio cognitivo não esteja presente na população geral, mas restrita a determinados subgrupos, como os idosos por exemplo.

Resultados do Framingham Heart Study demonstraram que a prevalência da rigidez arterial elevada, definida como superior ao percentil 90 da distribuição da VOP na população de estudo, aumenta com o avançar da idade, variando de 1% - 12% em pessoas com idade igual ou inferior a 50 anos a 60-70% naqueles com 70 anos ou mais ^{81,82}. As relações entre idade, VOP-cf e cognição já foram descritas em estudos transversais anteriores ^{10,63}. Pase e colaboradores mostraram, em análise estratificada pela idade, que a rigidez aórtica estava associada à lesão cerebral sutil em adultos jovens (30 a 45 anos), entretanto os déficits na função cognitiva só foram evidentes na meia-idade (45-65 anos) ⁶³. No Estudo Longitudinal Maine-Syracuse constatou-se que a combinação de maior idade e maior VOP-cf foi associado ao pior desempenho cognitivo em domínios cognitivos específicos ¹⁰.

Assim as associações entre rigidez arterial e declínio cognitivo têm sido demonstradas por vários estudos, porém, os resultados ainda não são conclusivos e muitas vezes são contraditórios. Alguns autores têm sugerido que as discordâncias entre os estudos também pode ser explicada, por diferentes ajustes para fatores de risco que estão associados à maior rigidez arterial e que podem afetar a função cognitiva ^{69,78,83,84}.

2.2.3 Fatores de risco associados a um envelhecimento arterial precoce e acelerado

A presença de comorbidades e de fatores de risco para doença cardiovascular aceleram de maneira desproporcional à idade cronológica o processo de envelhecimento vascular ⁷⁵. Vários fatores têm sido associados a um envelhecimento arterial precoce e acelerado, dentre eles, a obesidade ⁸⁵, o diabetes ⁸⁶, o tabagismo ⁸⁷, as dislipidemias ⁸¹, a doença renal crônica ⁸⁸, a síndrome metabólica ⁸⁹, a inflamação sistêmica ⁹⁰ e em especial a hipertensão arterial ^{75,91}. Outros fatores, como a frequência cardíaca (FC) ⁸¹ e a inatividade física ⁹², também foram associadas de forma independente ao aumento da rigidez aórtica, enquanto que o consumo moderado de álcool foi associado de forma independente com menor rigidez aórtica ⁹³.

A pressão arterial média (PAM) e a idade são os determinantes mais forte da VOP-cf ⁹⁴. O papel da rigidez, seja como precursora ou resultante da hipertensão arterial, tem sido amplamente discutido ao longo dos anos e os resultados são discordantes ^{95,96}. Resultados do Framingham Heart Study mostraram que maior rigidez arterial, avaliada por VOP-cf, foi associada à progressão da PA e à hipertensão incidente após 7 anos de segmento ⁹⁷. No entanto, neste mesmo estudo, a PA mais elevada em um exame inicial não foi associada com o enrijecimento aórtico progressivo em indivíduos de meia idade e idosos, sugerindo que a rigidez aórtica pode ser uma causa e não uma consequência da hipertensão ⁹⁷. Além disso, há estudos recentes que defendem uma relação bidirecional entre a rigidez arterial e a hipertensão arterial, sugerindo que uma PAS mais alta interage com a rigidez arterial de forma a gerar um ciclo vicioso ^{94,96,98,99}. Os mecanismos pelos quais a hipertensão leva à rigidez arterial, ou vice-versa, foram abordados com detalhes em uma revisão sistemática ⁹⁵.

Alguns estudos apontam diferenças significativas entre os sexos na prevalência de rigidez arterial alta (excede o percentil 90). Por exemplo, resultados mostraram que mulheres hipertensas apresentavam menor complacência arterial, maior PAS e pressão de pulso

central (PPC) que os homens ¹⁰⁰, e que mulheres apresentam maior rigidez arterial proximal, mesmo depois de controlar pelo diâmetro ascendente da aorta ¹⁰¹. Entretanto, uma revisão sistemática de 77 estudos transversais identificou que apenas 27% dos estudos encontraram associação entre sexo e VOP, após ajustes por covariáveis ⁹⁶.

Por fim, os componentes genéticos também podem influenciar a rigidez arterial ¹⁰². Além disso, a rigidez aórtica aumentada também foi relatada em indivíduos relativamente saudáveis ⁵⁴, com uma baixa carga de fatores de risco para doenças vasculares tradicionais, sugerindo um efeito direto do envelhecimento ou refletindo possivelmente a exposição a fatores de risco desconhecidos ou não tradicionais ^{54,81}.

2.3 HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA

A Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) é um fator de risco modificável, caracterizado por uma elevação sustentada da pressão arterial sistólica (PAS) superior a 140 milímetros de mercúrio (mm Hg) e / ou pressão diastólica (PAD) superior a 90 mm Hg ¹⁰³. Estima-se que 95% dos casos de HAS são de etiologia primária ou essencial ^{103,104}. A hipertensão arterial essencial é definida como uma condição crônica para a qual não estão presentes causas secundárias evidentes ou formas monogênicas. A hipertensão é dita secundária quando decorre de doenças como a doença renal crônica ^{103,105}. Todo o conhecimento e informações referenciadas a seguir se referem a hipertensão artéria sistêmica, a qual me refiro daqui para frente apenas como hipertensão ou HAS.

O controle da PA envolve a interação de múltiplos sistemas orgânicos e numerosos mecanismos regulatórios com vias independentes ou interdependentes ¹⁰⁶. A HAS, por sua vez, ocorre em decorrência de um desequilíbrio nos mecanismos regulatórios, que não conseguem neutralizar os estímulos de fatores que tendem a aumentar a pressão sanguínea ¹⁰⁷. Esse desequilíbrio resulta no aumento do débito cardíaco e / ou aumento da resistência vascular periférica ¹⁰⁸. Entre os fatores que desempenham um papel importante na patogênese da HAS podemos citar a genética; ativação de sistemas neuro-hormonais, como por exemplo, o sistema nervoso simpático e o sistema renina-angiotensina-aldosterona; mecanismos renais: ingestão excessiva de sódio e natriurese por pressão; mecanismos vasculares: disfunção das células endoteliais e produção de óxido nítrico; obesidade; resistência à insulina e síndrome metabólica; fatores raciais; étnicos e ambientais ¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Segundo a Organização Mundial da Saúde cerca de 600 milhões de pessoas apresentam HAS, com uma perspectiva de crescimento global de cerca de 60% até 2025 ¹⁰⁹. Estima-se que em todo o mundo, 7,6 milhões de mortes prematuras e 92 milhões de anos de vida perdidos ajustados por incapacidade foram atribuídas à PA alta, sendo que grande parte dessa carga é suportada por países de baixa e média renda, como o Brasil ¹¹⁰. Em um estudo incluindo 33,276 participantes (recrutados entre 2009-2012) de seis países da América Latina; Argentina, Brasil, Chile, Colômbia, Peru e Uruguai, a prevalência da HAS foi de aproximadamente 44,0%. Esse mesmo estudo demonstrou que cerca de 41,1% dos hipertensos desconhecem o diagnóstico, mais de 40% dos indivíduos com hipertensão não fazem tratamento e apenas 37,6% dos pacientes hipertensos que receberam tratamento médico, apresentam níveis pressóricos controlados (<140/90 mmHg) ¹¹¹. No Brasil, segundo dados da Pesquisa Nacional de Saúde (PNS 2013), a prevalência da HAS é de aproximadamente 21,4% ¹¹² sendo considerada o segundo fator de risco mais importante para a carga global de doença do Brasil ¹¹³.

A PAS aumenta continuamente ao longo da vida e, acima dos 50 anos, a hipertensão sistólica representa a forma mais comum de HAS ¹¹⁴. A prevalência da HAS também aumenta substancialmente com o avanço da idade ^{115,116}. Resultados do Framingham Heart Study mostraram, após considerar o ajuste para a mortalidade competitiva, que o risco de HAS ao longo da vida é de aproximadamente 90% para homens e mulheres não hipertensos na faixa de 55 a 65 anos, que sobreviveram até os 80 a 85 anos ¹¹⁷.

A importância da PA elevada como fator de risco modificável para DCV é bem reconhecida ¹¹⁸. A HAS pode causar danos e disfunções em vários órgãos alvo, incluindo o coração, rins, olhos e cérebro ⁵⁵. É considerada um dos fatores de risco vascular mais prevalente, potencialmente prevenível e tratável para eventos cardiovasculares e acidente vascular cerebral ^{110,119,120}.

Estudos demonstraram que a PA, mesmo em níveis considerados normais, estava associada a progressão para hipertensão e ao risco de doença cardiovascular ^{117,118,121}. Pesquisadores do The Framingham Study realizaram um estudo prospectivo para avaliar o risco de doença cardiovascular em homens e mulheres com PA alta normal (PA entre 130-139 / 85-89 mmHg). Eles demonstraram que PA alta normal está associada a um aumento de mais de duas vezes no risco de doença cardiovascular em comparação com aqueles com níveis de PA normalmente mais baixos (120/80 mmHg) ¹²¹. Adicionalmente,

um outro estudo nessa mesma população demonstrou que 90% dos participantes que tinha uma PA normal aos 55 anos acabaram desenvolvendo hipertensão durante a vida ¹¹⁷. Complementando esses estudos, uma meta-análise com dados de 61 estudos prospectivos indicou que em indivíduos de meia-idade e mais velhos, a PA está forte e diretamente associada à mortalidade geral e vascular, a partir de níveis tão baixos quanto 115 mmHg para PAS e 75 mmHg para a PAD ¹¹⁸.

Essas evidências levaram o Sétimo Comitê Nacional Conjunto de Prevenção, Detecção, Avaliação e Tratamento da Hipertensão Arterial (JNC-7) a definir uma nova classificação que inclui o termo "pré-hipertensão" para designar indivíduos com níveis de PAS entre 121–139 mm Hg e PAD entre 81–89 mm Hg ¹⁰⁴. Após a publicação do JNC-7 vários estudos têm demonstrado que a pré-hipertensão está associada a outros fatores de risco cardiovasculares e a danos significativos em vários órgãos-alvo ¹²²⁻¹²⁴.

2.3.1 Hipertensão arterial e declínio cognitivo

A associação entre a HAS e função cognitiva tem sido demonstrada por vários estudos ao longo de várias décadas. Em geral, a literatura aponta que a HAS prediz baixo desempenho cognitivo, declínio cognitivo e demências, como demonstrado por vários estudos de revisões sistemática ^{105,125-127}.

Entretanto, o impacto da HAS na função cognitiva parece depender fortemente da idade em que a HAS é medida ¹²⁸. Até o momento, a HAS na meia-idade tem sido consistentemente associada ao declínio cognitivo e a demência ¹²⁹⁻¹³³, enquanto estudos que avaliaram a HAS em idades mais velhas mostraram resultados discordantes ¹³⁴⁻¹³⁷, sendo que alguns estudos correlacionaram a HAS a uma melhor função cognitiva ¹³⁸⁻¹⁴⁰.

As razões para um efeito mais crítico da exposição a HAS em idades mais jovens não são claras e não foram suficientemente exploradas e discutidas nos estudos. Uma razão proposta e bem aceita está relacionada à duração da exposição ^{125,141}. Embora, a avaliação direta da duração do status hipertensivo por muitos anos seja rara nos estudos, alguns estudos apontaram que a exposição mais prolongada à HAS, independentemente da idade de início da HAS, é um fator relacionado ao menor desempenho cognitivo, ao maior declínio cognitivo e à demência ^{136,142}. Resultados do The Maastricht Aging Study (MAAS) mostraram que tanto a HAS prevalente na meia idade (medida na linha de base) quanto a HAS incidente estavam associadas ao declínio cognitivo após 6 e 12 anos de

acompanhamento. Entretanto, o declínio cognitivo observado para os novos casos de hipertensão (isto é, hipertensão incidente) foi mais modesto em comparação com o declínio naqueles com HAS prevalente, sugerindo que a duração da exposição à HAS possa desempenhar um efeito importante ¹³³.

Em pessoas com hipertensão, fatores como o uso de medicamentos anti-hipertensivos ^{129,133,143} e o controle dos níveis pressóricos ¹³³ parecem influenciar a associação da HAS com o declínio cognitivo e as demências. Estudos observacionais demonstraram que pessoas que apresentam hipertensão tratada farmacologicamente apresentam menor desempenho cognitivo do que aquelas com hipertensão não tratada ¹⁴⁴. Além disso, tem sido argumentado que o grau de controle da pressão arterial é um determinante potencialmente crítico a longo prazo do desempenho cognitivo entre os que apresentam HAS ¹⁴⁵. Entretanto, as evidências sobre a associação entre a exposição à HAS e o declínio cognitivo considerando o status de tratamento e controle são escassas.

Apesar da HAS ter sido associada a praticamente todos os domínios cognitivos, a função executiva e a velocidade de processamento parecem ser os domínios cognitivos mais afetados pela HAS. Ambos os processos cognitivos dependem fortemente da integridade das estruturas cerebrais frontais e subcorticais, que parecem ser mais vulneráveis aos efeitos da hipertensão ^{126,146}. A memória também pode ser prejudicada, mas falta achados consistentes em relação ao impacto da hipertensão na função da memória ^{105,132,146}. Já a inteligência verbal e as habilidades de linguagem não tem sido relacionadas à HAS ¹⁰⁵.

A HAS pode perturbar a estrutura e função microvascular cerebral através de vários mecanismos fisiopatológicos diretos e indiretos ^{146,147}. A HAS, ao produzir o stress pulsátil, pode levar a remodelação dos vasos sanguíneos cerebrais, favorecer a lipohialinose, a aterosclerose nas grandes artérias intracranianas e a arteriosclerose nas arteríolas menores resultando em redução do fluxo sanguíneo cerebral ¹⁰⁵. A hipóxia cerebral crônica pode acarretar em estresse oxidativo que por sua vez, pode afetar o tônus vascular, a função endotelial e induzir a inflamação crônica ^{147,148}. A HAS também pode alterar a transmissão neuroquímica, funções celulares básicas dos neurônios e a autorregulação cerebral ¹⁴⁶, e em conjunto, o comprometimento dessas funções pode modificar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de fatores inflamatórios e produtos tóxicos ¹⁰⁵. Essas alterações isoladas ou em conjunto podem

levar à danos cerebrais microvasculares particularmente na substância branca, uma parte considerada crítica para a função cognitiva ^{132,145,147}.

Mais recentemente, estudos tem indicado que a pré-hipertensão (PAS entre 121–139 e PAD entre 81–89 mmHg) também está associada a danos significativos em vários órgãos-alvo ¹²². A associação da pré-hipertensão com o declínio cognitivo, comprometimento cognitivo e demência foi pouco investigada ^{130,141,149}. Dois grandes estudos de coorte demonstraram que a pré-hipertensão ou uma PAS em níveis pré-hipertensivos, na meia-idade, estão associadas ao aumento do risco de desenvolver demência, independentemente da presença de doenças cardiovasculares ^{130,141}. Em mulheres de meia-idade e mais velhas do Women's Healthy Aging Project, a pré-hipertensão, também mostrou ser um preditor importante de menor função cognitiva na velocidade de processamento e na memória verbal após uma década de seguimento (Chen et al., 2015).

Corroborando com essas evidências, Jennings e colaboradores realizaram um estudo usando ressonância magnética, medição do fluxo sanguíneo cerebral localizado e uma bateria de testes psicométricos em 227 indivíduos com idades entre 35 e 60 anos. Neste estudo, o desempenho cognitivo em não hipertensos foi examinado como uma função das respostas da PAS em repouso e do fluxo sanguíneo cerebral regional durante a aplicação de uma bateria de teste cognitivo. Eles demonstraram que as relações entre PAS em níveis pré-hipertensivos, função cognitiva e função cerebral foram mais modestas do que as observadas em pacientes hipertensos, mas foram significativas ¹⁵⁰.

2.4 ESTUDO LONGITUDINAL DE SAÚDE DO ADULTO (ELSA BRASIL)

2.4.1 Avaliação dos testes de função cognitiva no ELSA-Brasil

A cognição não pode ser diretamente medida. Usualmente ela é avaliada através de medidas substitutivas (variáveis latentes), que comumente são apresentadas na configuração de testes neuropsicológicos específicos e padronizados. O teste neuropsicológico é uma maneira amplamente utilizada, padronizada e validada de avaliar a cognição ¹⁵¹. Estes testes podem abordar várias habilidades cognitivas com o objetivo de indexar domínios cognitivos de ordem superior ^{152,153}. Eles também podem ter como alvo uma função específica, um mecanismo mental (por exemplo, comutação) ou o funcionamento cognitivo global ¹⁵¹.

A função cognitiva no ELSA-Brasil foi avaliada por meio de alguns dos testes neuropsicológicos do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease* (CERAD), que foi criado para desenvolver medidas padronizadas, válidas, confiáveis e de fácil aplicação voltadas para o diagnóstico e acompanhamento de pacientes com doença de Alzheimer^{154,155}. Essa bateria foi adaptada e validada para população brasileira¹⁵⁶ e tem sido usada em vários estudos em diferentes países^{157,158}. É descrita como tendo muitas vantagens, tais como: detectar demência em sua fase inicial, permitir a comparação de resultados de diferentes grupos e oferecer boa reprodutibilidade teste-reteste e substancial confiabilidade entre examinadores¹⁵⁹.

Os métodos de investigação da função cognitiva no ELSA-Brasil foram descrito anteriormente¹⁶⁰. Resumidamente, os testes utilizados na linha de base do ELSA-Brasil para avaliar a função cognitiva ao longo do tempo foram: 1) Testes de Memória (aprendizagem, recordação e reconhecimento) para avaliar a memória declarativa; 2) Teste de Fluência Verbal Semântica (categoria de animais e vegetais, na onda 1 e 2 respectivamente) e Fonêmica (letras F e A, na onda 1 e 2 respectivamente) para testar a função executiva e avaliar a memória declarativa, semântica e linguagem; e 3) Teste de Trilhas B para avaliar a função executiva, atenção, concentração e velocidade psicomotora^{2,161}. Dos três testes aplicados no ELSA-Brasil, apenas o Teste de Fluência Verbal Fonêmica, não faz parte da bateria neuropsicológica (CERAD). Resultados anteriores do ELSA-Brasil mostraram que os Testes de Memória apresentaram confiabilidade moderada, os Testes de Fluência Verbal apresentaram boa confiabilidade e a versão B do Teste de Trilha apresentou confiabilidade quase perfeita¹⁶².

O Teste de Memória de palavras inclui uma lista de dez palavras não relacionadas, impressas em letras grandes em cartões que são mostrados ao participante, um a um, por cerca de dois segundos, e apresentados em uma ordem diferente em cada um dos três testes de aprendizado, com recuperação imediata. A pontuação é obtida pela soma das palavras lembradas nas três tentativas, com um escore máximo de trinta pontos. Após cinco minutos, a retenção é testada por meio de um “recall” gratuito, que avalia a memória tardia e mede a capacidade de retenção das palavras ditas anteriormente. Também faz parte do teste de memória a avaliação de reconhecimento, na qual as dez palavras anteriores são misturadas com dez palavras distratoras. Este teste mede a capacidade de resgate de informações com estímulo^{154,160}.

O Teste de Fluência Verbal consistiu em solicitar aos participantes que dissessem o maior número possível de palavras referentes a uma categoria específica de animais – onda 1 ou vegetais – onda 2 (teste semântico) ou a partir da letra F- onda 1 ou A – onda 2 (teste fonêmico), em um minuto. Para realizar a versão B do Teste de Trilha, o participante foi instruído a desenhar linhas conectando letras e números em uma ordem que alternasse entre o aumento do valor numérico e a ordem alfabética (1, A, 2, B, 3, C etc.). O participante foi instruído a desenhar o mais rápido possível, sem levantar a ponta de lápis da página. Os entrevistadores foram instruídos a apontar os erros e a versão A do teste de trilhas foi utilizada como treinamento. A pontuação do teste foi o tempo total gasto para concluir a tarefa, incluindo o tempo necessário para corrigir os erros. O teste pode ser encerrado após três erros ou cinco minutos ^{154,160}. O treinamento e certificação para os entrevistadores foram padronizados e centralizados, e foram fornecidos pelo mesmo pesquisador (VMA Passos) ¹⁶⁰.

2.4.2 Avaliação da Rigidez arterial no ELSA-Brasil

2.4.2.1 Velocidade da Onda de Pulso carotídeo femoral (VOP-cf)

A avaliação da função arterial pode ser realizada por meio de técnicas de avaliação invasivas e não invasivas que fornecem informações sobre o grau de rigidez arterial local, regional ou sistêmica. A medida da VOP é considerada o método mais simples, não invasivo, robusto e reprodutível para determinar o grau de rigidez arterial ⁴⁹. A VOP pode ser calculada de acordo com a fórmula derivada por Moens e Korteweg (Fórmula 1) e modificada posteriormente por Bramwell e Hill (Fórmula 2), uma vez que na rede vascular arterial o único fator efetivo na determinação da VOP seria o módulo elástico, sendo os demais fatores considerados, a grosso modo, constantes ¹⁶³ (Figura 1). Assim, a VOP expressa a relação entre enrijecimento, elasticidade e complacência e pode ser descrita como:

Fórmula 1

$$VOP = \sqrt{\frac{E \times h}{2R \times \rho}}$$

Onde E = módulo elástico, h = espessura, R = raio e ρ = densidade do sangue.

Fórmula 2

$$VOP = \sqrt{\frac{1}{d}}$$

Onde d = distensibilidade.

Figura 1: Equações que expressam a relação entre VOP e distensibilidade arterial. FONTE: Cunha RS. Rigidez arterial: conceito e implicações metodológicas. *Revista Brasileira de Hipertensão*. v. 11, n. 3, p. 152-156, 2004.

A VOP pode ser determinada para diferentes segmentos arteriais, como carotídeo-braquial e carotídeo-femoral (cf). A rigidez arterial no ELSA-Brasil foi avaliada por meio da VOP-cf, que é uma medida direta e considerada padrão-ouro para avaliar a rigidez arterial, devido à sua elevada capacidade em prever eventos cardiovasculares, mortalidade e o desenvolvimento de hipertensão arterial ⁴⁹. Como descrito anteriormente, a idade é o fator que mais afeta a VOP-cf ⁴⁵, que é de aproximadamente 5 a 8 m/s na aorta de um adulto jovem e de aproximadamente 12 a 15 m/s em um indivíduo hipertenso de 60 anos de idade ⁵⁹.

Para determinação da VOP-cf, os sinais contínuos da onda de pulso são geralmente obtidos por tonometria de pressão. Vários dispositivos baseados nessa tecnologia estão disponíveis ¹⁶⁴. O ELSA-Brasil optou pelo sistema automático computadorizado Complior® (Complior, Colson, Garger les Genosse, France – Createch Industrie). O Complior® é um sistema plenamente validado e largamente utilizados por estudos epidemiológicos na Europa e outros países e serviu de base para grande parte dos resultados iniciais relativos à VOP e risco de DCV ⁴⁹. A reprodutibilidade publicada da VOP-cf com o Complior® é considerada boa ¹⁶⁵. Além disso, no ELSA-Brasil, o treinamento e certificação dos aferidores que realizaram as medidas foram padronizados em todos os centros e a leitura dos resultados realizada de forma centralizada pelo Centro de Leitura de Fisiologia Cardiovascular do estudo, localizado na UFES ¹⁶⁶.

O princípio de medição da VOP-cf foi descrito por Asmar ¹⁶⁷. Resumidamente, consiste no posicionamento de transdutores sensíveis à pressão nas partes mais proeminentes das artérias carótida comum direita e femoral direita. O intervalo de tempo entre o início da onda carotídea e o início da onda femoral é mensurado pelo sistema de forma automática, à uma velocidade de registro de 150 mm/s. A medida da distância entre os transdutores é, então, usada para calcular a VOP-cf, como a razão da distância entre os dois transdutores e o intervalo de tempo entre as duas ondas ⁵⁹. Assim, a VOP-cf é calculada pela média aritmética obtida em dez ciclos cardíacos consecutivos em ritmo cardíaco regular e expressa em metros por segundo (m/s), com maior VOP indicando maior rigidez arterial ¹⁶⁶.

Por fim, a VOP-cf apresenta algumas limitações como a ausência de valores de referência confiáveis para caracterizar e estratificar o risco cardiovascular. Além disso, a parte proximal da aorta (a mais elástica), que passa por mudanças marcantes com o

envelhecimento ¹⁶⁸, não está contemplada pela VOP-cf. Uma outra preocupação se refere à imprecisão da medida da distância carotídeo-femoral que é obtida de forma manual, com uma fita métrica inelástica (Laurent et al. 2006). Objetivando padronizar e corrigir essa imprecisão foi proposto um tratamento matemático que reduz o viés de medição ¹⁶⁹. Porém, persiste o problema da definição de valores de referência. Assim, a Sociedade Europeia de Hipertensão e a Sociedade Europeia de Cardiologia consideram como limite de normalidade uma VOP-cf de até 10 m/s ¹⁷⁰, com base em estudos prospectivos que mostraram ser este valor o de maior acurácia para avaliação do risco cardiovascular nas populações estudadas.

2.4.3 Avaliação dos níveis pressóricos no ELSA-Brasil

A mensuração da PA no ELSA-Brasil foi descrita anteriormente ^{166,171}. Resumidamente, a mensuração das medidas de pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na linha de base foi aferida usando um dispositivo oscilométrico validado (Omron HEM 705CPINT) no braço direito após um descanso de 5 minutos, com o sujeito em posição sentada, em uma sala silenciosa e com temperatura controlada (20 - 24 ° C). Três medidas foram realizadas em intervalos de um minuto. A média das duas últimas medições da pressão arterial (PA) foi usada para diagnóstico de hipertensão no início do estudo.

Para o presente estudo, o status da PA foi obtido através da categorização da PA em: PA normal (PAS <120 mm Hg e PAD <80 mmHg e sem uso de anti-hipertensivo), pré-hipertensão (PAS entre 121 a 139 mmHg ou PAD entre 81 a 89 mmHg e sem uso de anti-hipertensivo) e hipertensão (PAS ≥140 mmHg ou PAD ≥90 mmHg e/ou uso de anti-hipertensivo).

3 JUSTIFICATIVA

Apesar da demência ser um processo irreversível, o tratamento adequado e precoce pode retardar a evolução do processo ⁸. A demência geralmente é um processo lento e gradual, que frequentemente é anunciado por uma deterioração das funções cognitivas ¹²⁵. Compreender o declínio cognitivo relacionado à idade e os fatores que potencialmente atenuam ou aceleram esse declínio é importante para intervenções precoces, que contribuam para manter a capacidade cognitiva na velhice ¹⁷.

Nos últimos vinte anos, um número crescente de evidências destacou a importante contribuição de fatores de risco vasculares no risco, não apenas de demência vascular, mas também da doença de Alzheimer ^{172,173}. Cada vez mais é relatado que as demências de patologia mista (mistura de lesão vascular e lesões neurodegenerativas) são responsáveis por grande parte de todos os casos de demência ¹⁷³. A modificação de fatores de risco conhecidos que aceleram o processo de envelhecimento arterial, além do esperado para idade, pode retardar o progresso do comprometimento cognitivo associado à idade ⁵⁶.

Evidências indicam que a exposição a HAS na meia idade é mais crítica para o declínio cognitivo e para as demências do que em idades mais velhas ¹²⁹⁻¹³¹, e que esse efeito é independentemente dos níveis pressóricos no final da vida ¹⁷⁴. A pré-hipertensão, embora menos investigada, também tem sido associada ao declínio cognitivo e as demências ^{130,141,149}. Mais recentemente, estudos têm mostrado que o declínio cognitivo, independente da PAS, está associado a maior VOP-cf, um marcador direto de rigidez das grandes artérias que aumenta o risco de mortalidade e diversas morbidades, dentre elas as doenças cardiovasculares e o desenvolvimento de HAS ^{49,51}. Porém, ainda há grande inconsistência entre os resultados dos estudos que investigaram tais associações ^{62,69} no que concerne principalmente ao domínio cognitivo associado ^{67,72}.

Apesar dos grandes progressos na compreensão do papel dos fatores de risco vasculares no cérebro, várias questões importantes permanecem sem resposta. Assim, agregar evidências da relação da VOP-cf e da HAS no comprometimento cognitivo pode contribuir para a identificação precoce de indivíduos em maior risco de declínio e contribuir para orientar estratégias terapêuticas que vise melhorar o perfil arterial e

hemodinâmico sistêmico, e assim retardar a progressão do declínio cognitivo mediado pelas doenças de pequenos vasos, postergando o início das demências.

No Brasil, há poucas referências de estudos nessa temática. É possível que o ônus das contribuições vasculares para o declínio cognitivo seja substancialmente maior nos países em desenvolvimento, possivelmente como resultado do aumento da incidência de fatores de risco vasculares, como o diabetes mellitus e a síndrome metabólica que podem afetar de forma direta e indireta o sistema vascular e cerebral ¹⁷⁵. Finalmente, a diversidade regional e o tamanho da coorte ELSA-Brasil garantem um aspecto inovador à proposta e maior poder à investigação da relação entre a rigidez arterial, a idade e a hipertensão arterial com o desempenho cognitivo ao longo do tempo, uma vez que a maioria dos estudos nesta temática foram conduzidos em coortes relativamente pequenas de países desenvolvidos.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Verificar se a rigidez aórtica, medida pela VOP-cf, a idade e a hipertensão arterial sistêmica na linha de base estão associadas à diminuição do desempenho em Testes de Memória, Fluência Verbal e Trilhas B após cerca de 4 anos de seguimento em participantes do ELSA-Brasil.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar se a idade é um preditor independente de queda no desempenho cognitivo em cada uma das habilidades cognitivas estudadas em participantes do ELSA-Brasil após cerca de quatro anos de seguimento (Artigo 1).
- Verificar se a VOP-cf é um preditor independente de queda no desempenho cognitivo em cada uma das habilidades cognitivas estudadas em participantes do ELSA-Brasil independentemente da idade após cerca de quatro anos de seguimento (Artigo 1).
- Verificar se as associações longitudinais da VOP-cf com a diminuição no desempenho cognitivo em cada uma das habilidades cognitivas estudadas permanece estatisticamente significativa após ajuste pela pressão arterial sistólica (Artigo 1).
- Verificar se a hipertensão arterial sistêmica e a Pré-hipertensão na linha de base são preditores independentes de queda no desempenho cognitivo global e em cada uma das habilidades cognitivas estudadas em participantes do ELSA-Brasil após cerca de quatro anos de seguimento (Artigo 2).
- Verificar se a hipertensão arterial estabelecida na meia idade é um preditor independente de queda no desempenho cognitivo global e em cada uma das habilidades cognitivas estudadas em participantes do ELSA-Brasil após cerca de quatro anos de seguimento (Artigo 2).
- Verificar se o tempo de exposição à hipertensão arterial é um preditor independente de queda no desempenho cognitivo global e em cada uma das habilidades cognitivas estudadas em participantes do ELSA-Brasil após cerca de quatro anos de seguimento (Artigo 2).

- Verificar se o status de tratamento da hipertensão arterial é um preditor independente de queda no desempenho cognitivo global e em cada uma das habilidades cognitivas estudadas em participantes hipertensos do ELSA-Brasil após cerca de quatro anos de seguimento (Artigo 2).

- Verificar se o status de controle da hipertensão arterial é um preditor independente de queda no desempenho cognitivo global e em cada uma das habilidades cognitivas estudadas em participantes hipertensos tratados do ELSA-Brasil após cerca de quatro anos de seguimento (Artigo 2).

5 ARTIGOS ORIGINAIS

5.1 ARTIGO ORIGINAL 1

Title: Aortic Stiffness and Age with Cognitive Performance Decline in the ELSA-Brasil Cohort

Sara T. Menezes, MSc^a; Luana Giatti, PhD^a; Enrico A. Colosimo, PhD^b, Antônio L.P. Ribeiro, PhD^a, Luisa C.C. Brant, PhD^a; Maria C. Viana, PhD^c; Roberto S. Cunha, PhD^d; José G. Mill, PhD^d; Sandhi Maria Barreto, PhD*.

^aMedical School & Clinical Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

^bDepartment of Statistics, Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil.

^cDepartment of Social Medicine, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil.

^dDepartment of Physiological Sciences, Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil.

*CORRESPONDING AUTHOR: Medical School & Clinical Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais. Av. Professor Alfredo Balena, 190, Belo Horizonte, MG, 30190-100, Brazil, e-mail: sandhi.barreto@gmail.com, Telephone/Fax: (+55) 31 3409-9140.

Total number: tables - 3, figures – 3 and supplemental table - 3.

AHA Journals Subject Terms:

Epidemiology, Lifestyle, and Prevention: Aging, Risk Factors

Stroke: Cognitive Impairment

Hypertension: Blood Pressure

ABSTRACT

Background: Increased aortic stiffness has been associated with cognitive decline and dementia, but the results are inconsistent. This study investigated the longitudinal association of aortic stiffness and age with decreased cognitive performance in three cognitive tests.

Methods and Results: This study included 6,927 participants, with a mean age of 58.8 years at baseline (2008-2010), who participated in the second wave (2012-2014) of the ELSA-Brasil (interval between visits ranging from two to six years). Cognitive performance was evaluated by Memory, Phonemic and Semantic Verbal Fluency, and Trail-B Tests, applied at both cohort visits. Associations with the carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) and age at baseline were investigated using linear models with mixed effects after adjusting for confounders. After all the adjustments, including for systolic blood pressure, the interaction term cf-PWV x time proved to be statistically significant for memory and verbal fluency tests, indicating that the higher cf-PWV at baseline was associated with a faster decline in cognitive performance in these tests between waves. The interaction term age x time was statistically significant for all cognitive tests, suggesting that increasing age at baseline was also associated with a faster decline in cognitive performance between waves.

Conclusions: In this relatively young cohort, and after a relatively short interval, an increased aortic stiffness at baseline was associated with a sharper decline in cognitive performances in memory and verbal fluency, regardless of systolic blood pressure levels. This study also showed that the decline in cognitive performance was faster among older individuals than among younger ones at baseline.

Key words: Aortic Stiffness, Pulse Wave Velocity, Cognition, Aging, Blood pressure

INTRODUCTION

Hypertension (HTN) is a known risk factor for cognitive decline and dementia.¹ However, recent evidence has shown that the association between HTN and cognitive decline disappears or significantly fades when adjusted for aortic stiffness, one of the earliest subclinical indicators of changes in the structure and function of arterial walls.² Aortic stiffness precedes and contributes to a sizable increase in systolic blood pressure (SBP). Likewise, a higher SBP can interact with increased arterial stiffness, leading to earlier and accelerated arterial stiffening.³

Three reviews, including both cross sectional and longitudinal studies, have reported associations of increased aortic stiffness with either poorer cognitive performance or cognitive decline.^{4-6,7} Despite such evidence, the relative contribution of aortic stiffness to cognitive performance or decline, regardless of SBP, has not yet been fully established. Some longitudinal studies, for instance, have reported the absence of independent associations between aortic stiffness and cognitive decline⁸ and dementia incidence,⁹ while others have shown significant associations with faster cognitive decline in specific abilities.^{8,10}

Aortic stiffness may be useful for the early detection of individuals with a high risk for cognitive decline.^{11,12} Modifying risk factors that accelerate the process of arterial aging beyond that expected for one's age may delay the progression of age-related cognitive impairment.¹³ The possibility of the early prevention of accelerated arterial stiffening is now increasingly under investigation.^{12,13}

As far as we know, few longitudinal studies have evaluated the impact of cf-PWV on the cognitive decline in specific cognitive abilities.^{2,8-10,14} Most studies were conducted with relatively small samples from developed countries;^{2,8,10} targeted populations at a very advanced age;^{9,10,15} selected participants with health conditions, including those with memory loss;¹⁶ or institutionalized patients.¹⁷ Additionally, although it is well-known that general cognitive function declines in old age, and that aging is accompanied by progressive stiffening of great arteries, there are indications that different cognitive abilities decline at different rates over time,^{18,19} and this decline is disproportionately faster in the elderly.¹⁹ Elias and collaborators, using a comprehensive test battery in a cross-sectional analysis, showed that pulse wave velocity interacted with age in a multiplicative way to exert a negative influence on the cognitive performance level.⁷

This study aims to assess whether aortic stiffness, measured by the cf-PWV and age at the baseline, were associated with the rate of decline in three cognitive tests performed between visits in a cohort of middle-aged and older adults. We hypothesize that cognitive performance will decline faster among individuals with a higher PWV and an older age at the baseline as compared to those with a lower PWV and a younger age, and that these effects are independent of SBP and other known risk factors for the cognitive decline measured at the beginning of the study.

METHODS

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon request.

Study design

This study follows a longitudinal study design, using baseline (2008-2010) and follow-up (wave 2: 2012-2014) data from ELSA-Brasil, a multicenter cohort study of 15,105 participants (aged 35 to 74 years), all of whom were active or retired civil servants from higher education or research organizations in six Brazilian cities. The exclusion criteria for the ELSA-Brasil cohort were severe cognitive or communication impairment, intention to change jobs or quit working at the institution in the near future, and retired participants living outside the corresponding metropolitan area. Currently or recently pregnant women were not included as such, but were invited to join the study 4 months after delivery. Detailed information on the baseline of the ELSA-Brasil study was published elsewhere.^{20,21}

Study sample

Of the 15,105 participants at the baseline, 1,091 (7.2%) did not attend the second study visit, 223 of whom (20.4%) had died. Thus, 94% of the eligible population completed wave 2. Cognitive function tests were applied to the entire sample at the baseline and only to participants aged 55 and older at wave 2. Thus, all participants with valid information on cognitive tests at both assessments were eligible for the present analysis.

From this sample, participants who reported prior diagnosis of stroke at the baseline (n=132), with missing or invalid cf-PWV data (n=188), and who were using anticholinesterase drugs upon entry (n=1), were excluded. Because of missing

information on the cognitive test, the final analytical sample varied from test to test (memory, N=6.520; fluency, N=6.674, Trail B, N=6. 493). The sample selection is described in Figure 1.

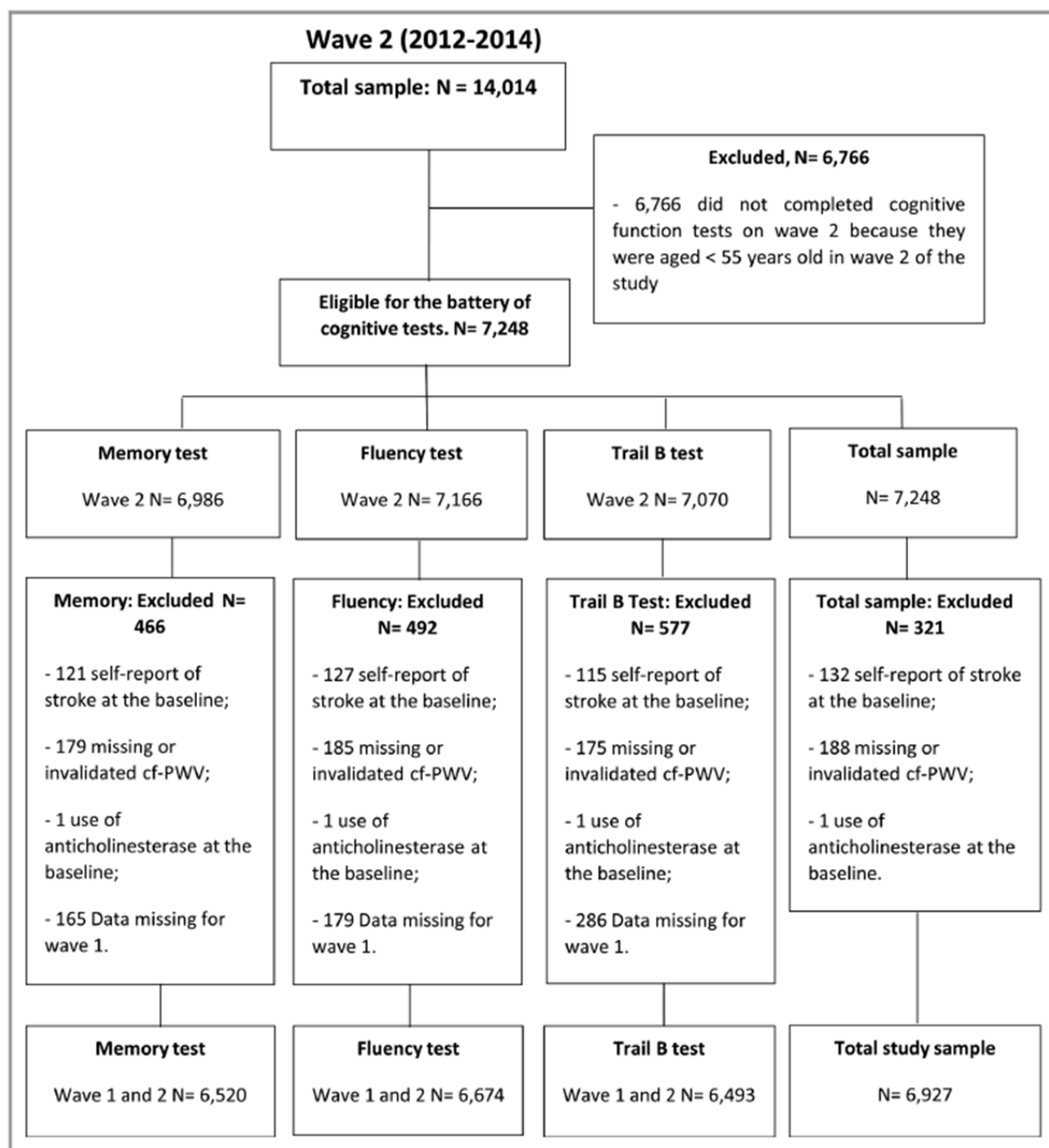


Figure 1. Study population flowchart. cf-PWV indicates carotid-femoral pulse wave velocity.

Study variables

The total scores for the three cognitive tests included in this study, both at the baseline and at the 2nd wave, represented the response variables. Higher scores in Memory and

Verbal Fluency Tests indicate better cognitive function, whereas longer execution time in the Trail B Test suggests poorer performance. The reliability of cognitive tests at the baseline varied from moderate to nearly perfect (intraclass correlation coefficient included: Word Learning Test (0.56), Word Recall (0.50), Word Recognition (0.35), Phonemic (0.61) and Semantic Verbal Fluency Test (0.53), and Trail B Test (0.91)).²²

Memory Tests: obtained by the neuropsychological test battery CERAD (Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease) to evaluate declarative memory.^{23,24} The total score represents the total number of correct words, ranging from 0 to 50 words, and was obtained by the direct sum of the scores in word learning, recall, and recognition tests.

Verbal Fluency Tests: the total score represents the total number of correct words and was obtained by the sum of the Semantic and Phonemic Verbal Fluency test scores, ranging from 0 to 68 words. These tests were used to evaluate the executive function and explicit memory, semantics, and language. At the baseline, the phonemic and semantic categories used in this study were letter F and animals. At the 2nd wave, these categories were letter A and flora (vegetables, flowers, trees, etc.), respectively. The semantic verbal fluency test is part of the CERAD battery.^{23,24}

Trail Test (Version B): First, Trail A Test was applied, and only the participants who were able to complete it performed Trail B test. This test evaluates the executive function, attention span, concentration, and psychomotor speed.²⁵ The score consisted of the time (in seconds) spent by participants to complete Trail B Test (ranging from 34 to 1,853 seconds), as the time spent on the Trail A Test was not recorded. This analysis assumed that individuals who failed to complete Trail B Test (n=472) took longer than those in the same sex, age-group, and schooling who were able to complete the test, and assigned them the maximum time taken plus one in that specific subgroup, as these variables were all strong predictors of completing the test. Because the final score was not normally distributed, it was log-transformed for the statistical analysis.

Age and aortic stiffness were the explanatory variables of interest. Age at the baseline was analyzed as a continuous variable, and specific ages are used to show the results in graphic analyses.

Aortic stiffness was determined at the baseline by the cf-PWV with participants in the supine position, using a validated automated device (Complior, Artech Medica, France)²⁶, as described elsewhere.²⁷ The cf-PWV was analyzed as a continuous variable and was subsequently grouped into percentiles to facilitate the viewing of results in graphic analyses.

Covariates were obtained at the baseline through standardized face-to-face interviews, and clinical and laboratory procedures. Participants were fasting and were instructed to avoid drinking alcoholic beverages and caffeine, and avoid exercising within 12 hours prior to the examination. Blood samples were collected after 10 to 14 hours of fasting and stored, using standardized protocol.²⁰

Sociodemographic data included age (in years), sex and schooling in complete years of formal education. Health-related behaviors included smoking, leisure-time physical activity, and consumption of alcoholic beverages (in g/day). Smoking was classified as never, ex-smoker and current smoker. Physical activity was assessed by the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)²⁸ and classified as light, moderate, and vigorous.²⁹ The clinical measures were systolic blood pressure (SBP), mean heart rate (MHR), weight (kg), height (cm), and total cholesterol/HDL cholesterol ratio.

The main analysis of this study considered the SBP obtained immediately before assessing cf-PWV, after a 5-minute rest, with the subject in the supine position, and using an oscillometric device (Omron HEM 705 CP) on their right arm.²⁷ Additionally, the analysis was conducted by adjusting for mean arterial pressure ($MAP = DBP + (SBP - DBP)/3$), using BP levels obtained prior to the cf-PWV measurement.

The mean heart rate was assessed with participants sitting up, using the same oscillometric device and at a different time than the cf-PWV measurement.²⁷ Three recordings were performed, and the mean of the second and third measurements was used.

The statistical analysis was also adjusted for self-reported cardiovascular disease (acute myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure, or coronary artery bypass graft), diabetes, and the use of lipid-lowering and anti-hypertensive drugs at the baseline. Diabetes was defined as the prior diagnosis of diabetes or any of the following criteria: the use of antidiabetic drugs, or fasting glucose ≥ 126 mg/dL, or the glucose tolerance

test ≥ 200 mg/dL, or HbA1c $\geq 6.5\%$. Covariates were described in more detail elsewhere^{20,27} (see also: Online Data Supplement - Table I).

Finally, a time variable (in years) was created. It was assigned a zero value for all individuals at the baseline visit, while at the 2nd wave it corresponded to the interval (in years) between the baseline and the 2nd wave for each individual (date of 2nd wave visit – date of baseline visit) $\div 365.25$).

Statistical analysis

Categorical variables were described as proportions and continuous variables as medians and ranges, or as means and standard deviations, when appropriate.

Linear mixed-effect regression models were used to assess longitudinal changes in cognitive performance between the baseline and 2nd wave visits, since these models are particularly adequate for unbalanced data and/or data unevenly spaced over time.³⁰ In addition, these models easily accommodate the hierarchical structure of data,³¹ allowing for the description of time trends, considering the correlation between successive measures, as expected for cognitive tests in a cohort. They are, therefore, especially appropriate for data in which intersubject variability is higher than intrasubject variability.³²

In mixed-effect regression models, the regression coefficients of the exposure indicate the mean variation in the outcome at the baseline and at each time point (2nd wave in this work). The interaction terms between a fixed-effect variable (cf-PWV or age in this work) and time determines whether or not this variable predicts longitudinal changes in the dependent variable over time. Therefore, the interaction terms between time and the explanatory variables of interest were evaluated, but only the statistically significant ($p < 0.05$) terms were retained in the models.

The cf-PWV, age, and all covariates assessed at the baseline were included in all models as fixed effects, and time (interval between visits) was modeled as a random effect. All models included random effects at the intercept and time slope. Random effects at the intercept and time slope allow both the initial value and the subject's longitudinal trajectory to vary in relation to the mean and the population trajectory.³⁰ The estimation of the fixed effects (β) and the components of the variance (α) of the mixed linear model

was performed using the methods of maximum likelihood restricted (MLR), as it showed a better adjustment when compared to the model using only the f maximum likelihood (ML) method.³³

For each cognitive function test, the analysis was first conducted with the explanatory variables of interest (cf-PWV and age). Next, the covariables (sex, schooling level, smoking, consumption of alcoholic beverages, physical activity, diabetes, cardiovascular disease, total cholesterol/HDL cholesterol ratio, use of lipid-lowering drugs, use of anti-hypertensive drugs, weight, height, and mean heart rate) were entered into the models step by step with forward elimination. All variables associated with the response variables at $p < 0.05$ were retained in the final model, except for the variables of sex, age, schooling, and use of antihypertensive medication, which we decided, on *a priori* basis, to maintain in the analysis, regardless of statistical significance. Finally, the interaction terms cf-PWV x time and age x time were added and adjusted for SBP, and the final results are reported.

Models were also adjusted for MAP instead of SBP. Because the results remained virtually unchanged, they are shown as supplemental material (Table II and III; see in online-only Data Supplement).

Analyses were conducted using Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX, USA), while graphic analyses were performed using R statistical software (version 3.5.3; R Core Team, Vienna).

ELSA-Brasil was approved by the Research Ethics Committees of the participating institutions and by the National Committee for Research Ethics (CONEP 976/2006) of the Ministry of Health. All study participants signed an Informed Consent Form.

RESULTS

Participants' characteristics at the baseline and 2nd wave are presented in Table 1. At the baseline, 55.0% were women with a mean age of 58.8 (SD =5.9) years; 53.6% had ≥ 14 years of schooling, and the mean cf-PWV was 9.9 m/s (SD=1.9). The median interval between visits was 3.8 years (range: 1.7 to 6.0 years). The mean scores of Verbal Fluency Tests were 29.8 (range: 4.0 to 64.0) and 27.7 (range: 0.0 to 68.0) correct words at the baseline and 2nd wave, respectively. Mean Memory Test scores were 36.8 (range: 0.0 to 50.0) at the baseline and 37.2 (range: 10.0 to 50.0) correct words at the 2nd wave. The

median execution time of the Trail B Test did not vary between waves (median = 109 seconds).

After considering all covariables, the interaction term cf-PWV x time was only statistically significant for Memory and Verbal Fluency Tests, indicating an interaction between the cf-PWV at the baseline and time between waves. This interaction term remained statistically significant after adjusting for SBP, suggesting that an increase in cf-PWV is associated with a more pronounced decrease in cognitive scores as the time interval between the visits increased. The effect of cf-PWV was small but significant (Table 2).

The interaction terms age x time were statistically significant for all cognitive tests, suggesting that increasing age is associated with a more pronounced decrease in cognitive scores as the time interval between the visits increased (Table 3).

Based on the results of the final models, we can estimate, for instance, the decrease in the Fluency Test score (number of words remembered) for all participants who presented a cf-PWV of 14.7 and 7.1 m/s at the baseline and who repeated the cognitive tests 6 years apart. After 6 years, participants with a cf-PWV equal to 14.7 m/s at the baseline, on average, remembered about 1.1 less words when compared to participants who had a cf-PWV of 7.1 m/s at the baseline. The parameters for PWV-cf of 14.7 and PWV-cf of 7.1, used to generate the result described above, are presented below.

Fluency Test score (in individuals with a PWV-cf of 14.7) = β of intercept + (14.7 x β of cf-PWV) + (6 x β of time) – (β of interaction term cf-PWV x time x 14.7 x 6).

Fluency test score (in individuals with a PWV-cf of 7.1) = β of intercept + (7.1 x β of cf-PWV) + (6 x β of time) – (β of interaction term cf-PWV x time x 7.1 x 6).

Table 1. Characteristics of the study population at the baseline (2008-2010) and wave 2 (2012-2014). ELSA-Brasil. (N=6.927)

Characteristics	Wave 1	Wave 2
	% / mean (SD) or median (range)	
Age (years)	58.8 (5.9)	62.7 (5.9)
Sex, Female	55.0	-
Schooling (years of study)		
≥ 14	53.5	55.4
11–13	29.9	28.2
8–10	8.6	8.6
< 8	8.0	7.8
Smoking		
Never-smoker	50.5	51.7
Former smoker	37.0	38.2
Current smoker	12.5	10.1
Consumption of alcoholic beverages (g/day)	6.5 (11.0)	-
Leisure-time physical activity		
Mild	75.3	72.9
Moderate	18.5	20.3
Vigorous	6.2	6.8
Weight (Kg)	73.0 (14.3)	73.3 (14.5)
Height (cm)	163.6 (9.3)	163.1 (9.3)
Cardiovascular disease	8.0	-
Diabetes	22.9	25.9
Systolic Blood Pressure (mmHg)	130.2 (18.9)	-
Mean Heart Rate (bpm)	69.3 (10.4)	68.7 (10.4)
Total cholesterol / HDL cholesterol ratio	4.0 (1.0)	3.8 (1.1)
Use of lipid-lowering drugs	20.0	32.4
Use of anti-hypertensive drugs	39.4	49.0
Carotid-femoral Pulse Wave Velocity (m/s)	9.9 (1.9)	-
Memory Test Score* (number of correct words)	36.8 (0 to 50.0)	37.2 (10.0 to 50.0)
Verbal Fluency Test Score† (number of correct words)	29.8 (4.0 to 64.0)	27.7 (0.0 to 68.0)
B-Track Test Score‡ (seconds)	109.0 (29.0 to 1584.0)	109.0 (34.0 to 1853.0)
The duration follow-up (years)	0	3.8 (1.7 to 6.0)

HDL indicates high-density lipoprotein;

*Score ranging from 0 to 50 correct words;

† Score ranging from 0 to ∞ correct words remembered in a time interval of 1 minute;

‡ Score ranging from 1 to ∞ seconds.

Table 2. Association of carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) at the baseline and performance in cognitive function test in time interval between visits, estimated by linear mixed-effect regression. ELSA-Brasil. (N=6.927)

Cognitive Function Tests	Memory Tests	Verbal Fluency Tests	Trail B Test [†]
	(number of correct words)	(number of correct words)	(seconds)
	N=6.520	N=6.674	N=6.493
	β (95%CI)	β (95%CI)	β (95%CI)
Intercept	48.17 (46.31; 50.04) ^{***}	42.74 (40.35; 45.12) ^{***}	3.56 (3.35; 3.76) ^{***}
cf-PWV (m/s)	-0.03 (-0.11; 0.05)	0.01 (-0.09; 0.12)	-0.00 (-0.00; 0.00)
Time (years)	1.14 (0.83; 1.45) ^{***}	0.19 (-0.23; 0.63)	-0.06 (-0.10; -0.02) ^{***}
cf-PWV x time	-0.02 (-0.04; -0.00) ^{**}	-0.02 (-0.04; -0.00) [*]	-0.00 (-0.00; 0.00)

Indicates (β); p-value $^\leq 0.05$; $^{**}\leq 0.01$; $^{***}\leq 0.001$;

[†] (β) Regression coefficients are log-transformed;

Final model adjusted by: follow-up time, sex, age, schooling level, smoking, consumption of alcoholic beverages, diabetes, cardiovascular disease, total cholesterol/ high-density lipoprotein cholesterol ratio, anti-hypertensive drug use, lipid-lowering drugs, mean heart rate, interaction age x time, interaction cf-PWV x time, and systolic blood pressure.

Table 3. Association of age at the baseline and performance in cognitive function test in time interval between visits, estimated by linear mixed-effect regression. ELSA-Brasil. (N=6.927)

Cognitive Function Tests	Memory Tests	Verbal Fluency Tests	Trail B Test [†]
	(number of correct words)	(number of correct words)	(seconds)
	N=6.520	N=6.674	N=6.493
	β (95%CI)	β (95%CI)	β (95%CI)
Intercept	48.17 (46.31; 50.04) ^{***}	42.74 (40.35; 45.12) ^{***}	3.56 (3.35; 3.76) ^{***}
Age (years)	-0.14 (-0.16; -0.11) ^{***}	-0.10 (-0.13; -0.07) ^{***}	0.01 (0.00; 0.01) ^{***}
Time (years)	1.14 (0.83; 1.45) ^{***}	0.19 (-0.23; 0.63)	-0.06 (-0.10; -0.02) ^{***}
Age x time	-0.01 (-0.01; -0.00) ^{***}	-0.00 (-0.01; -0.00) [*]	0.00 (0.00; 0.00) ^{***}

Indicates (β); p-value $^\leq 0.05$; $^{**}\leq 0.01$; $^{***}\leq 0.001$;

[†] (β) Regression coefficients are log-transformed;

Final model adjusted by: follow-up time, sex, schooling level, smoking, consumption of alcoholic beverages, diabetes, cardiovascular disease, total cholesterol/ high-density lipoprotein cholesterol ratio, anti-hypertensive drug use, lipid-lowering drugs, mean heart rate, carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), interaction cf-PWV x time, interaction age x time, and systolic blood pressure.

The interaction term between a fixed-effect variable (PWV and age) and the time interval between repeated measures of cognitive tests represent the duration of time each individual took to repeat the test. In our study, some individuals repeated the cognitive test within less than 2 years, while others took 6 years, with the average time equal to 3.8 years. Based on this information, we were able to predict the change in cognitive performance at different time intervals, even though we only have two measurements. Predicted values are values of the dependent variable based on the estimated regression coefficients (mean ratios observed in the regression) and a prediction about the values of the independent variables.

Thus, each margin of the six predictive margins (point estimates) in our graphic analyses represents the prediction time (1 to 6 years) estimated using the performance of the group of individuals that repeated the cognitive test at the same time interval.

The interaction between cf-PWV and follow-up time found for the Memory and Verbal Fluency Tests indicated that participants with a high cf-PWV at the baseline showed a downward trajectory for these tests as the time interval between tests increased (Figures 2A and B, respectively). The graphic analysis suggests that, for the Memory Test, this effect is seen only among participants with a very high cf-PWV (>95th percentile) (Figure 2A), whereas for Verbal Fluency, the higher the cf-PWV value at the baseline, the steeper the decline as the time interval increases (Figure 2B).

The interactions between age and follow-up time observed for all tests are shown in Figure 3A (Memory Test), B (Verbal Fluency Test), and C (Trail B test). The graphic analyses revealed that only participants who were older at the baseline had a downward trajectory in cognitive performance for Memory (Figure 3A) and Trail B (Figure 3C) tests, while all participants showed a decline in Verbal Fluency, this decline being steeper as the age at the baseline increased (Figure 3C).

Graphic analyses also suggest that participants who were younger (≤ 65 years) at the baseline showed improved performance in the Memory (Figure 3A) and Trail B (Figure 3C) Tests over time, whereas participants with a lower cf-PWV at the baseline (<95th percentile) only improved their performance in the Memory Test (Figure 2A).

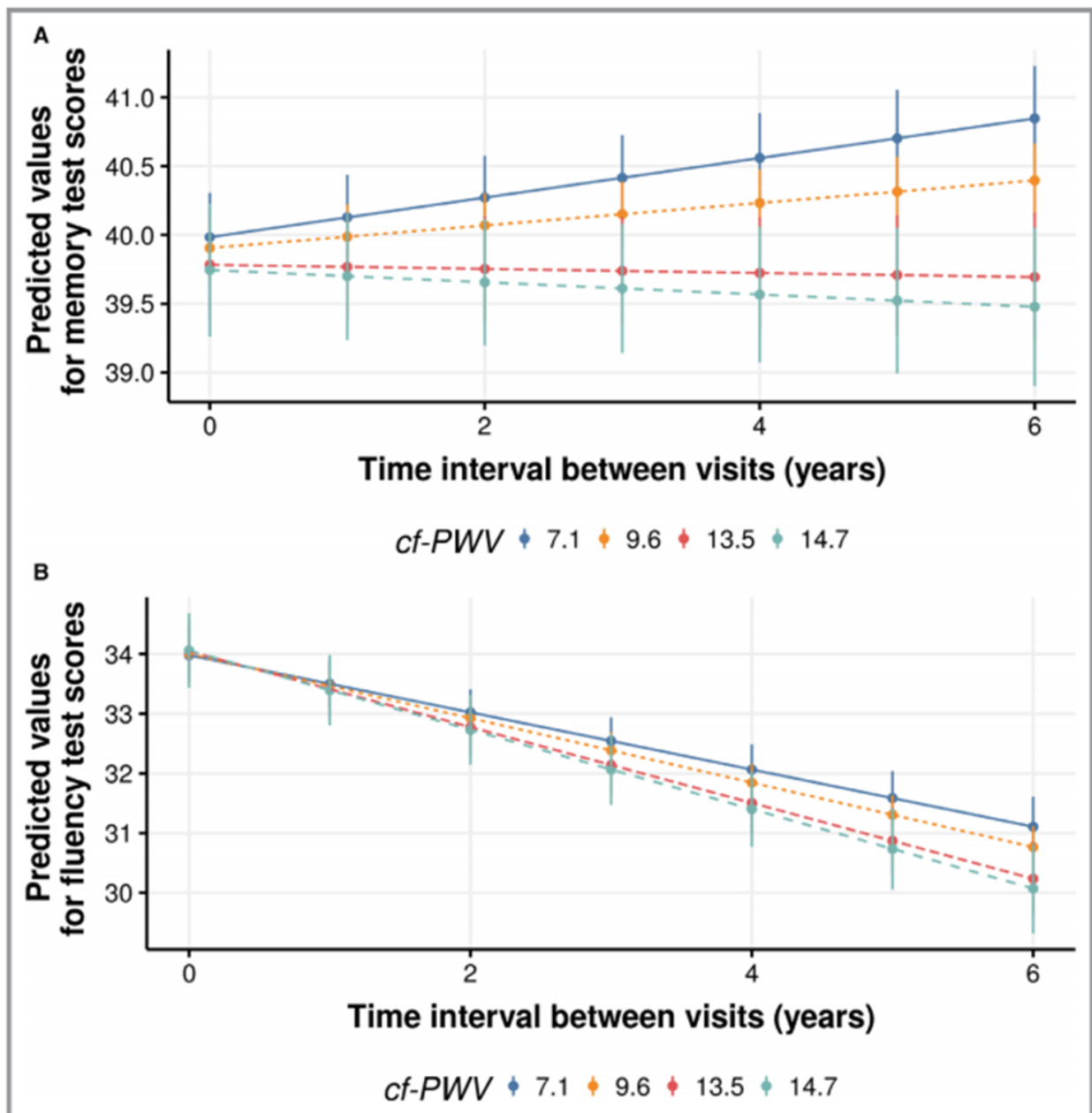


Figure 2. Predicted values (95% CI) of Memory Test (A) and Verbal Fluency Test (B) performance, according to carotid-femoral pulse wave velocity (*cf-PWV*; in m/s) in time interval between visits, after adjustments. ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) (2008–2010 and 2012–2014) data were used. *cf-PWV* values correspond to 2.5, 50, 95, and 97.5 percentiles of its distribution. Predicted values are values of the dependent variable based on the estimated regression coefficients (mean ratios observed in the regression) and a prediction about the values of the independent variables. Time interval between visits represents an individual's interval between study assessments (waves 1 and 2).

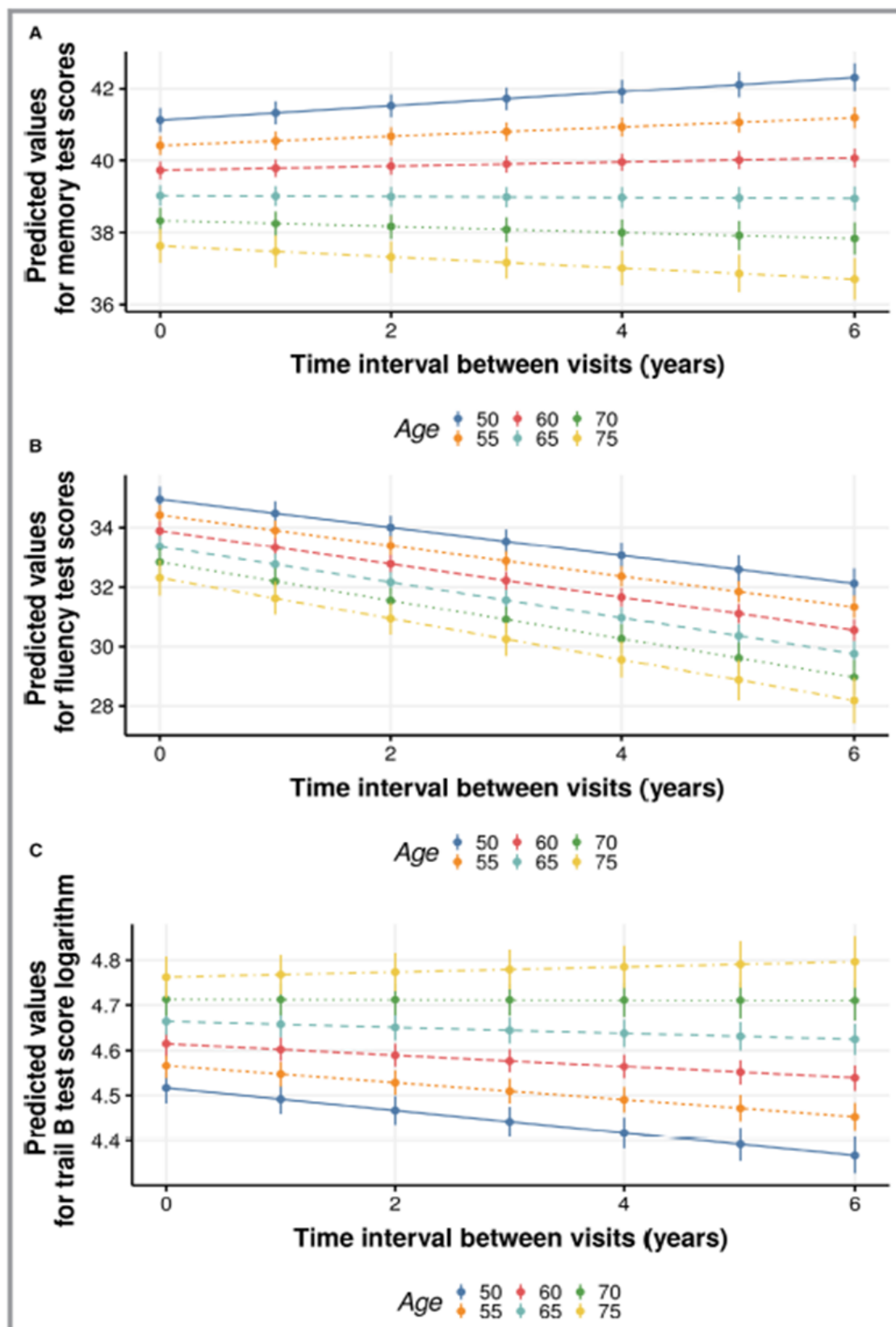


Figure 3. Predicted values (95% CI) of Memory Test (A), Verbal Fluency Test (B), and Trail B Test (C) performance, according to age at the baseline (in years), in time interval between visits, after adjustments. ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) (2008–2010 and 2012–2014) data were used. Predicted values are values of the dependent variable based on the estimated regression coefficients (mean ratios observed in the regression) and a prediction about the values of the independent variables. Time interval between visits represents an individual's interval between study assessments (waves 1 and 2).

DISCUSSION

In this large cohort of middle-aged and older adults, high cf-PWV and older age at the baseline were associated with poorer cognitive performance in different cognitive abilities evaluated by a range of tests in the second visit of the ELSA-Brasil cohort. A higher cf-PWV remained longitudinally associated with poorer Memory and Verbal Fluency, whereas older age at the baseline was associated with poorer cognitive performance in all tests. Subsequent graphic analyses showed that the higher the cf-PWV at the baseline, the greater the decrease in Verbal Fluency performance, but that Memory decline was restricted to participants with high values of cf-PWV at the baseline. Regarding age, the graphic analysis indicated a decreased performance in Verbal Fluency for all individuals, but only older participants showed a downward performance trajectory in Memory and Trail B Tests.

Most studies on the relation between cf-PWV and cognitive function in specific cognitive abilities, although inconsistent regarding the cognitive abilities, found an inverse association in at least one cognitive test.^{2,8,10,14} The Rotterdam study, however, found no association between cf-PWV and change over time in any cognitive test. The authors suggested that regression to the mean and selection bias may explain their negative findings, since participants who reaped the cognitive tests had fewer CVD and lower arterial stiffness than those who did not.⁹

The present study's results concerning the longitudinal association between aortic stiffness and performance in Fluency and Memory Tests, concurs with three longitudinal studies.^{2,8,14} Although it cannot be affirmed that the performance decline observed in this study is enduring, it is worth noting that it refers to a population with a high schooling level, which proved to be similar to the cited studies.^{2,8,14} Interestingly, all of these studies, including the present study, investigated a relatively young population (mean ages 57, 49.2, 61, and 58.9 years, respectively).^{2,8,14} Aortic stiffness is a slow and gradual process, beginning at 30 to 40 years of age, reaching higher levels as people age.³⁴ It is possible, therefore, that an association between high cf-PWV and decreased performance in these cognitive abilities, regardless of age, might be easier to detect in relatively younger populations, like the present one.

As presented in the present study's results, the regression parameters indicate small effects of cf-PWV on cognitive performance changes in Fluency and Memory Tests, but these did prove to be statistically significant even after adjusting for SBP. This finding is consistent with aortic stiffening, which precedes and contributes to an increase in SBP and pulse pressure in middle-aged and elderly participants,^{3,35} and suggests a potential direct and deleterious effect of aortic stiffening on these cognitive abilities over time.

The present study's results concur with the Baltimore Longitudinal Study of Aging as regards an existing association of cf-PWV with memory decline, but it is in disagreement with these studies regarding verbal fluency, as they found no impact of cf-PWV on tests of simple attention, executive functions, and language. Despite using a more comprehensive battery of tests and having a longer follow-up, Waldstein et al.'s study sample was much smaller than ours, which might have limited their ability to identify an existing effect.⁸

Contrary to other studies,^{2,10,14} our results found no longitudinal association between aortic stiffness and Trail-B Test performance. Studies that identified an impact of aortic stiffness on executive function usually assessed older participants¹⁰ or had slightly longer follow-up times,¹⁴ as compared to ours. However, one cannot rule out the fact that an association of cf-PWV with executive function changes might occur as follow-up time increases.

Pulsatile stress caused by increased pulse pressure is described as the main pathway linking aortic stiffness to decreased cognitive function.³⁶ The excessive transmission of pulsatile energy in microcirculation may lead to hypertrophic remodeling and rarefaction of small cerebral vessels.³⁷ These changes can also lead to microvascular brain damage, which manifests as white matter hyperintensities, brain microbleeds, and lacunar infarctions.³⁸ Microvascular injuries may or may not result in cognitive impairment, including dementia.³⁷ Another pathway would be endothelial dysfunction, which, through oxidative stress and inflammation, can affect the brain's microcirculation, in turn leading to ischemia, microvascular hemorrhage,³⁹ and abnormal permeability of the blood-brain barrier.¹⁵ Decreased brain perfusion, nutrition, and clearance of toxic products would be compromised, potentially resulting in neurodegeneration and cognitive dysfunction.^{40,41}

Cognitive function is usually poorer in old age,^{18,41,42} but the speed of its decline seems to vary for different domains or cognitive abilities.¹⁹ Verbal skills, general knowledge, and numerical skills seem to decline slower¹⁸ than other cognitive abilities, such as memory,⁴³ which usually begins to decline at middle age.⁴¹ Although our sample was relatively young, and we compared only two consecutive visits, statistically significant interactions between age and time were found for all cognitive tests, confirming that older participants at the baseline had a poorer longitudinal trajectory in all cognitive abilities in this short follow-up time. This study's findings concur with those of the English Longitudinal Study of Aging, in which memory, executive function, and processing speed significantly declined over 8 years of follow-up, most markedly in older participants.¹⁹

The strengths of this study include a large study population from a middle-income country, high compliance rate, relatively young age, and evaluation of different cognitive abilities. We used the cf-PWV, the gold standard method for measuring aortic stiffness, and a robust statistical model that considers the hierarchical structure of the data and allows for the analysis of unbalanced and/or unevenly spaced longitudinal data over time. The hierarchical structure of the data allows us to consider the fact that observations between individuals are independent, but repeated measures of the same individual are dependent and correlated errors. The mixed models allow for a more adequate modeling of the covariance matrix (error correlation structure).^{44,45} Most studies on this subject used a linear regression model,^{9,14,16,46} ignoring this correlation, thus generating less reliable results. In particular, the estimates of the standard errors of the coefficients of the model are vitiated.^{30,45}

One key limitation of this study is the fact that measurements referred to only two visits within a relatively short time interval. Moreover, in some cases, only a single measurement of cf-PWV was performed, hampering our ability to investigate the association between concomitant changes in cf-PWV and cognitive function over time. This study's analysis also included individuals who failed to complete Trail B test, assuming that they took one second longer than the maximum time taken by their counterparts of the same sex, age-group, and schooling. This strategy has the advantage of including in the analysis individuals whose performances were clearly worse than those of the participants who completed the test, but this time is likely to be underestimated.

Even though the participants generally demonstrated a relatively high performance in all tests observed at the baseline, the participants were not evaluated to rule out dementia and stroke prior to taking part in the study. Therefore, it cannot be guaranteed that this analytical sample did not include individuals with stroke or cognitive impairment. On the other hand, the high cognitive performance at the baseline may have produced a ceiling effect and hindered our ability to detect positive changes in the test scores of younger people. In addition, cognition is a comprehensive term that refers to several higher order behavioral skills,⁴⁷ and the tests analyzed in this study embrace few mental abilities. Thus, because the ELSA-Brasil test battery is limited, we could not fully investigate important domains of cognitive performance that might be affected by cf-PWV. Finally, our results are based on two waves of testing, and hence do not allow testing curvilinear changes in cognition over time, as reported in the Baltimore Longitudinal Study of Aging regarding cf-PWV and memory.⁸

The retention rate at wave 2 was quite high (94.1%); however, among the participants eligible for this study, 509 chose not to participate. Lost individuals were older, with a lower schooling level, a higher prevalence of hypertension, and diabetes than the participants. Even though the losses were small, as these factors are associated with PWV and cognitive function decline, this may have contributed to underestimate the associations observed in the present study.

Our graphic analysis suggests that participants who were younger (≤ 65 years) at the baseline showed improved performance in the memory and Trail B Tests over time, whereas participants with a lower cf-PWV at the baseline (<95th percentile) only improved their performance in the Memory Test. The reapplication of these tests in a shorter timeframe, may lead to improved performance, particularly in the Memory Test, due to the learning effect.

To minimize the learning effect, in the follow-up visit, the ten words of the memory test were presented in a different order. Flora (trees, flowers, fruit, vegetables, etc.) and letter (A) were used for verbal fluency tests in the 2nd visit, instead of animals (four-legged, birds, fish, insects etc.) and letter (F) at the baseline. We do not believe that these changes have affected our results, as both flora and the letter (A), and animals and the letter (F) have broad and well-known vocabularies.

CONCLUSION

The results of this study, based on a large and unique sample from a middle income country and a sophisticated statistical analysis, support that aortic stiffness and older age are associated with poorer longitudinal trajectory in different cognitive abilities, evaluated by three tests over a short time interval. There are still some gaps to fulfill in relation to cf-PWV and cognitive decline, which can only be addressed by a longer follow-up using a comprehensive battery of tests combined with a large sample.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank all ELSA-Brasil participants for their valuable contribution to this study.

SOURCES OF FUNDING

This work was supported by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and the Ministry of Science, Technology, and Innovation (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq, National Research Council). ST Menezes received a postgraduate fellowship from the Brazilian Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES) - Finance Code 001. SMB, JGM, and ALPR are research fellows of CNPq, Brazil.

CONFLICTS OF INTEREST: none.

REFERENCES

1. Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000;21:153-160.
2. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension*. 2016;67:171-175.
3. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64:210-214.
4. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;15:16-27.
5. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem*. 2017;144:527-548.

6. Li X, Lyu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2017;380:1-10.
7. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension.* 2009;53:668-673.
8. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension.* 2008;51:99-104.
9. Poels MM, van Oijen M, Mattace-Raso FU, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC, Breteler MM. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke.* 2007;38:888-892.
10. Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, Boudreau RM, Hardy SE, Simonsick EM, Najjar SS, Launer LJ, Yaffe K, Atkinson HH, Satterfield S, Newman AB. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66:1336-1342.
11. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J.* 2006;27:2588-2605.
12. Scuteri A, Lakatta EG. Bringing prevention in geriatrics: evidences from cardiovascular medicine supporting the new challenge. *Experimental gerontology.* 2013;48:64-68.
13. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation.* 2002;105:1202-1207.
14. Tsao CW, Himali JJ, Beiser AS, Larson MG, DeCarli C, Vasani RS, Mitchell GF, Seshadri S. Association of arterial stiffness with progression of subclinical brain and cognitive disease. *Neurology.* 2016;86:619-626.
15. Zeki Al Hazzouri A, Newman AB, Simonsick E, Sink KM, Sutton Tyrrell K, Watson N, Satterfield S, Harris T, Yaffe K; Health ABC Study. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Stroke.* 2013;44:388-393.
16. Scuteri A, Tesauro M, Guglini L, Lauro D, Fini M, Di Daniele N. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *Int J Cardiol.* 2013;169:371-377.

17. Benetos A, Watfa G, Hanon O, Salvi P, Fantin F, Toulza O, Manckoundia P, Agnoletti D, Labat C, Gautier S; PARTAGE Study Investigators. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:239-243.
18. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houlihan LM, Marioni RE, Penke L, Rafnsson SB, Starr JM. Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull*. 2009;92:135-152.
19. Zaninotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72:685-694.
20. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175:315-324.
21. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VM, Matos SM, Molina Mdel C, Carvalho MS, Bensenor IM. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology*. 2015;44:68-75.
22. Batista JA, Giatti L, Barreto SM, Galery ARP, Passos VMA. Reliability of cognitive tests of ELSA-Brasil, the brazilian longitudinal study of adult health. *Dement Neuropsychol*. 2013;7:367-373.
23. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto J, Ramos LR, Brucki SMD. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev psiquiatr clín(São Paulo)*. 1998;23:80-83.
24. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-1165.
25. Lezak MD. *Neuropsychological assessment*. Oxford University Press, USA; 2004.
26. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490.
27. Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreão RV, Dantas EM, Oliveira I, Fuchs SC, Cunha Rde S, Bensenor IM. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47:54-62.

28. Committee IR. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)–short and long forms. In:2005.
29. What Is A Standard Drink? National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink>.
30. Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Pinto JA, Colosimo EA. Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set. *Cad Saude Publica*. 2008;24:513-524.
31. Cnaan A, Laird NM, Slasor P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Statistics in medicine*. 1997;16:2349-2380.
32. Molenberghs G, Verbeke G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Statistical Modelling*. 2001;1:235-269.
33. Diggle P, Liang K-Y, Zeger SL. Longitudinal data analysis. *New York: Oxford University Press*. 1994;5:13.
34. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1-13.
35. Kaess BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasani RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308:875-881.
36. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105:1652-1660.
37. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson Ó, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011;134:3398-3407.
38. Pase MP, Herbert A, Grima NA, Pipingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2012;42:808-815.
39. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011;29:1469-1477.
40. Sadekova N, Iulita MF, Vallerand D, Muhire G, Bourmoum M, Claing A, Girouard H. Arterial stiffness induced by carotid calcification leads to cerebral gliosis mediated by oxidative stress. *J Hypertens*. 2017;36:286-298.

41. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:87-96.
42. Deary IJ. Intelligence. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:453-482.
43. Horn JL, Cattell RB. Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychol (Amst)*. 1967;26:107-129.
44. Van der Elst W, Molenberghs G, Van Boxtel MP, Jolles J. Establishing normative data for repeated cognitive assessment: a comparison of different statistical methods. *Behav Res Methods*. 2013;45:1073-1086.
45. Pinheiro J, Bates D. LME and nLME: mixed effects models methods and classes for S and S-Plus. *PC Windows (12)*. 1995.
46. Scuteri A, Tesouro M, Appolloni S, Preziosi F, Brancati AM, Volpe M. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens*. 2007;25:1035-1040.
47. Elias MF, Torres RV, Davey A. Clinical Trials of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Medication: Is Cognitive Measurement State-of-the-Art? *Am J Hypertens*. 2018;31:631-642.

5.2 ARTIGO ORIGINAL 2

**HYPERTENSION, PREHYPERTENSION, AND HYPERTENSION CONTROL:
ASSOCIATION WITH DECLINE IN COGNITIVE PERFORMANCE IN THE
ELSA-BRASIL COHORT**

Sara Teles de Menezes

Sandhi Maria Barreto

Luana Giatti Gonçalves

RESUMO

Introdução: Embora vários estudos tenham ligado a hipertensão (HAS) a pior função cognitiva, particularmente na meia-idade, as evidências sobre o papel da HAS na cognição não é conclusivo. Este estudo investigou se a HAS e a pré-HAS estão associadas ao declínio no desempenho do escore cognitivo global e em três testes cognitivos em participantes do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto) após cerca de 4 anos de seguimento. Também foi investigado se a HAS diagnosticada na meia idade, o tempo de exposição, o status de tratamento e de controle da HAS na linha de base da coorte estão associados ao declínio cognitivo mais acelerado entre visitas. **Métodos:** Este estudo incluiu 7,193 participantes, com idade média de 58,9 anos na linha de base (2008-2010), que participaram da segunda onda (2012-2014) do ELSA-Brasil (intervalo entre as visitas variando de 2-6 anos). O desempenho cognitivo foi medido nas duas visitas da coorte e avaliado pelos escores padronizados dos testes de Memória, Fluência Verbal Fonêmica e Semântica, Trilha B e um escore cognitivo global (avaliado pelo fator g). Todas as associações foram investigadas usando modelos lineares com efeitos mistos. **Resultados:** Após todos os ajustes, a HAS e a Pré-HAS na linha de base foram associadas a um declínio no escore cognitivo global (fator g). A HAS também foi associada a redução nos escores dos Testes de Memória e Fluência Verbal, enquanto que a pré-HAS permaneceu longitudinalmente associada apenas a redução no escore do Teste de Fluência Verbal. Não encontramos evidências de que a exposição à HAS na meia idade estivesse associada ao declínio cognitivo, somente a exposição à HAS na idade mais velha permaneceu associada a redução do escore cognitivo global e no Teste de Memória. Também não identificamos que maior tempo de exposição à HAS e status de tratamento da HAS estivessem associadas ao declínio cognitivo, mas encontramos que a HAS não controlada quando comparada a controlada foi associada ao declínio mais acelerado no escore cognitivo global e no Teste de Memória. **Conclusão:** Nesta grande amostra de indivíduos relativamente jovens, a HAS, a pré-HAS e a exposição à HAS em idades mais velhas, mas não na meia idade, foram preditores independentes de declínio mais acelerado na função cognitiva após um período de seguimento relativamente curto. Este estudo também mostrou que o status de controle da HAS foi associado ao declínio mais rápido na função cognitiva. Estes achados sugerem que o diagnóstico precoce e o controle dos níveis pressóricos podem ser críticos para a preservação da função cognitiva. **Palavras-chave:** pressão arterial, pré-hipertensão, hipertensão, cognição, declínio cognitivo.

ABSTRACT

Background: Although several studies have linked hypertension to worse cognitive function, particularly in middle age, the evidence on the role of hypertension in cognition is not conclusive. This study investigated whether hypertension and pre-hypertension are associated with a decline in the performance of the global cognitive score and in three cognitive tests in participants of ELSA-Brasil (Longitudinal Adult Health Study), after approximately four years of follow-up. It was also investigated whether hypertension diagnosed in middle age, the time of exposure and the treatment and control status of hypertension at the baseline of the cohort were associated with more accelerated cognitive decline between visits. **Methods:** This study included 7,193 participants, with a mean age of 58,9 years at baseline (2008-2010), who participated in the second visit (2012-2014) of ELSA-Brasil (interval between visits ranging from 2-6 years). Cognitive performance was measured at the two cohort visits and assessed using standardized scores for the Memory, Phonemic and Semantic Fluency tests, Trail B and a global cognitive score (assessed by the g factor). All associations were investigated using linear models with mixed effects. **Results:** After all the adjustments, hypertension and pre-hypertension at baseline were associated with a decline in cognitive score global (g factor). Hypertension also was associated with a reduction in the scores of the Memory and Verbal Fluency Tests. At the same time, pre-hypertension remained longitudinally associated only with a decrease in the score of the Verbal Fluency Test. We found no evidence that exposure to hypertension in middle age was associated with cognitive decline, only exposure to hypertension in older age remained associated with a reduction in the global cognitive score and in the Memory Test. We also did not find that longer exposure to hypertension and the was treatment status of hypertension associated with cognitive decline, but we find that the uncontrolled hypertension when compared to controlled hypertension was associated with the more accelerated decline in the global cognitive score and the Memory Test. **Conclusion:** In this large sample of relatively young individuals, the HAS, pre-hypertension and the exposure to hypertension at older ages, but not in middle age, were independent predictors of accelerated decline in the cognitive function after a relatively short time. This study also showed that hypertension control status was associated with a faster decline in cognitive function. These findings suggest that early diagnosis and control of blood pressure levels may be critical for the preservation of cognitive function. **Key words:** blood pressure, pre-hypertension, hypertension, cognition, cognitive decline.

INTRODUÇÃO

O declínio cognitivo é um fenômeno multicausal que pode ocorrer devido ao envelhecimento normal ¹ ou representar um estágio de transição para as demências ². Numerosos estudos, ao longo de várias décadas tem associado fatores de risco vasculares, em especial a Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS), ao declínio cognitivo e demências, incluindo a doença de Alzheimer ^{1,3-5}.

A HAS é um fator de risco vascular altamente prevalente ⁶, potencialmente prevenível e tratável para o declínio cognitivo e as demências ^{5,7,8}. Embora não se saiba exatamente em que momento a HAS começa a afetar a cognição, a meia idade parece ser um período sensível onde a exposição à HAS exerce um impacto sutil e duradouro no cérebro, que pode acarretar em uma diminuição da função cerebral ^{9,10}. Evidências fortes e consistentes indicam que a exposição a HAS na meia idade é mais crítica para o declínio cognitivo e para a demência do que em idades mais velhas ¹¹⁻¹³, e que esse efeito é independentemente dos níveis pressóricos no final da vida ¹⁴.

A associação entre a HAS em idades mais velhas e função cognitiva ou demência é menos consistente; com estudos relatando associações positivas ¹⁵⁻¹⁷, nulas ¹ e até mesmo protetoras ¹⁸⁻²¹. Essas discordâncias observadas sugerem que a idade de início da HAS desempenha um papel modificador de efeito da relação da HAS com o declínio da função cognitiva e a demência ¹⁸.

Por outro lado, um diagnóstico mais precoce também pode implicar em maior duração da exposição. Estudos tem demonstrado que a exposição mais prolongada a HAS, independentemente da idade de início da HAS, é um determinante importante de maior declínio cognitivo e demência ^{17,22}. Essas evidências sugerem que a curta duração da exposição pode ser uma possível explicação para as inconsistências encontradas em estudos que avaliaram a HAS com início mais tarde na vida ¹⁷. Entretanto, é difícil separar um possível efeito específico, decorrente de uma exposição precoce à HAS, dos efeitos atribuídos a maior duração da exposição, já que esses dois componentes se sobrepõem. Por esta razão, o ideal parece ser analisar os dois componentes separadamente.

Além da idade de início da HAS, outros fatores como o uso de medicamentos anti-hipertensivos ^{11,23,24} e o controle dos níveis pressóricos ²³ parecem moderar a associação da HAS com o declínio cognitivo e as demências, mas tais efeitos ainda não foram suficientemente explorados e discutidos nos estudos ²⁵.

Ademais, há indicações de que a HAS não afete igualmente as diferentes habilidades cognitivas ao longo do tempo^{9,10}. Por exemplo, independentemente da idade de início da HAS, a função executiva e a velocidade de processamento parecem ser mais vulneráveis aos efeitos da hipertensão, enquanto a inteligência verbal e as habilidades de linguagem, em geral, não tem sido relacionadas à hipertensão nos estudos^{5,9,26}. Assim, estudos prospectivos que investigam a exposição a HAS e declínio em diferentes habilidades cognitivas são extremamente relevantes para compreensão do papel da HAS sobre o envelhecimento cognitivo normal e patológico.

Mais recentemente, inúmeros estudos tem demonstrado que a pré-hipertensão (PAS entre 121–139 e PAD entre 81–89 mmHg) também está associada a progressão para HAS e a danos significativos em vários órgãos-alvo²⁷. Já a associação da pré-hipertensão com o declínio cognitivo e demência tem sido menos investigada, embora haja indícios de que esta associação também esteja presente^{12,22,28}, sendo particularmente importante pelo maior potencial não apenas de prevenção mas também de reversibilidade da pré-hipertensão. Dois grandes estudos de coorte demonstraram que a pré-hipertensão ou uma PAS em níveis pré-hipertensivos, na meia-idade, estão associadas ao aumento do risco de desenvolver demência, independentemente da presença de doenças cardiovasculares^{12,22}. A pré-hipertensão também foi um preditor importante de pior função cognitiva em mulheres de meia idade e mais velhas após uma década de seguimento²⁸.

Embora haja evidências consistentes ligando a HAS na meia-idade ao declínio cognitivo e demência,^{5,24} observa-se grande heterogeneidade entre os estudos na definição de hipertensão na meia-idade e nos métodos usados para classificar desfechos longitudinalmente. Além disso, essas associações foram estabelecidas com base em dados de países de alta renda, que apresentam condições demográficas, epidemiológicas e econômicas distintas de países de baixa e média renda²⁹. Em países de renda média, como o Brasil, a prevalência de HAS é alta³⁰ e o percentual sem diagnóstico e com hipertensão não controlada também é alto³¹, enquanto as prevalências de demência são menores quando comparadas a países de renda alta³². Assim, possivelmente o ônus dos fatores de risco vasculares, como a HAS, para o declínio cognitivo e demências também seja substancialmente maior nos países de renda média, quando comparados aos de renda alta. Até onde sabemos, no Brasil, há poucas referências de estudos nessa temática. Portanto, o presente estudo propõe investigar se a hipertensão arterial e a pré-hipertensão estão associadas ao declínio cognitivo em adultos participantes do ELSA-Brasil após

seguimento de cerca de 4 anos. Secundariamente pretendemos avaliar se a HAS diagnosticada na meia idade, o tempo de exposição à hipertensão, o status de tratamento e de controle da hipertensão na linha de base da coorte estão associados ao declínio cognitivo mais acelerado na segunda visita ao estudo.

MÉTODOS

População do estudo

Este estudo utilizou dados de linha de base (2008-2010) e primeiro acompanhamento (onda 2: 2012-2014) do ELSA- Brasil, uma coorte multicêntrica com 15,105 participantes (de 35 a 74 anos), funcionários públicos ativos ou aposentados de organizações de ensino superior ou de pesquisa em seis cidades brasileiras. Informações detalhadas sobre a linha de base do estudo ELSA-Brasil foram previamente publicadas^{33,34}. O ELSA- Brasil foi aprovado pelos Comitês de Ética em Pesquisa das instituições participantes e pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP 976/2006) do Ministério da Saúde (Anexo 1). Todos os participantes do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Dos 15,105 participantes da linha de base, 1,091 (7,2%) não compareceram à segunda visita de estudo, sendo que entre estes últimos 223 (20,4%) haviam falecido, resultando em aderência de 94,2%. Os testes de função cognitiva foram aplicados em toda a amostra da linha de base e apenas em participantes com 55 anos ou mais na onda 2 do estudo. Assim, 7,248 (51,2%) dos participantes da onda 2 foram elegíveis para a presente análise. Desses, foram excluídos participantes que estavam usando medicamentos anticolinesterásicos (n=1) e com dados de PA ausentes (n=8) na linha de base.

Excluimos também hipertensos com idade de diagnóstico para HAS menor que 14 anos (n = 2) por terem critérios diagnósticos e manejo clínico específicos³⁵ e os normotensos que informaram estar usando medicação anti-hipertensivos (n = 44) nas últimas duas semanas, pela interferência dos mesmos nas medidas de pressão arterial aferidas. Devido à ausência de informação sobre o desempenho em testes cognitivos específicos, nossa amostra analítica final variou para cada teste (Memória, N = 6,646; Fluência, N = 6,805, Trilhas B, N = 6,629 e escore cognitivo global, N =6,507). Após todas as exclusões nenhum participante com diagnóstico autorreferido de acidente vascular cerebral

permaneceu na amostra analítica. A seleção da amostra é descrita em detalhes na Figura 1.

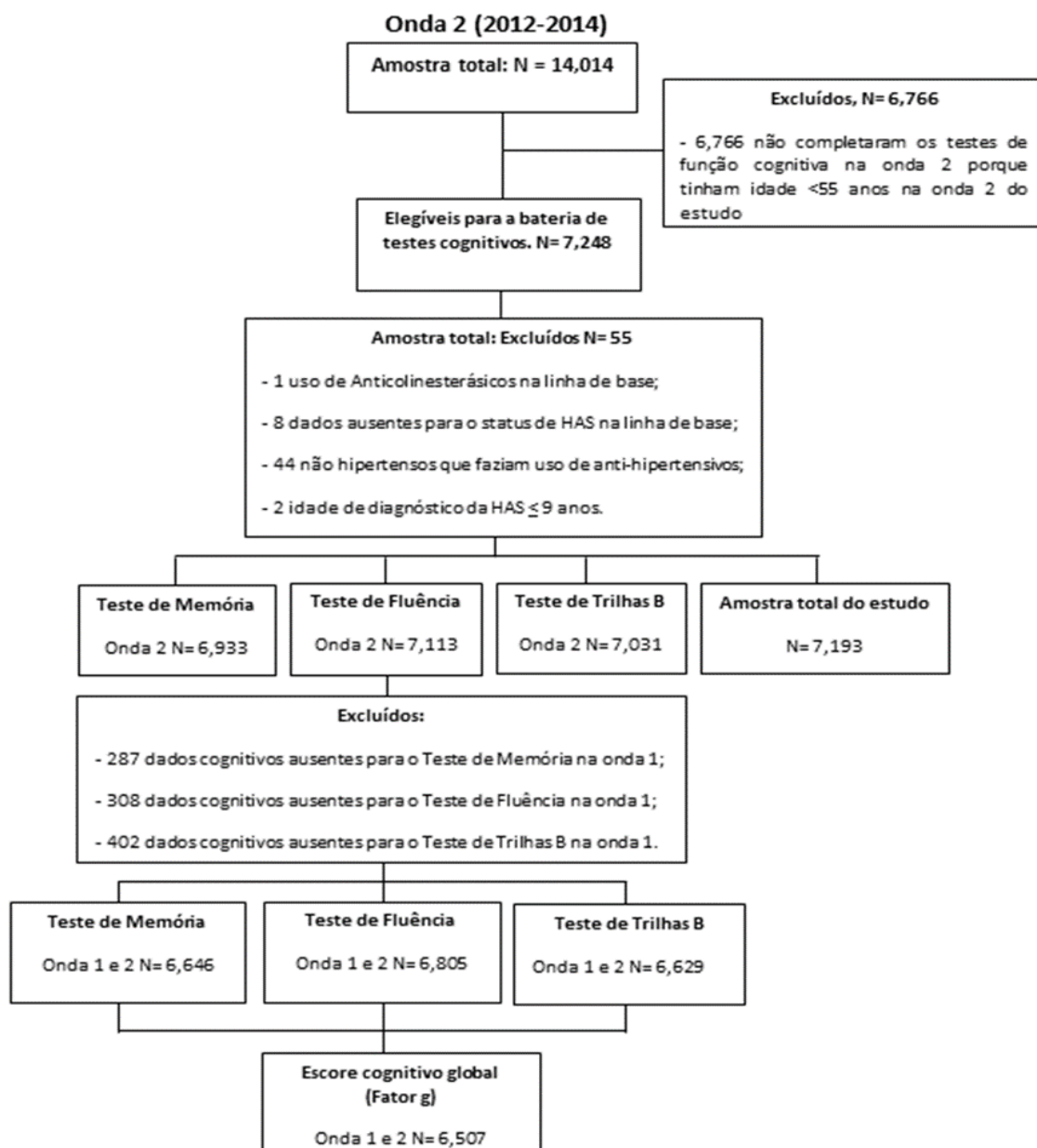


Figura 1. Fluxograma população de estudo. HAS indica Hipertensão Arterial Sistêmica.

Avaliação cognitiva

Os testes foram aplicados em uma sala silenciosa por entrevistadores altamente treinados usando protocolos padronizados. As gravações destes testes foram escutadas e revisadas para controle de qualidade^{36,37}.

As pontuações totais nos três testes cognitivos incluídos neste estudo e o Escore Cognitivo Global, tanto na linha de base quanto na onda 2, representaram as variáveis resposta. O escore do teste de Memória representa a soma direta do número de palavras corretas ditas pelos participantes durante a aplicação dos testes de aprendizagem, recordação e reconhecimento de palavras. Avaliam a memória declarativa e foram obtidos através da bateria de testes neuropsicológicos CERAD (Consórcio para estabelecer um registro da doença de Alzheimer) ^{38,39}.

O Teste de Fluência Verbal avalia a função executiva, memória explícita, semântica e linguagem. As categorias usadas neste estudo foram a letra F e animais na linha de base e letra A e flora (vegetais, flores, árvores, etc.) na onda 2. A pontuação total é a soma direta de todas as palavras corretas ditas pelos participantes (60 segundos) durante a aplicação dos testes de fluência verbal fonêmica e semântica. O teste de fluência verbal semântica também faz parte da bateria do CERAD ^{38,39}.

O Teste de Trilhas B avalia a atenção, concentração, velocidade psicomotora, varredura visuomotora e flexibilidade mental (função executiva) ⁴⁰. Primeiramente, o teste de Trilhas parte A foi aplicado, e somente os participantes que foram capazes de concluí-lo realizaram o Teste de Trilhas parte B. A pontuação consiste no tempo (em segundos) gastos pelos participantes para completar o Teste de Trilhas B, pois o tempo gasto no Teste de Trilhas parte A não foi registrado. Para essa análise consideramos que os indivíduos que não conseguiram concluir o Teste de Trilhas B (n = 493) demoraram mais do que aqueles do mesmo sexo, faixa etária e escolaridade que foram capazes de concluir o teste e atribuímos a eles, o tempo máximo observado para realização do teste nesse subgrupo específico mais um segundo, pois essas variáveis foram fortes preditores de conclusão do teste ⁴¹. Como a pontuação final não era normalmente distribuída, ela foi transformada em log para a análise estatística.

O Escore cognitivo global foi medido através do fator cognitivo global (fator g); que foi criado pelo agrupamento de componentes principais dos 3 testes cognitivos (Memória, Fluência Verbal e Teste de Trilhas B) a partir de uma análise fatorial considerando todos os participantes que realizaram todos os testes cognitivos (n = 6,507). Para o teste de Memória e Fluência Verbal que apresentam sub-tarefas altamente correlacionadas, utilizamos apenas uma sub-tarefa para evitar distorções nas cargas fatoriais. Analisamos a correlação entre os 3 testes e agrupamos as variáveis num número menor de

componentes, denominados fatores. O Fator g foi o primeiro fator da análise de componente principal e explicou 64% de toda a variância da correlação entre os testes cognitivos. Esta proporção é um valor típico da variância explicada pelo Fator g ⁴².

Resultados anteriores do ELSA-Brasil mostraram que os testes de memória apresentaram confiabilidade moderada, os testes de fluência verbal apresentaram boa confiabilidade e a versão B do teste de trilha apresentou confiabilidade quase perfeita ⁴³. Informações detalhadas sobre os testes de performance cognitiva do ELSA-Brasil foram previamente publicadas ³⁷.

Para fins de análise e comparabilidade do desempenho, os escores finais totais de cada teste cognitivo (Memória, Fluência e Trilha B), em cada medição, foram padronizadas para escores z (com base na média bruta e desvio padrão, de cada teste, em cada uma das visitas). Assim, os escores padronizados para cada teste na 1ª e na 2ª visita apresentam média igual a zero e desvio padrão igual a um. Portanto, um indivíduo com escore z igual a zero no teste de memória ou de fluência na 1ª visita apresentou uma performance média relativa aos demais indivíduos naquela visita específica. Uma redução no seu escore z em qualquer um destes testes na 2ª visita sinaliza um declínio em sua performance relativa naquela atividade. No caso do teste de trilhas, um aumento (e não a diminuição) no escore z na 2ª visita representa uma redução de desempenho relativo nesta atividade.

Medição da PA

A pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) na linha de base foi aferida usando um dispositivo oscilométrico validado (Omron HEM 705CPINT) no braço direito após um descanso de 5 minutos, com o sujeito em posição sentada, em uma sala silenciosa e com temperatura controlada (20 - 24 ° C). Três medidas foram realizadas em intervalos de um minuto. A média das duas últimas medições da pressão arterial (PA) foi usada ⁴⁴.

O status da PA foi obtido através da categorização da PA em: PA normal (PAS \leq 120 mm Hg e PAD \leq 80 mmHg e sem uso de anti-hipertensivo), pré-hipertensão (PAS entre 121 a 139 mmHg ou PAD entre 81 a 89 mmHg e sem uso de anti-hipertensivo) e hipertensão (PAS \geq 140 mmHg ou PAD \geq 90 mmHg e/ou uso de anti-hipertensivo).

A idade de diagnóstico da hipertensão (HAS) foi definida com base em dois critérios. Para os participantes que relataram diagnóstico de HAS anterior a linha de base, a idade de diagnóstico foi obtida através da seguinte pergunta: “Com que idade um médico lhe

informou, pela primeira vez, que o(a) senhor(a) teve ou tem hipertensão (pressão alta)?”.

Para os casos novos, ou seja, classificados como hipertensos com base em seus níveis pressóricos na linha de base, a idade de diagnóstico foi definida como a idade ao exame na linha de base. A idade de diagnóstico da HAS na linha de base foi posteriormente categorizada em 1) HAS na meia-idade (idade de diagnóstico da HAS ≤ 50 anos) e 2) HAS tardia (idade de diagnóstico da HAS >50 anos), sendo a categoria de referência a ausência de HAS na linha de base.

Entre os participantes hipertensos, o tempo de exposição à HAS (em anos) foi analisada como uma variável contínua (idade atual – idade do diagnóstico).

Para verificar o efeito do uso de tratamento anti-hipertensivo sobre o desempenho cognitivo padronizado entre visita, a análise foi restrita aos participantes hipertensos que relataram diagnóstico médico de HAS na linha de base (N=3,180). Para análise, os indivíduos tratados foram categorizados segundo status de tratamento em: 1) HAS tratada (em uso de medicamentos anti-hipertensivos) e HAS não tratada (sem uso de medicamentos anti-hipertensivos). Adicionalmente, analisamos também o papel do controle da PA nos escores cognitivos padronizados nos hipertensos em uso de medicação anti-hipertensiva na linha de base (N=2,908). Para tanto, os indivíduos tratados foram categorizados segundo o status de controle em: HAS controlada (PAS <140 mmHg e PAD <90 mmHg) e HAS não controlada (PAS ≥ 140 mmHg ou PAD ≥ 90 mmHg).

Covariáveis

Os dados sociodemográficos incluíram sexo, escolaridade em anos completos de educação formal e raça/cor da pele autorelatada (branca, parda, preta, amarela e indígena). A variável idade foi utilizada nesta análise para indexar o tempo. Desta forma, ela representa, na visita inicial, a idade de cada indivíduo na linha de base, enquanto na onda 2 ela corresponde a idade da linha de base somada ao intervalo (em anos) entre a linha de base e a onda 2 de cada indivíduo (data de visita da onda 2 - data de visita de linha de base) / (365,25).

Os comportamentos relacionados a saúde considerados foram o tabagismo, atividade física no lazer e consumo de álcool. Os participantes que relataram ter fumado 100 ou mais cigarros durante a vida e ainda fumavam no momento da entrevista foram classificados como fumantes, aqueles que reportaram ter parado de fumar foram

considerados como ex-fumantes e os demais foram classificados como não fumantes. A atividade física no lazer foi avaliada pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ - versão Curta) e classificada de acordo com as Diretrizes do IPAC para Processamento e Análise de Dados em: leve (<600 MET min / semana), moderada (600 ± 3000 MET-min / semana) e forte (≥ 3000 METmin / semana) ⁴⁵. O consumo de álcool (moderado, não bebe, consumo excessivo) foi definido com base em gramas de álcool consumido por semana. O consumo moderado de álcool foi definido como <210 g / semana para homens e <140 g / semana para mulheres e consumo excessivo de álcool foi definido como ≥ 210 g / semana para homens e ≥ 140 g / semana para mulheres ³⁶.

Outras potenciais variáveis de confusão consideradas nesta análise foram: o índice de massa corporal (IMC - contínuo), calculado dividindo-se o peso (kg) pela altura ao quadrado (m^2). A razão colesterol total / lipoproteína de alta densidade (HDL) (contínua), calculada a partir de valores de colesterol total e HDL plasmáticos, determinados utilizando o método colorimétrico enzimático (ADVIA Chemistry; Siemens) em amostras de sangue em jejum (~ 12 horas) ⁴⁴. O uso de medicamentos hipolipemiantes categorizada em "sim / não". Autorrelato de doença cardiovascular (infarto agudo do miocárdio, angina instável, insuficiência cardíaca congestiva e revascularização do miocárdio) e diabetes. Diabetes foi definido pelo autorrelato de diagnóstico prévio de diabetes, ou qualquer um dos seguintes critérios: uso de medicamentos antidiabéticos, ou glicemia em jejum ≥ 126 mg / dL, ou teste de tolerância à glicose ≥ 200 mg / dL, ou hemoglobina glicada $\geq 6,5\%$. Com exceção da idade, todas as covariáveis incluídas nesta análise foram obtidas na linha de base.

Análise estatística

As variáveis categóricas foram descritas como proporções e variáveis contínuas, como medianas e intervalo interquartil, ou como médias e desvios-padrão, quando apropriado.

Modelos de regressão linear de efeitos mistos com efeitos aleatórios na interceptação e inclinação foram utilizados para avaliar as alterações longitudinais no desempenho cognitivo padronizados entre a linha de base e onda 2 do estudo, uma vez que estes modelos são particularmente adequados para dados desequilibrados e/ou espaçados de forma desigual ao longo do tempo ⁴⁶⁻⁴⁸. A estimativa dos efeitos fixos (β) e os

componentes de variância (α) do modelo linear misto foram estimados usando os métodos de máxima verossimilhança restrita.

As variáveis explicativas de interesse (status da PA, idade de diagnóstico da HAS, tempo de exposição à HAS, status de tratamento da HAS e Status de controle da HAS) e covariáveis, foram consideradas apenas na linha de base, enquanto o desempenho cognitivo padronizado (variável resposta) foi avaliado em ambas as visitas. Modelos de regressão separados foram construídos para cada teste cognitivo e escore cognitivo global, assim como para cada variável explicativa, onde as variáveis explicativas de interesse e todas as covariáveis foram incluídas em todos os modelos como efeitos fixos, e a idade foi modelada como um efeito aleatório para indexar o tempo.

Para cada teste de função cognitiva e escore cognitivo global, a análise foi realizada primeiro com as variáveis explicativas de interesse (status da PA, idade de diagnóstico da HAS, tempo de exposição à HAS, status de tratamento da HAS e status de controle da HAS) e idade. Em seguida, as covariáveis (sexo, escolaridade, raça ou cor da pele, tabagismo, consumo de bebidas alcoólicas, atividade física, IMC, diabetes, doenças cardiovasculares, razão colesterol total/colesterol HDL, uso de medicamentos hipolipemiantes) foram inseridos nos modelos passo a passo.

As mudanças longitudinais, ou relacionada à idade, nos escores cognitivos padronizados são indicadas pelo termo de interação entre as variáveis explicativas de interesse X idade. Assim, os termos de interação, status da PA x idade, idade de diagnóstico da HAS x idade e tempo de exposição à HAS x idade foram adicionados, e os resultados finais dos modelos totalmente ajustados são relatados. Para verificar se as associações entre a HAS e as mudanças na performance cognitiva padronizadas são dependentes do status de tratamento e de controle da HAS, foram rodados modelos incluindo apenas os indivíduos hipertensos em uso de medicação anti-hipertensiva (N=2,908), adicionando-se nestas duas últimas análises os termos de interação status de tratamento da HAS x idade e status de controle da HAS x idade. Por fim, os testes de adequação do modelo confirmaram o ajuste adequado do modelo.

Consideramos $p < 0,05$ como estatisticamente significativo e relatamos intervalos de confiança de 95%. Todas as análises foram realizadas no software Stata versão 14.00 (Stata Corporation, College Station, Estados Unidos).

RESULTADOS

Características dos participantes na linha de base e onda 2 são apresentados na Tabela 1. O intervalo médio entre as visitas foi de 3,8 anos (DP = 0,4; mínimo de 1,7 e máximo de 6,0 anos). Um total de 7,193 participantes foram incluídos na amostra analítica, destes, 55,1% eram do sexo feminino, com idade média de 58,9 (DP = 5,9) anos, 15,4% relataram raça ou cor da pele negra e 53,2% possuíam ≥ 14 anos de estudo na linha de base. O critério para pré-HAS foi preenchido por 30,2% dos participantes. Já a prevalência de HAS no início do estudo foi de 47,2%, sendo que destes, 21,8% tiveram o diagnóstico na meia idade e um tempo médio de exposição a HAS de aproximadamente 10,0 (DP = 9,9) anos. Entre os hipertensos, com diagnóstico de HAS anterior a linha de base, 16,6% não estava em tratamento com anti-hipertensivos. Já entre os hipertensos tratados, aproximadamente 29,5% não apresentava níveis pressóricos controlados (Tabela 1).

Depois de considerar todas as covariáveis, o termo de interação status da PA x idade foi estatisticamente significativo para os Testes de Memória, Fluência verbal e escore cognitivo global (Fator g), indicando que a hipertensão versus PA normal está associada ao declínio cognitivo mais acentuado entre a 1ª e 2ª visitas, isto é, à medida que os indivíduos envelhecem. Já a pré-hipertensão, quando comparada a PA normal, foi um preditor independente de mudanças longitudinais relacionadas a idade apenas para o Testes de fluência verbal e para o escore cognitivo global (Tabela 2).

Para verificar se a exposição a HAS na meia idade é mais crítica para o declínio cognitivo do que a exposição em idades mais velhas, as inclinações totalmente ajustadas foram comparadas entre os participantes sem hipertensão (PA normal), hipertensão na meia idade e hipertensão tardia. Em relação àqueles sem hipertensão, os participantes com hipertensão na meia idade não mostraram evidências de declínio mais acentuado em nenhum dos testes cognitivos avaliados, incluindo o escore cognitivo global, enquanto para os participantes com hipertensão tardia esse efeito foi evidenciado para o teste de Memória e o escore cognitivo global (Tabela 3).

O termo de interação tempo de exposição à HAS x idade não foi estatisticamente significativo para nenhum dos testes cognitivos e escore cognitivo global, indicando que a duração da exposição a HAS não foi um preditor independente de mudanças

longitudinais relacionadas a idade na performance cognitiva nos testes examinados nesta população de estudo (Tabela 4).

Nas análises relativas ao papel do tratamento na evolução da performance nos testes cognitivos não foram encontradas interações significativas entre o status de tratamento da HAS (sim vs. não) e idade, para nenhum dos testes cognitivos avaliados e escore cognitivo global, indicando que o status de tratamento da HAS não foi um preditor independente de alterações longitudinais relacionadas a idade, neste estudo (Dados não mostrados).

Finalmente, as análises considerando o status de controle da HAS mostrou que indivíduos com PA não controlada apresentaram declínio mais acelerado no escore padronizado do Teste de Memória e escore cognitivo global quando comparados aos participantes hipertensos controlados (Tabela 5). O termo de interação status de controle da HAS x idade não foi estatisticamente significante para os testes de fluência verbal e Trilha B.

Com base nos resultados dos modelos finais, representações gráficas de predição das médias de escores cognitivos, segundo as variáveis explicativas de interesse, foram plotadas para ilustrar os principais achados (Figuras 2, 3 e 4). Como a idade foi modelada como um efeito aleatório nas análises dos dados, as inclinações preditivas representadas nas figuras exibem as alterações no desempenho cognitivo padronizado (escores z) e escore cognitivo global (Fator g) ao longo do tempo (ou seja, à medida que os indivíduos envelhecem durante o período de estudo).

As análises gráficas confirmaram os resultados encontrados para as interações entre o status da PA, idade de diagnóstico da HAS, status de controle da HAS e idade. A influência da HAS nas mudanças observadas nos testes cognitivos padronizados pelo escore z e escore cognitivo global ao longo do tempo são mostradas na Figura 2 A (Teste de memória), B (Teste de Fluência Verbal) e C (Escore Cognitivo Global). Para a Pré-HAS esse efeito foi observado apenas para os Testes de Fluência Verbal e escore cognitivo global e também podem ser visualizados na Figura 2 B e C, respectivamente. Os efeitos da hipertensão na idade tardia sobre o desempenho padronizado no Teste de Memória são mostrados na Figura 3 A, enquanto os efeitos sobre o escore cognitivo global podem ser visualizados na figura 3 B. Na figura 4 podemos visualizar trajetórias de declínio cognitivo para hipertensos controlados e não controlados, onde a hipertensão não controlada previu um declínio mais rápido nos Testes de Memória (padronizado pelo

escore z) e escore cognitivo global, quando comparada a hipertensão controlada (Figura 4 A e B, respectivamente).

Tabela 1. Características da população de estudo na linha de base (2008-2010) e onda 2 (2012-2014). ELSA-Brasil. (N=7,193)

Características	Linha de base	Onda 2
	% / média (DP) ou mediana (25% - 75%)	
Idade (anos)	58,9 (5,9)	62,8 (5,9)
Sexo, Feminino	55,1	-
Escolaridade (anos de estudo)		
≥ 14	53,2	55,1
11–13	30,0	28,2
8–10	8,6	8,8
< 8	8,2	7,9
Raça ou cor da pele		
Branca	54,0	-
Parda	26,4	-
Preta	15,4	-
Amarela ou Indígena	4,2	-
Tabagismo		
Nunca fumou	50,6	51,8
Ex fumante	36,8	38,0
Fumante	12,6	10,2
Consumo de álcool		
Moderado	60,4	54,8
Não usa	31,8	36,9
Excessivo	7,8	8,3
Atividade física no lazer		
Leve	75,3	72,9
Moderada	18,6	20,3
Vigorosa	6,1	6,8
IMC (Kg/m ²)	27,3 (4,7)	27,5 (4,8)
Doença cardiovascular	9,8	-
Diabetes	23,1	26,1
Razão colesterol total / HDL	3,9 (1,0)	3,7 (1,1)
Uso de hipolipemiantes	20,1	32,5
Status da PA		
PA normal	31,0	27,7
Pré-HAS	21,8	20,1
HAS	47,2	52,2
Idade de diagnóstico da HAS		
PA normal	52,8	-
HAS na meia-idade (< 50 anos)	18,8	-

Tabela 1. Continuação

Características	Linha de base	Onda 2
	% / média (DP) ou mediana (25% - 75%)	
HAS tardia (≥ 50 anos)	28,4	-
Tempo de exposição à HAS (anos)	9,9 (9,9)	-
HAS tratada	16,6	-
HAS controlada	29,5	-
Teste de Memória* (número de palavras corretas)	36,8 (6,1)	37,2 (6,2)
Teste de Fluência Verbal† (número de palavras corretas)	29,8 (8,4)	27,6 (8,5)
Teste de Trilhas B‡ (segundos)	114,0 (83,0 – 179,0)	113,0 (8,2 – 171,0)
Duração do follow-up (anos)	0	3,8 (1,7 – 6,0)

Abreviações: HDL, lipoproteína de alta densidade; SD, desvio padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corporal.

* Pontuação variando de 0 a 50 palavras corretas;

† Pontuação variando de 0 a ∞ palavras corretas lembradas em um intervalo de tempo de 1 minuto;

‡ Pontuação variando de 1 a ∞ segundos.

Tabela 2. Associação entre Pré-HAS e HAS na linha de base e desempenho padronizado pelo escore z em testes de função cognitiva em cerca de 4 anos de seguimento, estimado por regressão linear de efeitos mistos. ELSA-Brasil. (N=7,193)

Testes de Função Cognitiva	Teste de Memória	Teste de Fluência Verbal	Teste de Trilhas B	Fator g
	(Escore z) N= 6,646	(Escore z) N= 6,805	(Escore z) N= 6,629	N= 6,507
	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)
Intercepto	1,0284 (0,6740; 1,3827)***	0,7526 (0,4199; 1,0853)***	-1,0412 (-1,3581; -0,7242)***	0,8115 (0,5926; 1,0305)
Status da HAS				
PA normal	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Pré-HAS	0,2982 (-0,1876; 0,7842)	0,6214 (0,1658; 1,0771)**	0,3086 (-0,1252; -0,7425)	0,2707 (-0,0294; 0,5708)
HAS	0,8446 (0,4390; 1,2502)***	0,3930 (0,0130; 0,7731)*	0,0673 (-0,3012; -0,4239)	0,3944 (0,1439; 0,6450)**
Idade (anos)[†]	-0,0111 (-0,0166; -0,0057)***	-0,0058 (-0,0109; -0,0006)*	0,0097 (0,0048; 0,0146)***	-0,0063 (-0,0096; -0,0029)***
Status HAS x idade[†]				
PA normal	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
Pré-HAS	-0,0057 (-0,0138; 0,0023)	-0,0103 (-0,0179; -0,0028)**	-0,0035 (-0,0107; 0,0036)	-0,0051 (-0,0101; -0,0001)*
HAS	-0,0139 (-0,0207; -0,0072)***	-0,0074 (-0,0136; -0,0011)*	0,0005 (-0,0054; 0,0065)	-0,0074 (-0,0116; -0,0033)***

Abreviações: β , coeficiente Beta; IC, Intervalo de confiança; SD, desvio padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corporal; DCV, doença cardiovascular;

* Indica β ; p-valor $* \leq 0,05$; $** \leq 0,01$; $*** \leq 0,001$;

Modelo final ajustado para: idade[†], sexo, nível de escolaridade, raça ou cor da pele, tabagismo, consumo de álcool, atividade física no lazer, IMC, diabetes, DCV, razão colesterol total/HDL, uso de medicamentos hipolipemiantes e interação: status HAS x idade;

[†] Idade (idade da linha de base + tempo de seguimento) foi modelada como um efeito aleatório para indexar o tempo.

Tabela 3. Associação entre idade de diagnóstico da HAS na linha na base e desempenho padronizado pelo escore z em testes de função cognitiva em cerca de 4 anos de seguimento, estimado por regressão linear de efeitos mistos. ELSA-Brasil. (N=7,193)

Testes de Função Cognitiva	Teste de Memória	Teste de Fluência Verbal	Teste de Trilhas B	Fator g
	(Escore z) N= 6,646	(Escore z) N= 6,805	(Escore z) N= 6,629	N=6,507
	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)
Intercepto	1,2038 (0,9213; 1,4862)***	1,0334 (0,7692; 1,2976)***	-0,9813 (-1,2334; -0,7293)***	0,9654 (0,7901; 1,1408)***
Idade de diagnóstico da HAS				
PA normal	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
HAS na meia-idade (<50 anos)	0,5068 (0,0345; 0,9792)*	-0,1394 (-0,5796; 0,3007)	0,3400 (-0,0808; 0,7610)	-0,0418 (-0,3340; 0,2503)
HAS tardia (\geq 50 anos)	0,7127 (0,3115; 1,1138)***	0,2247 (-0,1488; 0,5983)	-0,1902 (-0,5475; 0,1670)	0,3840 (0,1354; 0,6327)**
Idade (anos)[†]	-0,0140 (-0,0181; -0,0100)***	-0,0105 (-0,0143; -0,0067)***	0,0088 (0,0052; 0,0124)***	-0,0089 (-0,0114; -0,0064)***
Idade diagnóstico HAS x idade[†]				
PA normal	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
HAS na meia-idade (<50anos)	-0,0072 (-0,0151; 0,0006)	0,0017 (-0,0055; 0,0090)	-0,0052 (-0,0122; 0,0017)	0,0005 (-0,0043; 0,0054)
HAS tardia (\geq 50 anos)	-0,0117 (-0,0182; -0,0052)***	-0,0045 (-0,0105; 0,0014)	0,0041 (0,0015; 0,0099)	-0,0071 (-0,0111; -0,0030)***

Abreviações: β , coeficiente Beta; IC, Intervalo de confiança; SD, desvio padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corporal; DCV, doença cardiovascular

* Indicam (β); p-valor $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$;

Modelo final ajustado para: idade[†], sexo, nível de escolaridade, raça ou cor da pele, tabagismo, consumo de álcool, atividade física no lazer, IMC, diabetes, DCV, razão colesterol total/HDL, uso de medicamentos hipolipemiantes e interação: idade diagnóstico HAS x idade.

[†] Idade (idade da linha de base + tempo de segmento) foi modelada como um efeito aleatório para indexar o tempo.

Tabela 4. Associação entre o tempo de exposição a HAS na linha de base e desempenho padronizado pelo escore z em testes de função cognitiva em cerca de 4 anos de seguimento, estimado por regressão linear de efeitos mistos. ELSA-Brasil. (N=3,394)

Testes de Função Cognitiva	Teste de Memória	Teste de Fluência Verbal	Teste de Trilhas B	Fator g
	(Escore z) N= 6,646	(Escore z) N= 6,805	(Escore z) N= 6,629	N= 6,507
	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)
Intercepto	1,5756 (1,1575; 1,9936)***	0,9481 (0,5677; 1,3284)***	-0,9966 (-1,3819 ; -0,6113)***	1,1799 (0,9185; 1,4414)***
Tempo de exposição à HAS	0,0199 (-0,0050; 0,0449)	0,0003 (-0,0222; 0,0229)	0,0138 (-0,0090; 0,0367)	-0,0054 (-0,0210; 0,0101)
Idade (anos)[†]	-0,0214 (-0,0271; -0,0157)***	-0,0124 (-0,0175; -0,0072)***	0,0118 (0,0066; 0,0170)***	-0,0144 (-0,0180; -0,0109)***
Tempo de exposição à HAS x idade[†]	-0,0003 (-0,0007; 0,0000)	-0,00001(-0,0003; 0,0003)	-0,0002 (-0,0005; 0,0001)	0,00008 (-0,0001; 0,0003)

Abreviações: β , coeficiente Beta; IC, intervalo de confiança; SD, desvio padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, índice de massa corporal; DCV, doença cardiovascular.

*Indicam (β); p-valor $\leq 0,05$; $\leq 0,01$; $\leq 0,001$;

Modelo final ajustado para: idade[†], sexo, nível de escolaridade, raça ou cor da pele, tabagismo, consumo de álcool, atividade física no lazer, IMC, diabetes, DCV, razão colesterol total/HDL, uso de medicamentos hipolipemiantes e interação: tempo de exposição a HAS x idade

[†] Idade (idade da linha de base + tempo de segmento) foi modelada como um efeito aleatório para indexar o tempo.

Tabela 5. Associação entre status de controle da HAS na linha na base e desempenho padronizado pelo escore z em testes de função cognitiva em cerca de 4 anos de seguimento estimado por regressão linear de efeitos mistos. ELSA-Brasil. (N= 2,908)

Testes de Função Cognitiva	Teste de Memória	Teste de Fluência Verbal	Teste de Trilhas B	Fator g
	(Escore z) N= 6,646	(Escore z) N= 6,805	(Escore z) N= 6,629	N= 6,507
	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)	β (IC95%)
Intercepto	1,6040 (1,1949; 2,0131)***	0,9186 (0,5465; 1,2907)***	-0,9132 (-1,2817; -0,5447)***	1,0292 (0,7791; 1,2792)
Status de controle da HAS				
HAS controlada	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
HAS não controlada	0,7065 (0,1293; 1,2837)**	0,1661 (-0,3550; 0,6873)	-0,2604 (-0,7801; 0,2591)	0,4850 (0,1323; 0,8378)**
Idade (anos)[†]	-0,0210 (-0,0262; -0,0158)***	-0,0109 (-0,0156; -0,0061)***	0,0088 (0,0041; 0,0135)***	-0,0107 (-0,0139; -0,0075)***
Status de controle da HAS x idade[†]				
HAS controlada	Ref.	Ref.	Ref.	Ref.
HAS não controlada	-0,0114 (-0,0206; -0,0022)**	-0,0044 (-0,0127; 0,0037)	0,0058 (-0,0023; 0,0140)	-0,0087 (-0,0144; -0,0031)**

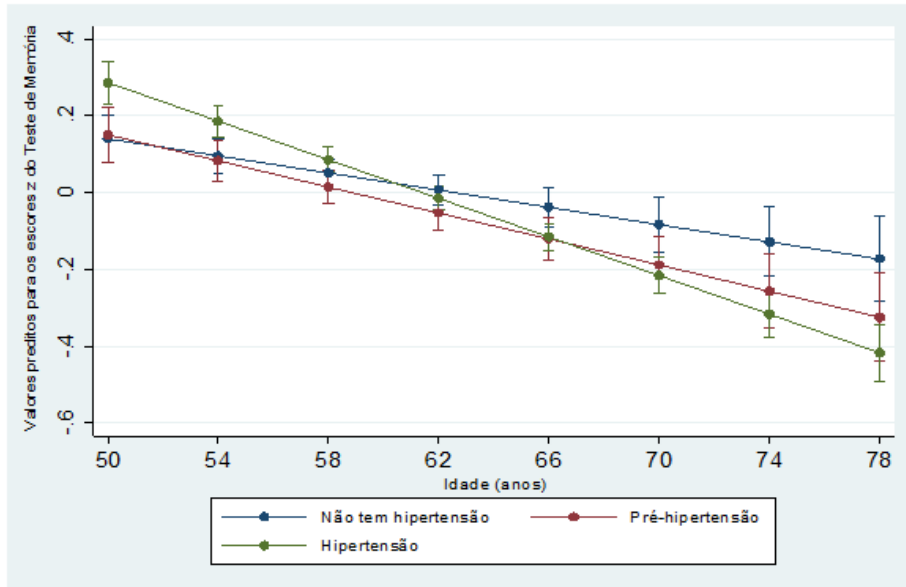
Abreviações: β , coeficiente Beta; IC, Intervalo de confiança; SD, desvio padrão; HAS, hipertensão arterial sistêmica; IMC, Índice de massa corporal.

* Indicam (β); p-valor $*\leq 0,05$; $**\leq 0,01$; $***\leq 0,001$;

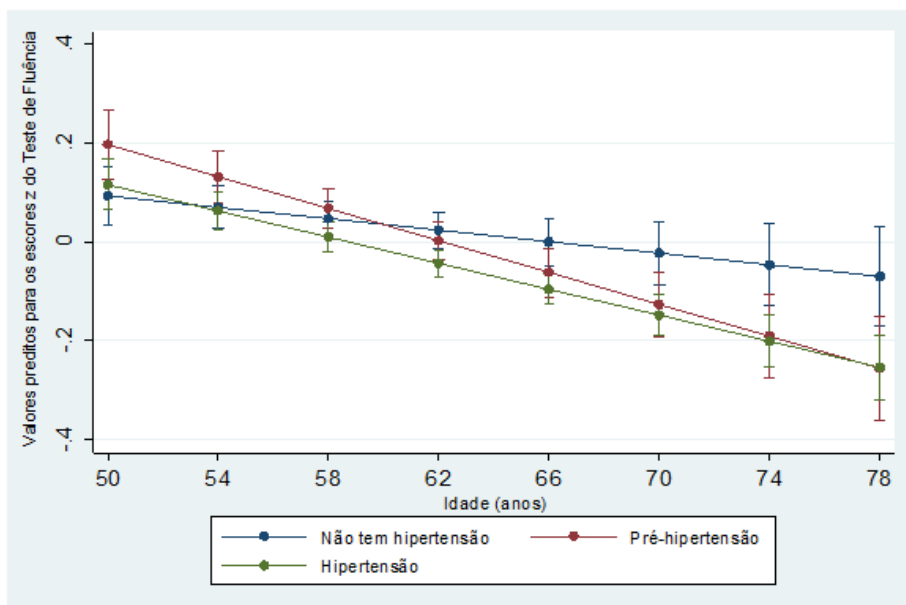
Modelo final ajustado para: idade[†], sexo, nível de escolaridade, raça ou cor da pele, tabagismo, consumo de álcool, atividade física no lazer, IMC, diabetes, DCV, razão colesterol total/HDL, uso de medicamentos hipolipemiantes e interações: diabetes x idade, status de controle da HAS x idade.

[†] Idade (idade da linha de base + tempo de segmento) foi modelada como um efeito aleatório para indexar o tempo.

A



B



C

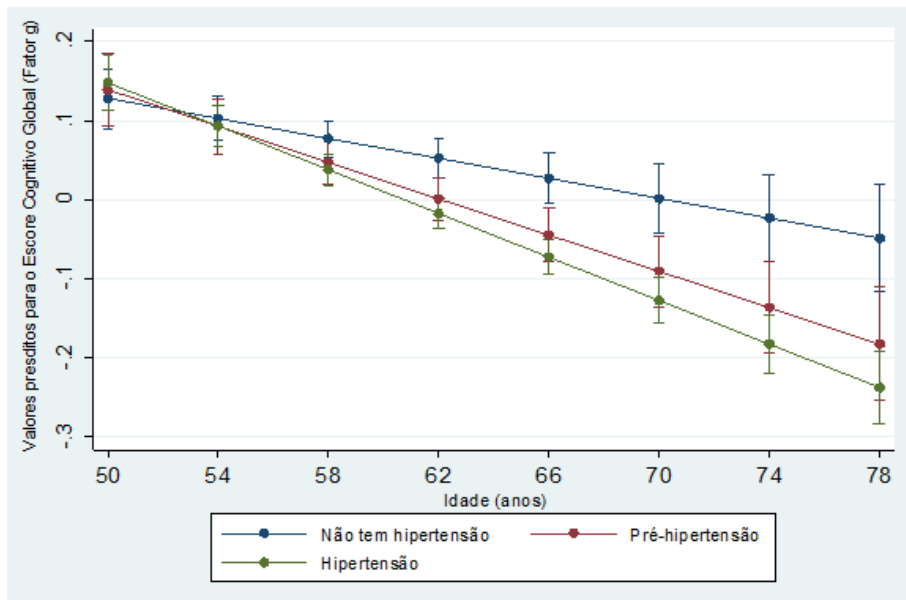


Figura 2: Trajetórias longitudinais* nos escores z preditos† (IC95%) do Teste de Memória (A), Fluência Verbal (B) padronizados pelo escore z e Escore Cognitivo Global – Fator g (C) segundo o status de Hipertensão na linha de base, após ajustes. ELSA-Brasil (2008-2010 e 2012-2014). *Como a idade foi modelada como um efeito aleatório nas análises dos dados, esta figura exhibe alterações no desempenho cognitivo ao longo do tempo (ou seja, à medida que os indivíduos envelhecem) †Valores preditos são valores da variável dependente com base nos coeficientes de regressão estimados (razões médias observadas na regressão) e uma previsão sobre os valores das variáveis independentes.

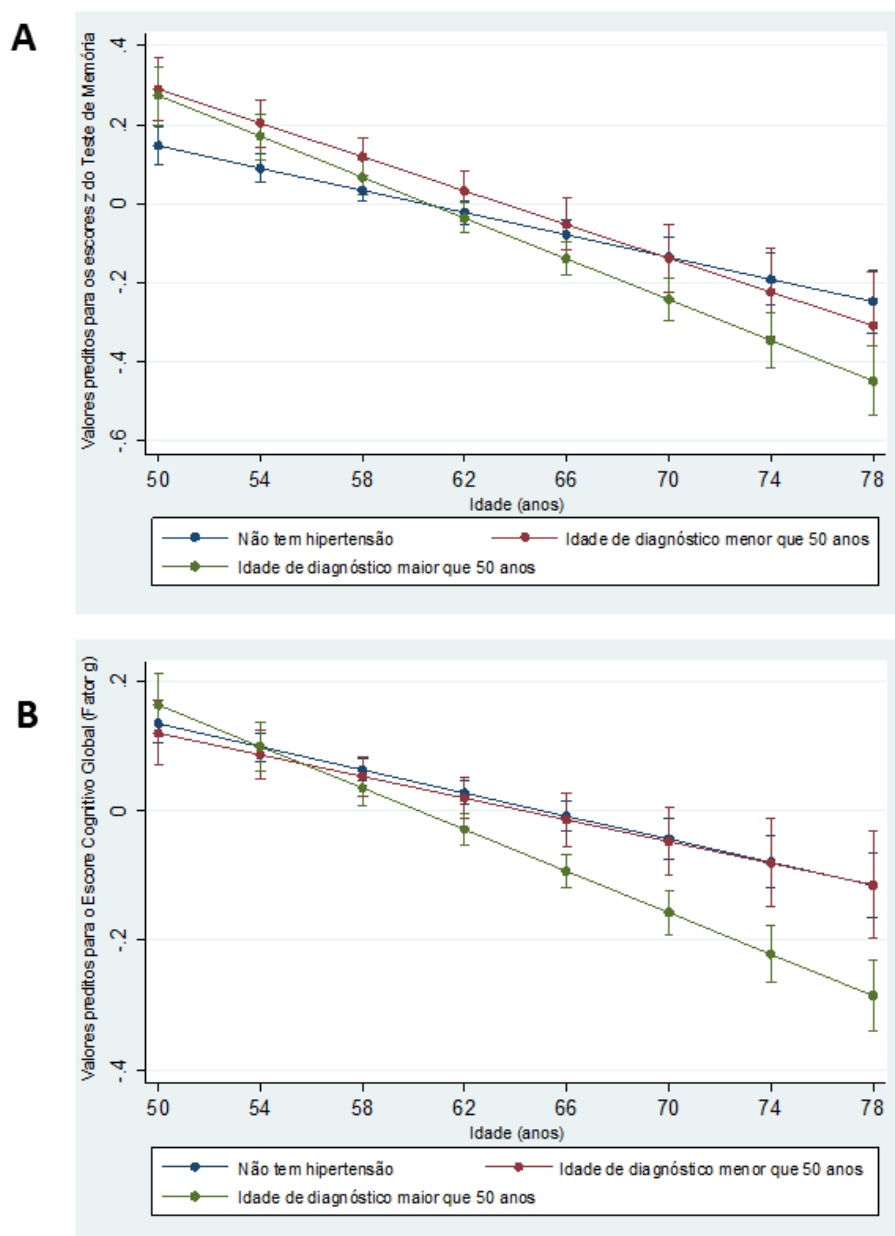


Figura 3: Trajetórias longitudinais* no escores z preditos† (IC95%) do Teste de Memória (A) padronizados pelo escore z e o Escore Cognitivo Global – Fator g (B) segundo a idade de diagnóstico da hipertensão, após ajustes. ELSA-Brasil (2008-2010 e 2012-2014). *Como a idade foi modelada como um efeito aleatório nas análises dos dados, esta figura exibe alterações no desempenho cognitivo ao longo do tempo (ou seja, à medida que os indivíduos envelhecem) †Valores preditos são valores da variável dependente com base nos coeficientes de regressão estimados (razões médias observadas na regressão) e uma previsão sobre os valores das variáveis independentes.

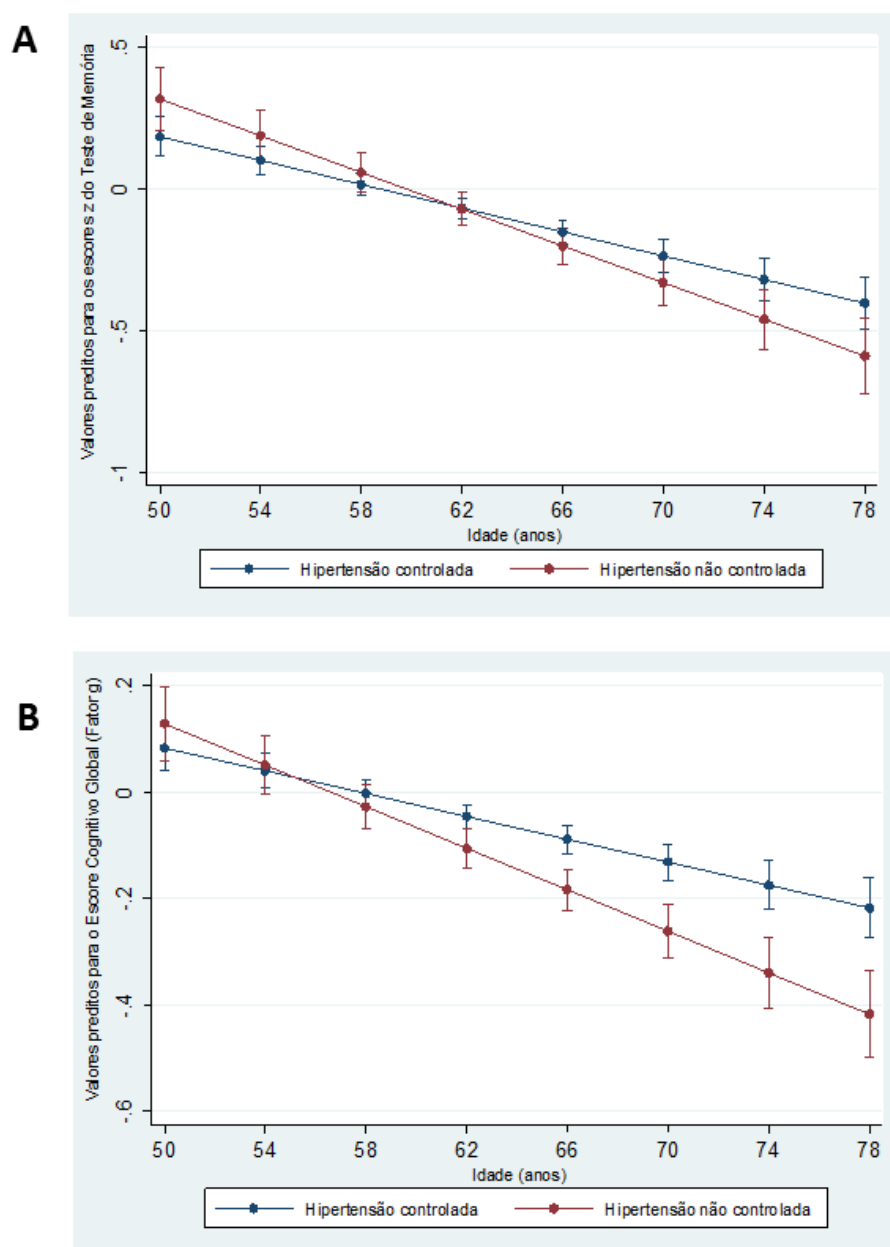


Figura 4: Trajetórias longitudinais* no escores z preditos† (IC95%) do Teste de Memória (A) padronizados pelo escore z e o Escore Cognitivo Global (Fator g) (B) segundo status de controle da hipertensão, após ajustes. ELSA-Brasil (2008-2010 e 2012-2014). *Como a idade foi modelada como um efeito aleatório nas análises dos dados, esta figura exhibe alterações no desempenho cognitivo ao longo do tempo (ou seja, à medida que os indivíduos envelhecem) †Valores preditos são valores da variável dependente com base nos coeficientes de regressão estimados (razões médias observadas na regressão) e uma previsão sobre os valores das variáveis independentes.

DISCUSSÃO

Nesta grande coorte de adultos de meia-idade e mais velhos, a HAS e a Pré-HAS na linha de base foram associadas a uma redução no desempenho cognitivo padronizado, avaliado por um escore composto global (fator g) na segunda visita da coorte ELSA-Brasil. A HAS foi associada a redução nos escores dos Testes de Memória e Fluência Verbal, enquanto a Pré-HAS permaneceu longitudinalmente associada apenas a redução no desempenho do Teste de Fluência Verbal. A exposição à HAS na idade mais velha permaneceu associada a redução no escore cognitivo global e no Teste de Memória, mas não encontramos evidência de que a exposição à HAS na meia idade ou que maior duração da exposição à HAS esteja associada ao declínio cognitivo relacionado à idade em um curto período de seguimento. Ao contrário de outros relatos, nenhuma associação se tornou aparente ao considerar o status de tratamento da HAS, mas os efeitos foram estatisticamente significantes para aqueles com HAS não controlada quando comparada aos controlados. Nenhuma das variáveis de HAS analisadas foi associada a alterações nos escores padronizados do Testes de trilhas B.

A HAS tem sido associada a praticamente todos os domínios da função cognitiva, mas há indicações de que a HAS não afete igualmente as diferentes habilidades cognitivas ao longo do tempo^{9,10,26}. Os resultados do presente estudo sobre a associação longitudinal entre a HAS e o desempenho nos Testes de Memória, Fluência Verbal e escore global concordam com vários estudos longitudinais que encontraram uma associação entre HAS e declínio cognitivo mais acelerado nessas habilidades^{11,23,49,50}.

Ao contrário de muitos estudos que encontraram uma associação entre HAS e declínio na função executiva^{10,11,23,51,52}, nossos resultados não demonstraram uma associação longitudinal entre HAS e desempenho no teste de Trilhas B, um teste que avalia a função

executiva, um dos domínios mais vulneráveis aos efeitos da HAS ^{9,26}. Entretanto, em comparação ao nosso estudo, a maioria dos que encontraram essa associação avaliavam participantes mais velhos ⁵¹ ou tiveram um tempo de acompanhamento muito mais longo ^{10,11,23}. Dessa forma, não se pode descartar que a associação da HAS com alterações na função executiva possa ocorrer à medida que o tempo de acompanhamento da nossa coorte aumente.

A associação inversa da pré-HAS com a fluência verbal observada na presente análise é consistente com estudos anteriores que avaliaram a função executiva utilizando este ou outros testes ^{11,28,53,54}, mas discorda destes estudos em relação a memória ^{28,53,54} e função cognitiva global ¹¹. Corroborando com os resultados do presente estudo, um estudo anterior que avaliou se a pré-HAS estava associada a pior desempenho no teste de Trilhas B, após 10 anos de segmento, também não encontrou uma associação estatisticamente significativa ²⁸. Até onde sabemos, este é um dos poucos estudos de coorte prospectivos que examinaram e mostraram que a PA em níveis pré-hipertensivos está associada a uma redução no desempenho cognitivo em uma grande amostra de adultos de meia idade e mais velhos de ambos os sexos. Estudos que investigaram anteriormente essa associação utilizaram um delineamento transversal com amostras muito pequenas ^{53,54}, foram restritos a mulheres ²⁸ ou avaliaram apenas a demência ¹². Assim, o presente estudo contribui para a literatura atual sobre o risco da pré-HAS na função cognitiva e reforça a importância dessa associação, devido ao maior potencial não apenas de prevenção, mas também de reversibilidade da pré-HAS.

Ao avaliar se os efeitos da HAS eram dependentes da idade de início da HAS, encontramos que a exposição à HAS em idades mais velhas, mas não na meia idade, foi um preditor de declínio cognitivo mais acelerado da memória e da função cognitiva global, após cerca de quatro anos de seguimento. Esse resultado corrobora os resultados de três outros estudos longitudinais ^{19,50,52}. Entre eles, podemos citar os resultados de um estudo com dados do Rotterdam e Leiden 85-plus Study, que apontaram que a PA mais elevada na linha de base entre participantes mais jovens (idades de 55 a 64 anos) não foi associada a um pior função cognitiva, enquanto uma associação inversa entre a PA mais elevada e pior função cognitiva em participantes mais velhos (65 a 74 anos) na linha de base foi observada após 11 de segmento ¹⁹.

As associações entre a HAS ou a PA elevada em idades mais velhas e declínio cognitivo ou pior função cognitiva em fases mais avançadas da vida, no geral, não são consistentes na literatura. Estudos já relataram associações positivas¹⁵⁻¹⁷, nulas¹ e até mesmo protetoras¹⁹⁻²¹. Evidências sugerem que a curta duração da exposição a HAS em coortes mais jovens, e o atrito causado por viés sobrevida e censura em coortes mais velhas podem explicar parte das inconsistências observadas entre os estudos que analisaram a idade de início da HAS e o desempenho cognitivo. Além disso, um potencial benefício cognitivo de níveis pressóricos mais elevados em idosos devido a melhor perfusão cerebral, muitas vezes presente em decorrência de mecanismos cerebrais autorregulatórios descompensados, podem dificultar a análise do efeito do diagnóstico da HAS em diferentes etapas da vida sobre o desempenho cognitivo^{17,18}.

Por outro lado, nossos resultados diferem da nossa hipótese inicial e da literatura atual, que indicam que os efeitos negativos do aumento da PA ou da HAS na função cognitiva ou demência são mais críticos quando a HAS inicia em idades mais jovens⁹⁻¹⁴. Uma possível explicação para nossos achados é que nossa população de estudo é relativamente jovem, tem alto nível de escolaridade e foi acompanhada por um tempo relativamente curto. É possível, que a alta escolaridade, através de mecanismos envolvendo o aumento da reserva cognitiva, tenha contribuído para um melhor desempenho cognitivo inicial ou afetado o declínio cognitivo ao longo do tempo⁵⁵, dificultando nossa capacidade de detectar os efeitos de uma exposição à HAS no declínio cognitivo relacionado à idade.

As razões para um efeito mais crítico da exposição a HAS em idades mais jovens não são claras e não foram suficientemente exploradas e discutidas nos estudos. No entanto, é plausível pensar que um diagnóstico mais precoce da HAS pode implicar em maior duração da exposição e conseqüentemente em um maior efeito sobre a cognição^{17,23}. Entretanto, é difícil separar um possível efeito crítico, decorrente de uma exposição precoce à HAS, dos efeitos atribuídos a maior duração da exposição, já que esses dois componentes se sobrepõem. Por esse motivo, analisamos esses dois componentes separadamente, mas nossos resultados não sustentam nossa hipótese inicial de um efeito adverso do aumento da duração da HAS sobre a variação do desempenho cognitivo no período de seguimento avaliado. As estratégias analíticas utilizadas para identificar e separar esses efeitos difere entre os estudos, assim como a determinação do status da HAS e seus vários índices também variam muito, dificultando a comparação entre os estudos

A avaliação da associação da duração do status hipertensivo e a função cognitiva é rara. Identificamos apenas um estudo, The Normative Aging Study, que avaliou separadamente a idade de início e a duração da HAS. Os resultados apontaram, diferentemente do nosso, que a exposição mais prolongada a HAS (em anos) foi um determinante importante de menor função cognitiva¹⁷. Os autores sugeriram que estudos com curta duração desde o início da HAS na avaliação cognitiva podem não detectar uma associação adversa, porque a maioria das pessoas classificadas como hipertensas não teve duração suficiente de PA elevada para produzir declínio cognitivo mensurável¹⁷. Nossos achados referentes à duração em anos da exposição a HAS, podem em parte, refletir a idade jovem e o período de segmento relativamente curto da nossa coorte, o que pode ter limitado nossa capacidade de identificar um efeito existente da cronicidade da HAS na função cognitiva. Por outro lado, a sugestão dos autores do The Normative Aging Study¹⁷ contradiz nossos resultados referente a idade de início da HAS, uma vez que encontramos que apenas a exposição a HAS em idades mais velhas (o que indica menor duração da exposição) foi associada ao declínio mais acelerado da função cognitiva entre ondas.

Os efeitos da HAS sobre as inclinações das trajetórias cognitivas globais e Testes de Memória, não foram significativamente diferentes ao analisar o status de tratamento da HAS na linha de base (tratados vs. não tratados). Os efeitos do tratamento *per se* da HAS na cognição já foram investigados anteriormente, mas os resultados encontrados variaram^{11,23,56,57}. Nossos resultados corroboram com um estudo recente que demonstrou após oito anos de acompanhamento, que os efeitos da PAS e PAD nas trajetórias de inclinação da função cognitiva global não foram significativamente diferentes ao considerar o status do tratamento da hipertensão⁵⁷. Nossos resultados considerando o status de controle da HAS indicam que os indivíduos hipertensos não controlados na linha de base tiveram declínios significativamente mais rápidos na memória e na função cognitiva global quando comparados aos hipertensos controlados. Poucos estudos avaliaram o status de controle da HAS e um número ainda menor avaliou o status de tratamento e de controle da HAS²³. Resultados do The Maastricht Aging Study (MAAS) demonstraram que tanto a HAS não tratada como a HAS não controlada associaram-se ao declínio cognitivo mais rápido em diferentes habilidades cognitivas, após 12 anos de seguimento²³. No entanto, diferentemente do nosso estudo, eles compararam os hipertensos não tratados e não controlados aos indivíduos sem hipertensão. Não sabemos as causas do controle

inadequado da HAS na coorte ELSA-Brasil: se é devida a uma baixa adesão ao tratamento, a uma forma mais grave da HAS, ou a um estágio mais avançado da doença. Tais análises seriam importantes, mas estão além do escopo e possibilidade deste trabalho.

Vários mecanismos fisiopatológicos têm ligado a HAS a alterações anatômicas e funcionais do cérebro^{58,59}. A HAS, ao produzir o stress pulsátil, pode levar a remodelação dos vasos sanguíneos cerebrais, favorecer a lipo-hialinose, a aterosclerose nas grandes artérias intracranianas e a arteriosclerose nas arteríolas menores resultando em redução do fluxo sanguíneo cerebral⁹. A hipóxia cerebral pode acarretar em estresse oxidativo que por sua vez, pode afetar o tônus vascular, a função endotelial e induzir a inflamação crônica^{59,60}. A HAS também pode alterar a transmissão neuroquímica, funções celulares básicas dos neurônios e a autorregulação cerebral⁴, e em conjunto, o comprometimento dessas funções pode modificar a permeabilidade da barreira hematoencefálica, permitindo a entrada de substâncias tóxicas para o cérebro⁹. Essas alterações na estrutura e função cerebral podem levar à danos cerebrais microvasculares como isquemia crônica, infartos lacunares silenciosos⁶¹, hiperintensidade da substância branca¹⁰ e atrofia cerebral⁶². Essas alterações, por sua vez, estão associadas ao aumento do risco de demências e outras disfunções neurológicas^{4,63}.

Comorbidades vasculares frequentemente co-ocorrem com a HAS e podem afetar diretamente a estrutura e a função do cérebro por meio de mecanismos neurobiológicos semelhantes^{9,58}. As comorbidades vasculares podem levar a uma carga vascular adicional alta e, por sua vez, contribuir com os efeitos deletérios da exposição a HAS no cérebro⁶⁴. Assim, apesar de termos cuidadosamente controlado esses fatores na análise, não podemos descartar um possível efeito residual, comum a qualquer estudo observacional.

Os pontos fortes deste estudo incluem uma grande amostra de indivíduos de meia idade e idosos de um país de renda média, alta taxa de conformidade e avaliação de diferentes habilidades cognitivas. Entretanto, nossos resultados apresentam algumas limitações. A idade de diagnóstico da HAS dos participantes que relataram diagnóstico anterior a linha de base foi obtida a partir de uma pergunta auto referida que está sujeita a erros, especialmente entre os indivíduos com diagnóstico mais precoce na vida. Além disso, não sabemos com precisão a idade de início da hipertensão dos indivíduos que foram classificados como hipertensos com base em seus níveis pressóricos na linha de base.

Portanto, não podemos descartar erros de classificação quanto a idade de início da HAS e a duração da HAS, o que limitaria nossa capacidade de estabelecer potenciais associações entre tais variáveis e o declínio cognitivo em nosso estudo. Ademais, nossas medidas cognitivas referem a apenas duas visitas em um intervalo de tempo relativamente curto. Embora os participantes apresentassem um desempenho relativamente alto em todos os testes na linha de base, o ELSA-Brasil não aplicou uma triagem para descartar demência antes da entrada do estudo e a informação sobre acidente vascular cerebral prévio foi autorreferida. Portanto, não podemos garantir que nossa amostra analítica não incluiu indivíduos com acidente vascular cerebral ou comprometimento cognitivo leve. Por fim, nossa bateria cognitiva apresenta limitações e não permite uma avaliação completa de domínios cognitivos importantes e, portanto, não podem ser extrapolados para domínios e habilidades não avaliadas. Os resultados presentes devem ser confirmados e elucidados em estudos futuros com uma bateria neuropsicológica completa e mais detalhada.

Participantes que faleceram ou que recusaram comparecer à onda 2 eram mais velhos, com menor escolaridade, apresentavam DCV e diabetes em maior frequência do que os indivíduos que participaram do estudo. Essas perdas podem ter contribuído para subestimar as associações observadas no presente estudo, pois esses fatores estão associados à HAS e ao declínio da função cognitiva.

CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo, com base em uma amostra grande de um país de renda média, corroboram achados anteriores que demonstraram que a hipertensão arterial e a pré-hipertensão estão associadas a uma pior trajetória longitudinal na função cognitiva global e em diferentes habilidades cognitivas, avaliada por três testes em um curto intervalo de tempo. Os achados desse estudo sugerem um possível efeito dependente da idade de início da HAS nas associações entre hipertensão e função cognitiva, uma vez que encontramos que apenas a exposição a HAS em idades mais velhas foi associada a um declínio mais rápido no desempenho cognitivo global e memória. Não encontramos evidências de que uma maior duração da exposição a HAS estivesse associada ao declínio cognitivo mais acelerado. A inconsistência desses resultados com a literatura atual reforça a necessidade de um exame mais aprofundado da associação da HAS na meia idade com o declínio

cognitivo que poderá ser abordada no futuro por um acompanhamento mais longo da coorte do ELSA-Brasil.

REFERÊNCIAS

1. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al. Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(7):e1002853.
2. Wolfsgruber S, Kleineidam L, Wagner M, et al. Differential Risk of Incident Alzheimer's Disease Dementia in Stable Versus Unstable Patterns of Subjective Cognitive Decline. *J Alzheimers Dis.* 2016;54(3):1135-1146.
3. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2011;42(9):2672-2713.
4. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94.
5. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2017;19(3):24.
6. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation.* 2016;134(6):441-450.
7. van Eersel ME, Joosten H, Gansevoort R, Slaets J, Izaks G. Treatable Vascular Risk and Cognitive Performance in Persons Aged 35 Years or Older: Longitudinal Study of Six Years. *The journal of prevention of Alzheimer's disease.* 2019;6(1):42-49.
8. Xue H, Hou P, Li Y, Mao X, Wu L, Liu Y. Factors for predicting reversion from mild cognitive impairment to normal cognition: A meta-analysis. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2019;34(10):1361-1368.
9. Waldstein SR. The relation of hypertension to cognitive function. *Current directions in psychological science.* 2003;12(1):9-12.
10. DeBette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology.* 2011;77(5):461-468.
11. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol.* 2014;71(10):1218-1227.

12. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1246-1254.
13. Power MC, Tingle JV, Reid RI, et al. Midlife and Late-Life Vascular Risk Factors and White Matter Microstructural Integrity: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(5).
14. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension.* 2011;58(1):22-28.
15. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology.* 2002;21(3):123-130.
16. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Geriatrics Society.* 2008;56(3):501-509.
17. Power MC, Tchetgen EJ, Sparrow D, Schwartz J, Weisskopf MG. Blood pressure and cognition: factors that may account for their inconsistent association. *Epidemiology.* 2013;24(6):886-893.
18. 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.
19. Euser SM, van Bommel T, Schram MT, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(7):1232-1237.
20. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *American journal of hypertension.* 2011;24(3):299-303.
21. Duarte PO, Duarte MGF, Pelicheck A, et al. Cardiovascular risk factors and inflammatory activity among centenarians with and without dementia. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(3):411-417.
22. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3119-3125.
23. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension.* 2014;63(2):245-251.
24. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA.* 2019;322(6):535-545.

25. Messerli FH, Streit S, Grodzicki T. The oldest old: does hypertension become essential again? 2018.
26. Waldstein SR, Manuck SB, Ryan CM, Muldoon MF. Neuropsychological correlates of hypertension: review and methodologic considerations. *Psychol Bull.* 1991;110(3):451-468.
27. Materson BJ, Garcia-Estrada M, Degraff SB, Preston RA. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage. *J Am Soc Hypertens.* 2017;11(11):704-708.
28. Chen KH, Henderson VW, Stolwyk RJ, Dennerstein L, Szoeki C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age Ageing.* 2015;44(3):439-445.
29. Oliveira D, Jun Otuyama L, Mabunda D, et al. Reducing the Number of People with Dementia Through Primary Prevention in Mozambique, Brazil, and Portugal: An Analysis of Population-Based Data. *J Alzheimers Dis.* 2019;70(s1):S283-S291.
30. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MIDF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Revista Brasileira de Epidemiologia.* 2018;21.
31. Lamelas P, Diaz R, Orlandini A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in rural and urban communities in Latin American countries. *J Hypertens.* 2019;37(9):1813-1821.
32. Prince MJ, Wimo A, Guerchet M, Ali GC, Wu Y-T, Prina M. World Alzheimer Report 2015: The Global Impact of Dementia: an Analysis of Prevalence, Incidence, Cost and Trends. 2015;2017.
33. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-324.
34. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, et al. Cohort Profile: Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *International Journal of Epidemiology.* 2015;44(1):68-75.
35. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140(3).
36. Chor D, Alves MGdM, Giatti L, et al. Questionnaire development in ELSA-Brasil: challenges of a multidimensional instrument. *Revista de saude publica.* 2013;47:27-36.

37. Passos VM, Caramelli P, Benseñor I, Giatti L, Barreto SM. Methods of cognitive function investigation in the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J.* 2014;132(3):170-177.
38. Morris JC, Mohs RC, Rogers H, Fillenbaum G, Heyman A. Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (CERAD) clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Psychopharmacol Bull.* 1988;24(4):641-652.
39. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arg Neuropsiquiatr.* 2001;59(3-A):532-536.
40. Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* Oxford University Press, USA; 2004.
41. Menezes ST, Giatti L, Colosimo EA, et al. Aortic Stiffness and Age With Cognitive Performance Decline in the ELSA-Brasil Cohort. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(24):e013248.
42. Deary IJ. Intelligence. *Annu Rev Psychol.* 2012;63:453-482.
43. Batista JA, Giatti L, Barreto SM, Galery ARP, Passos VMA. Reliability of cognitive tests of ELSA-Brasil, the Brazilian longitudinal study of adult health. *Dement Neuropsychol.* 2013;7(4):367-373.
44. Mill JG, Pinto K, Griep RH, et al. [Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil]. *Rev Saude Publica.* 2013;47 Suppl 2:54-62.
45. Committee IR. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)—short and long forms. In:2005.
46. Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Pinto JA, Colosimo EA. [Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set]. *Cad Saude Publica.* 2008;24(3):513-524.
47. Cnaan A, Laird NM, Slator P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Statistics in medicine.* 1997;16(20):2349-2380.
48. Molenberghs G, Verbeke G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Statistical Modelling.* 2001;1(4):235-269.
49. Knopman DS, Mosley TH, Catellier DJ, Coker LH, Study ARiCSBM. Fourteen-year longitudinal study of vascular risk factors, APOE genotype, and cognition: the ARIC MRI Study. *Alzheimers Dement.* 2009;5(3):207-214.
50. 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.

51. 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.
52. Knopman D, Boland L, Mosley T, et al. Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. *Neurology*. 2001;56(1):42-48.
53. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, et al. Prehypertensive Blood Pressures and Regional Cerebral Blood Flow Independently Relate to Cognitive Performance in Midlife. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(3).
54. Shanmughavadivu R. ASSESSMENT OF COGNITION IN PREHYPERTENSIVE INDIVIDUALS. *Indian Journal of Applied Research*. 2019;9(11).
55. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia*. 2009;47(10):2015-2028.
56. Elias MF, Wolf PA, D'Agostino RB, Cobb J, White LR. Untreated blood pressure level is inversely related to cognitive functioning: the Framingham Study. *Am J Epidemiol*. 1993;138(6):353-364.
57. Levine DA, Galecki AT, Langa KM, et al. Blood Pressure and Cognitive Decline Over 8 Years in Middle-Aged and Older Black and White Americans. *Hypertension*. 2019;73(2):310-318.
58. Waldstein SR, Katzel LI. Hypertension and cognitive function. In: *Neuropsychology of cardiovascular disease*. Psychology Press; 2001:31-52.
59. Wahidi N, Lerner AJ. Blood Pressure Control and Protection of the Aging Brain. *Neurotherapeutics*. 2019;16(3):569-579.
60. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol*. 2012;28(3):288-295.
61. Vermeer SE, Longstreth WT, Koudstaal PJ. Silent brain infarcts: a systematic review. *Lancet Neurol*. 2007;6(7):611-619.
62. Longstreth WT. Brain vascular disease overt and covert. *Stroke*. 2005;36(10):2062-2063.
63. Pantoni L. Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol*. 2010;9(7):689-701.
64. Waldstein SR, Elias MF. Cardiovascular risk factors and cognitive functioning: An epidemiological perspective. In: *Neuropsychology of cardiovascular disease*. Psychology Press; 2001:99-120.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nesta tese identificamos que a rigidez aórtica foi associada de forma independente da pressão arterial sistólica e da idade ao declínio cognitivo mais acelerado em duas habilidades cognitivas, memória e fluência. Além disso, demonstramos que os efeitos da rigidez aórtica na memória eram restritos aos participantes com altos valores de VOP-cf. Apesar da rigidez arterial ser o resultado natural e progressivo do envelhecimento, esses resultados agregam evidências sobre a relação da VOP-cf no comprometimento cognitivo que podem colaborar para a identificação precoce de indivíduos em maior risco de declínio. Salienta a importância de orientar estratégias terapêuticas voltadas para melhorar o perfil arterial e a prevenção e controle de fatores de risco associados a um envelhecimento aórtico precoce e acelerado. Confirmamos que a idade está associada a um declínio mais rápido em todos os testes cognitivos avaliados, mas que apenas os participantes mais velhos apresentaram uma trajetória de declínio mais acelerado na memória e Teste de trilhas B. Os resultados observados neste estudo reforçam a importância de estudar a função cognitiva a partir da meia-idade com vista a identificar fatores precoces que interagem com a idade levando ao comprometimento cognitivo leve e potencialmente à demência.

Também identificamos a hipertensão (HAS) e a pré-HAS como preditores independentes de declínio no desempenho cognitivo global e em habilidades cognitivas específicas, como a memória e a fluência verbal. Além disso, encontramos que hipertensos não controlados apresentaram declínios significativamente mais rápidos na memória e na função cognitiva global quando comparados aos hipertensos controlados. Um dos aspectos mais promissores dessas evidências, é a perspectiva de prevenção, tratamento precoce e controle da HAS como estratégia de reduzir ou retardar o comprometimento cognitivo e a demência. Indícios de que esta associação também esteja presente em níveis pré-hipertensivos abre uma janela de oportunidade ainda maior pelo maior potencial não apenas de prevenção, mas também de reversibilidade da pré-hipertensão. Os achados desse estudo sugerem um possível efeito dependente da idade de início da HAS nas associações entre hipertensão e função cognitiva, uma vez que encontramos que apenas a exposição a HAS em idades mais velhas foi associada a um declínio mais rápido no desempenho cognitivo global e memória. Não encontramos evidências de que uma maior duração da exposição a HAS estivesse associada ao declínio cognitivo mais acelerado. A inconsistência desses resultados com a literatura atual reforça a necessidade de um exame

mais aprofundado da associação da HAS na meia idade com o declínio cognitivo que poderá ser abordada no futuro por um acompanhamento mais longo da coorte do ELSA-Brasil.

7 REFERÊNCIAS

1. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol.* 2012;175(4):315-324.
2. Lezak MD. *Neuropsychological assessment.* Oxford University Press, USA; 2004.
3. Thurstone LL. Primary mental abilities. In: *The Measurement of Intelligence.* Springer; 1973:131-136.
4. Horn JL, Cattell RB. Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychol (Amst).* 1967;26(2):107-129.
5. McGrew K, Flanagan D, Genshaft J, Harrison P. Contemporary intellectual assessment: Theories, tests, and issues. In: Guilford Press; 1997.
6. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci.* 2004;5(2):87-96.
7. Deary IJ, Corley J, Gow AJ, et al. Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull.* 2009;92:135-152.
8. Elias MF, Beiser A, Wolf PA, Au R, White RF, D'Agostino RB. The preclinical phase of alzheimer disease: A 22-year prospective study of the Framingham Cohort. *Arch Neurol.* 2000;57(6):808-813.
9. Tuokko H, Frerichs R, Graham J, et al. Five-year follow-up of cognitive impairment with no dementia. *Arch Neurol.* 2003;60(4):577-582.
10. Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension.* 2009;53(4):668-673.
11. Murray CJ, Lopez AD, Organization WH. The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020: summary. 1996.
12. Hoogendam YY, Hofman A, van der Geest JN, van der Lugt A, Ikram MA. Patterns of cognitive function in aging: the Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(2):133-140.
13. Li X, Lyu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci.* 2017;380:1-10.
14. Plassman BL, Williams JW, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic review: factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life. *Ann Intern Med.* 2010;153(3):182-193.

15. Greiner PA, Snowdon DA, Schmitt FA. The loss of independence in activities of daily living: the role of low normal cognitive function in elderly nuns. *Am J Public Health*. 1996;86(1):62-66.
16. Gorelick PB, Scuteri A, Black SE, et al. Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the american heart association/american stroke association. *Stroke*. 2011;42(9):2672-2713.
17. Zaninotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72(8):685-694.
18. Buscemi J, Steglitz J, Spring B. Factors and predictors of cognitive impairment in the elderly: A synopsis and comment on "Systematic Review: Factors associated with risk for and possible prevention of cognitive decline in later life". *Transl Behav Med*. 2012;2(2):126-127.
19. Riddle DR. *Brain aging: models, methods, and mechanisms*. CRC Press; 2007.
20. Finkel D, Reynolds CA, McArdle JJ, Gatz M, Pedersen NL. Latent growth curve analyses of accelerating decline in cognitive abilities in late adulthood. *Dev Psychol*. 2003;39(3):535-550.
21. Horn JL, Noll J. Human cognitive capabilities: Gf-Gc theory. 1997.
22. McArdle JJ, Ferrer-Caja E, Hamagami F, Woodcock RW. Comparative longitudinal structural analyses of the growth and decline of multiple intellectual abilities over the life span. *Developmental psychology*. 2002;38(1):115.
23. Cerella J. Aging and information-processing rate. *Handbook of the psychology of aging*. 1990;3:201-221.
24. Sliwinski M, Hofer S. How strong is the evidence for mediational hypotheses of age-related memory loss? Commentary. *Gerontology*. 1999;45(6):351-354.
25. Finkel D, Reynolds CA, McArdle JJ, Pedersen NL. Cohort differences in trajectories of cognitive aging. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*. 2007;62(5):P286-294.
26. Gerstorf D, Ram N, Hoppmann C, Willis SL, Schaie KW. Cohort differences in cognitive aging and terminal decline in the Seattle Longitudinal Study. *Dev Psychol*. 2011;47(4):1026-1041.
27. McCarrey AC, An Y, Kitner-Triolo MH, Ferrucci L, Resnick SM. Sex differences in cognitive trajectories in clinically normal older adults. *Psychol Aging*. 2016;31(2):166-175.

28. Finkel D, Reynolds CA, Berg S, Pedersen NL. Surprising lack of sex differences in normal cognitive aging in twins. *Int J Aging Hum Dev.* 2006;62(4):335-357.
29. Ritchie SJ, Tucker-Drob EM, Cox SR, et al. Predictors of ageing-related decline across multiple cognitive functions. *Intelligence.* 2016;59:115-126.
30. Ferreira L, Ferreira Santos-Galduróz R, Ferri CP, Fernandes Galduróz JC. Rate of cognitive decline in relation to sex after 60 years-of-age: a systematic review. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(1):23-31.
31. de Azeredo Passos VM, Giatti L, Bensenor I, et al. Education plays a greater role than age in cognitive test performance among participants of the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). *BMC Neurol.* 2015;15:191.
32. Lenehan ME, Summers MJ, Saunders NL, Summers JJ, Vickers JC. Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of recent research. *Psychogeriatrics.* 2015;15(2):154-162.
33. Stern Y. Cognitive reserve. *Neuropsychologia.* 2009;47(10):2015-2028.
34. Tucker-Drob EM, Johnson KE, Jones RN. The cognitive reserve hypothesis: a longitudinal examination of age-associated declines in reasoning and processing speed. *Dev Psychol.* 2009;45(2):431-446.
35. Anstey KJ, von Sanden C, Salim A, O'Kearney R. Smoking as a risk factor for dementia and cognitive decline: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Epidemiol.* 2007;166(4):367-378.
36. Sabia S, Elbaz A, Dugravot A, et al. Impact of smoking on cognitive decline in early old age: the Whitehall II cohort study. *Arch Gen Psychiatry.* 2012;69(6):627-635.
37. Chodosh J, Miller-Martinez D, Aneshensel CS, Wight RG, Karlamangla AS. Depressive symptoms, chronic diseases, and physical disabilities as predictors of cognitive functioning trajectories in older Americans. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(12):2350-2357.
38. Gallagher D, Kiss A, Lanctot K, Herrmann N. Depressive symptoms and cognitive decline: A longitudinal analysis of potentially modifiable risk factors in community dwelling older adults. *J Affect Disord.* 2016;190:235-240.
39. Yang M, Williamson J. Blood Pressure and Statin Effects on Cognition: a Review. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(9):70.
40. Anstey KJ, Mack HA, Cherbuin N. Alcohol consumption as a risk factor for dementia and cognitive decline: meta-analysis of prospective studies. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2009;17(7):542-555.
41. Hassing LB. Light alcohol consumption does not protect cognitive function: a longitudinal prospective study. *Frontiers in aging neuroscience.* 2018;10:81.

42. Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem*. 2017.
43. Toledo JB, Arnold SE, Raible K, et al. Contribution of cerebrovascular disease in autopsy confirmed neurodegenerative disease cases in the National Alzheimer's Coordinating Centre. *Brain*. 2013;136(Pt 9):2697-2706.
44. Hirasada K, Niimura H, Kubozono T, et al. Values of cardio-ankle vascular index (CAVI) between Amami islands and Kagoshima mainland among health checkup examinees. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*. 2012;19(1):69-80.
45. Wen W, Peng B, Tang X, et al. Prevalence of High Arterial Stiffness and Gender-specific Differences in the Relationships with Classical Cardiovascular Risk Factors. *J Atheroscler Thromb*. 2015;22(7):706-717.
46. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50(1):1-13.
47. Mitchell GF. Arterial stiffness: insights from Framingham and Iceland. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2015;24(1):1-7.
48. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(13):1318-1327.
49. Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et al. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27(21):2588-2605.
50. Sedaghat S, Mattace-Raso FU, Hoorn EJ, et al. Arterial Stiffness and Decline in Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(12):2190-2197.
51. Laurent S, Katsahian S, Fassot C, et al. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34(5):1203-1206.
52. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, et al. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility--Reykjavik study. *Brain*. 2011;134(Pt 11):3398-3407.
53. Lee RM. Morphology of cerebral arteries. *Pharmacology & therapeutics*. 1995;66(1):149-173.
54. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, et al. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43(6):1239-1245.
55. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;105(5):1652-1660.

56. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: aging arteries: a "set up" for vascular disease. *Circulation*. 2003;107(1):139-146.
57. Izzo JL. Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. 2004;19(4):341-352.
58. Hodis S, Zamir M. Mechanical events within the arterial wall: The dynamic context for elastin fatigue. *J Biomech*. 2009;42(8):1010-1016.
59. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso—o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Rev Bras Hipertens*. 2006;13(1):59-62.
60. Leung MC, Meredith IT, Cameron JD. Aortic stiffness affects the coronary blood flow response to percutaneous coronary intervention. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006;290(2):H624-630.
61. Mitchell GF, Parise H, Vita JA, et al. Local shear stress and brachial artery flow-mediated dilation: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;44(2):134-139.
62. Pase MP, Beiser A, Himali JJ, et al. Aortic Stiffness and the Risk of Incident Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Stroke*. 2016a;47(9):2256-2261.
63. Pase MP, Himali JJ, Mitchell GF, et al. Association of Aortic Stiffness With Cognition and Brain Aging in Young and Middle-Aged Adults: The Framingham Third Generation Cohort Study. *Hypertension*. 2016b;67(3):513-519.
64. Lim SL, Gao Q, Nyunt MS, et al. Vascular Health Indices and Cognitive Domain Function: Singapore Longitudinal Ageing Studies. *J Alzheimers Dis*. 2016;50(1):27-40.
65. Zhong W, Cruickshanks KJ, Schubert CR, et al. Pulse wave velocity and cognitive function in older adults. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2014;28(1):44-49.
66. Meyer ML, Palta P, Tanaka H, et al. Association of Central Arterial Stiffness and Pressure Pulsatility with Mild Cognitive Impairment and Dementia: The Atherosclerosis Risk in Communities Study-Neurocognitive Study (ARIC-NCS). *J Alzheimers Dis*. 2017;57(1):195-204.
67. Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51(1):99-104.
68. Hajjar I, Goldstein FC, Martin GS, Quyyumi AA. Roles of Arterial Stiffness and Blood Pressure in Hypertension-Associated Cognitive Decline in Healthy Adults. *Hypertension*. 2016;67(1):171-175.

69. Poels MM, van Oijen M, Mattace-Raso FU, et al. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke*. 2007;38(3):888-892.
70. Zeki Al Hazzouri A, Newman AB, Simonsick E, et al. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Stroke*. 2013;44(2):388-393.
71. Tsao CW, Himali JJ, Beiser AS, et al. Association of arterial stiffness with progression of subclinical brain and cognitive disease. *Neurology*. 2016;86(7):619-626.
72. Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, et al. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66(12):1336-1342.
73. Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;15:16-27.
74. Pase MP, Herbert A, Grima NA, Pippingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2012;42(7):808-815.
75. Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, et al. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105(10):1202-1207.
76. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011;29(8):1469-1477.
77. Sadekova N, Iulita MF, Vallerand D, et al. Arterial stiffness induced by carotid calcification leads to cerebral gliosis mediated by oxidative stress. *J Hypertens*. 2017.
78. Singer J, Trollor JN, Crawford J, et al. The association between pulse wave velocity and cognitive function: the Sydney Memory and Ageing Study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61855.
79. Scuteri A, Tesauro M, Guglini L, Lauro D, Fini M, Di Daniele N. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *Int J Cardiol*. 2013;169(5):371-377.
80. Benetos A, Watfa G, Hanon O, et al. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13(3):239-243.
81. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, et al. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2007;115(20):2628-2636.

82. Mitchell GF, Wang N, Palmisano JN, et al. Hemodynamic correlates of blood pressure across the adult age spectrum: noninvasive evaluation in the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010;122(14):1379-1386.
83. Gustavsson AM, Stomrud E, Abul-Kasim K, et al. Cerebral Microbleeds and White Matter Hyperintensities in Cognitively Healthy Elderly: A Cross-Sectional Cohort Study Evaluating the Effect of Arterial Stiffness. *Cerebrovasc Dis Extra*. 2015;5(2):41-51.
84. Riba-Llena I, Nafria C, Filomena J, et al. High daytime and nighttime ambulatory pulse pressure predict poor cognitive function and mild cognitive impairment in hypertensive individuals. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2016;36(1):253-263.
85. Cote AT, Phillips AA, Harris KC, Sandor GG, Panagiotopoulos C, Devlin AM. Obesity and arterial stiffness in children: systematic review and meta-analysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2015;35(4):1038-1044.
86. Prenner SB, Chirinos JA. Arterial stiffness in diabetes mellitus. *Atherosclerosis*. 2015;238(2):370-379.
87. Yun M, Li S, Sun D, et al. Tobacco smoking strengthens the association of elevated blood pressure with arterial stiffness: the Bogalusa Heart Study. *J Hypertens*. 2015;33(2):266-274.
88. Hermans MM, Henry R, Dekker JM, et al. Estimated glomerular filtration rate and urinary albumin excretion are independently associated with greater arterial stiffness: the Hoorn Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1942-1952.
89. Rossi P, Francès Y, Kingwell BA, Ahimastos AA. Gender differences in artery wall biomechanical properties throughout life. *J Hypertens*. 2011;29(6):1023-1033.
90. Schnabel R, Larson MG, Dupuis J, et al. Relations of inflammatory biomarkers and common genetic variants with arterial stiffness and wave reflection. *Hypertension*. 2008;51(6):1651-1657.
91. Franklin SS, Gustin W, Wong ND, et al. Hemodynamic patterns of age-related changes in blood pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 1997;96(1):308-315.
92. Karimi L, Mattace-Raso FU, van Rosmalen J, van Rooij F, Hofman A, Franco OH. Effects of combined healthy lifestyle factors on functional vascular aging: the Rotterdam Study. *J Hypertens*. 2016;34(5):853-859.
93. Mattace-Raso FU, van der Cammen TJ, van den Elzen AP, et al. Moderate alcohol consumption is associated with reduced arterial stiffness in older adults: the Rotterdam study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2005;60(11):1479-1483.
94. Gavish B, Izzo JL. Arterial Stiffness: Going a Step Beyond. *Am J Hypertens*. 2016.

95. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64(2):210-214.
96. Cecelja M, Chowienczyk P. Dissociation of aortic pulse wave velocity with risk factors for cardiovascular disease other than hypertension: a systematic review. *Hypertension*. 2009;54(6):1328-1336.
97. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308(9):875-881.
98. AlGhatrif M, Strait JB, Morrell CH, et al. Longitudinal trajectories of arterial stiffness and the role of blood pressure: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2013;62(5):934-941.
99. Franklin SS. Arterial stiffness and hypertension: a two-way street? *Hypertension*. 2005;45(3):349-351.
100. Krzesiński P, Stańczyk A, Gielerak G, et al. Sex determines cardiovascular hemodynamics in hypertension. *J Hum Hypertens*. 2015;29(10):610-617.
101. Coutinho T, Borlaug BA, Pellikka PA, Turner ST, Kullo IJ. Sex differences in arterial stiffness and ventricular-arterial interactions. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(1):96-103.
102. Mitchell GF, DeStefano AL, Larson MG, et al. Heritability and a genome-wide linkage scan for arterial stiffness, wave reflection, and mean arterial pressure: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2005;112(2):194-199.
103. Carretero OA, Oparil S. Essential hypertension: part I: definition and etiology. *Circulation*. 2000;101(3):329-335.
104. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *Jama*. 2003;289(19):2560-2571.
105. Waldstein SR. The relation of hypertension to cognitive function. *Current directions in psychological science*. 2003;12(1):9-12.
106. Sever PS, Poulter NR. A hypothesis for the pathogenesis of essential hypertension: the initiating factors. *J Hypertens Suppl*. 1989;7(1):S9-12.
107. Bolívar JJ. Essential hypertension: an approach to its etiology and neurogenic pathophysiology. *Int J Hypertens*. 2013;2013:547809.
108. Saxena T, Ali AO, Saxena M. Pathophysiology of essential hypertension: an update. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(12):879-887.
109. Organization WH. World Health Organization Global Status Report on Non Communicable Diseases 2010. In: Geneva; 2011.

110. Lawes CM, Vander Hoorn S, Rodgers A, Hypertension ISo. Global burden of blood-pressure-related disease, 2001. *Lancet*. 2008;371(9623):1513-1518.
111. Lamelas P, Diaz R, Orlandini A, et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in rural and urban communities in Latin American countries. *J Hypertens*. 2019;37(9):1813-1821.
112. Malta DC, Gonçalves RPF, Machado ÍE, Freitas MIDF, Azeredo C, Szwarcwald CL. Prevalence of arterial hypertension according to different diagnostic criteria, National Health Survey. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2018;21.
113. Malta DC, Felisbino-Mendes MS, Machado ÍE, et al. Fatores de risco relacionados à carga global de doença do Brasil e Unidades Federadas, 2015. *Revista Brasileira de Epidemiologia*. 2017;20:217-232.
114. Franklin SS, Jacobs MJ, Wong ND, L'Italien GJ, Lapuerta P. Predominance of isolated systolic hypertension among middle-aged and elderly US hypertensives: analysis based on National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) III. *Hypertension*. 2001;37(3):869-874.
115. Buford TW. Hypertension and aging. *Ageing Res Rev*. 2016;26:96-111.
116. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015;131(4):e29-322.
117. Vasani RS, Beiser A, Seshadri S, et al. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA*. 2002;287(8):1003-1010.
118. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R, Collaboration PS. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002;360(9349):1903-1913.
119. Rothwell PM. Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability, instability, and episodic hypertension. *Lancet*. 2010b;375(9718):938-948.
120. Mills KT, Bundy JD, Kelly TN, et al. Global Disparities of Hypertension Prevalence and Control: A Systematic Analysis of Population-Based Studies From 90 Countries. *Circulation*. 2016;134(6):441-450.
121. Vasani RS, Larson MG, Leip EP, et al. Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med*. 2001;345(18):1291-1297.
122. Materson BJ, Garcia-Estrada M, Degraff SB, Preston RA. Prehypertension is real and can be associated with target organ damage. *J Am Soc Hypertens*. 2017;11(11):704-708.

123. Qureshi AI, Suri MF, Kirmani JF, Divani AA, Mohammad Y. Is prehypertension a risk factor for cardiovascular diseases? *Stroke*. 2005;36(9):1859-1863.
124. Chobanian AV. Prehypertension revisited. *Hypertension*. 2006;48(5):812-814.
125. Tzourio C, Laurent S, Debette S. Is hypertension associated with an accelerated aging of the brain? *Hypertension*. 2014;63(5):894-903.
126. Walker KA, Power MC, Gottesman RF. Defining the Relationship Between Hypertension, Cognitive Decline, and Dementia: a Review. *Curr Hypertens Rep*. 2017;19(3):24.
127. Duron E, Hanon O. Hypertension, cognitive decline and dementia. *Archives of cardiovascular diseases*. 2008;101(3):181-189.
128. 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.
129. Gottesman RF, Schneider AL, Albert M, et al. Midlife hypertension and 20-year cognitive change: the atherosclerosis risk in communities neurocognitive study. *JAMA Neurol*. 2014;71(10):1218-1227.
130. Gottesman RF, Albert MS, Alonso A, et al. Associations Between Midlife Vascular Risk Factors and 25-Year Incident Dementia in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Cohort. *JAMA Neurol*. 2017;74(10):1246-1254.
131. Power MC, Tingle JV, Reid RI, et al. Midlife and Late-Life Vascular Risk Factors and White Matter Microstructural Integrity: The Atherosclerosis Risk in Communities Neurocognitive Study. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(5).
132. Debette S, Seshadri S, Beiser A, et al. Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. *Neurology*. 2011;77(5):461-468.
133. Köhler S, Baars MA, Spauwen P, Schievink S, Verhey FR, van Boxtel MJ. Temporal evolution of cognitive changes in incident hypertension: prospective cohort study across the adult age span. *Hypertension*. 2014;63(2):245-251.
134. Morris MC, Scherr PA, Hebert LE, et al. Association between blood pressure and cognitive function in a biracial community population of older persons. *Neuroepidemiology*. 2002;21(3):123-130.
135. Obisesan TO, Obisesan OA, Martins S, et al. High blood pressure, hypertension, and high pulse pressure are associated with poorer cognitive function in persons aged 60 and older: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2008;56(3):501-509.
136. Power MC, Tchetgen EJ, Sparrow D, Schwartz J, Weisskopf MG. Blood pressure and cognition: factors that may account for their inconsistent association. *Epidemiology*. 2013;24(6):886-893.

137. Lipnicki DM, Makkar SR, Crawford JD, et al. Determinants of cognitive performance and decline in 20 diverse ethno-regional groups: A COSMIC collaboration cohort study. *PLoS Med.* 2019;16(7):e1002853.
138. Euser SM, van Bommel T, Schram MT, et al. The effect of age on the association between blood pressure and cognitive function later in life. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57(7):1232-1237.
139. Richmond R, Law J, Kay-Lambkin F. Higher blood pressure associated with higher cognition and functionality among centenarians in Australia. *American journal of hypertension.* 2011;24(3):299-303.
140. Duarte PO, Duarte MGF, Pelichek A, et al. Cardiovascular risk factors and inflammatory activity among centenarians with and without dementia. *Aging Clin Exp Res.* 2017;29(3):411-417.
141. Abell JG, Kivimäki M, Dugravot A, et al. Association between systolic blood pressure and dementia in the Whitehall II cohort study: role of age, duration, and threshold used to define hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3119-3125.
142. Swan GE, Carmelli D, Larue A. Systolic blood pressure tracking over 25 to 30 years and cognitive performance in older adults. *Stroke.* 1998;29(11):2334-2340.
143. Walker KA, Sharrett AR, Wu A, et al. Association of Midlife to Late-Life Blood Pressure Patterns With Incident Dementia. *JAMA.* 2019;322(6):535-545.
144. Elias MF, Goodell AL, Dore GA. Hypertension and cognitive functioning: a perspective in historical context. *Hypertension.* 2012;60(2):260-268.
145. Waldstein SR, Katzel LI. Hypertension and cognitive function. In: *Neuropsychology of cardiovascular disease.* Psychology Press; 2001:31-52.
146. Iadecola C, Yaffe K, Biller J, et al. Impact of hypertension on cognitive function: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension.* 2016;68(6):e67-e94.
147. Wahidi N, Lerner AJ. Blood Pressure Control and Protection of the Aging Brain. *Neurotherapeutics.* 2019;16(3):569-579.
148. Montezano AC, Touyz RM. Molecular mechanisms of hypertension--reactive oxygen species and antioxidants: a basic science update for the clinician. *Can J Cardiol.* 2012;28(3):288-295.
149. Chen KH, Henderson VW, Stolwyk RJ, Dennerstein L, Szoek C. Prehypertension in midlife is associated with worse cognition a decade later in middle-aged and older women. *Age Ageing.* 2015;44(3):439-445.
150. Jennings JR, Muldoon MF, Ryan C, et al. Prehypertensive Blood Pressures and Regional Cerebral Blood Flow Independently Relate to Cognitive Performance in Midlife. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(3).

151. Desjardins-Crépeau L, Bherer L. Hypertension and age-related cognitive decline. In: *Hypertension and the Brain as an End-Organ Target*. Springer; 2016:21-38.
152. Mitrushina M, Boone KB, Razani J, D'Elia LF. *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*. Oxford University Press; 2005.
153. Elias MF, Torres RV, Davey A. Clinical Trials of Blood Pressure Lowering and Antihypertensive Medication: Is Cognitive Measurement State-of-the-Art? *Am J Hypertens*. 2018;31(6):631-642.
154. Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto J, Ramos LR, Brucki SMD. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev psiquiatr clín(São Paulo)*. 1998:80-83.
155. Morris JC, Heyman A, Mohs RC, et al. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39(9):1159-1165.
156. Bertolucci PH, Okamoto IH, Brucki SM, Siviero MO, Toniolo Neto J, Ramos LR. Applicability of the CERAD neuropsychological battery to Brazilian elderly. *Arq Neuropsiquiatr*. 2001;59(3-A):532-536.
157. Ribeiro PCC, Oliveira BHD, Cupertino APFB, Neri AL, Yassuda MS. Desempenho de idosos na bateria cognitiva CERAD: relações com variáveis sociodemográficas e saúde percebida. *Psicologia: Reflexão e Crítica*. 2010.
158. Harrison JE, Buxton P, Husain M, Wise R. Short test of semantic and phonological fluency: normal performance, validity and test-retest reliability. *Br J Clin Psychol*. 2000;39 (Pt 2):181-191.
159. Fillenbaum GG, van Belle G, Morris JC, et al. Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD): the first twenty years. *Alzheimers Dement*. 2008;4(2):96-109.
160. Passos VM, Caramelli P, Benseñor I, Giatti L, Barreto SM. Methods of cognitive function investigation in the Longitudinal Study on Adult Health (ELSA-Brasil). *Sao Paulo Med J*. 2014;132(3):170-177.
161. Lee JH, Lee KU, Lee DY, et al. Development of the Korean Version of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease Assessment Packet (CERAD-K) clinical and neuropsychological assessment batteries. *The Journals of Gerontology Series B: Psychological Sciences and Social Sciences*. 2002;57(1):P47-P53.
162. Batista JA, Giatti L, Barreto SM, Galery ARP, Passos VMA. Reliability of cognitive tests of ELSA-Brasil, the brazilian longitudinal study of adult health. *Dement Neuropsychol*. 2013;7(4):367-373.

163. Bramwell JC, Hill AV. The velocity of pulse wave in man. *Proc R Soc Lond B*. 1922;93(652):298-306.
164. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2015;66(3):698-722.
165. Pereira T, Maldonado J. Comparative study of two generations of the Complior device for aortic pulse wave velocity measurements. *Blood Press Monit*. 2010;15(6):316-321.
166. Mill JG, Pinto K, Griep RH, et al. Aferições e exames clínicos realizados nos participantes do ELSA-Brasil. *Revista de Saúde Pública*. 2013;47(suppl. 2):54-62.
167. Asmar R, Benetos A, Topouchian J, et al. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. Validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26(3):485-490.
168. Sugawara J, Hayashi K, Yokoi T, Tanaka H. Age-associated elongation of the ascending aorta in adults. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2008;1(6):739-748.
169. Van Bortel L, Laurent S, Boutouyrie P, et al. Artery Society; European Society of Hypertension Working Group on Vascular Structure and Function; European Network for Noninvasive Investigation of Large Arteries. 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.
170. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens*. 2013;31(7):1281-1357.
171. Ribeiro AH, Lotufo PA, Fujita A, et al. Association Between Short-Term Systolic Blood Pressure Variability and Carotid Intima-Media Thickness in ELSA-Brasil Baseline. *Am J Hypertens*. 2017;30(10):954-960.
172. Corriveau RA, Bosetti F, Emr M, et al. The Science of Vascular Contributions to Cognitive Impairment and Dementia (VCID): A Framework for Advancing Research Priorities in the Cerebrovascular Biology of Cognitive Decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2016;36(2):281-288.
173. Viswanathan A, Rocca WA, Tzourio C. Vascular risk factors and dementia: how to move forward? *Neurology*. 2009;72(4):368-374.
174. Ninomiya T, Ohara T, Hirakawa Y, et al. Midlife and late-life blood pressure and dementia in Japanese elderly: the Hisayama study. *Hypertension*. 2011;58(1):22-28.

175. Kalaria RN, Maestre GE, Arizaga R, et al. Alzheimer's disease and vascular dementia in developing countries: prevalence, management, and risk factors. *Lancet Neurol.* 2008;7(9):812-826.



Aortic Stiffness and Age With Cognitive Performance Decline in the ELSA-Brasil Cohort

Sara T. Menezes, MSc; Luana Giatti, MD, PhD; Enrico A. Colosimo, PhD; Antônio L. P. Ribeiro, MD, PhD; Luisa C. C. Brant, MD, PhD; Maria C. Viana, MD, PhD; Roberto S. Cunha, MD, PhD; José G. Mill, MD, PhD; Sandhi Maria Barreto, MD, PhD

Background—Increased aortic stiffness has been associated with cognitive decline and dementia, but the results are inconsistent. This study investigated the longitudinal association of aortic stiffness and age with decreased cognitive performance in 3 cognitive tests.

Methods and Results—This study included 6927 participants, with a mean age of 58.8 years at baseline (2008–2010), who participated in the second wave (2012–2014) of the ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) (interval between visits ranging from 2–6 years). Cognitive performance was evaluated by Memory, Phonemic, and Semantic Verbal Fluency and Trail B Tests, applied at both cohort visits. Associations with the carotid-femoral pulse wave velocity and age at baseline were investigated using linear models with mixed effects after adjusting for confounders. After all the adjustments, including for systolic blood pressure, the interaction term carotid-femoral pulse wave velocity \times time proved to be statistically significant for Memory and Verbal Fluency Tests, indicating that the higher carotid-femoral pulse wave velocity at baseline was associated with a faster decline in cognitive performance in these tests between waves. The interaction term age \times time was statistically significant for all cognitive tests, suggesting that increasing age at baseline was also associated with a faster decline in cognitive performance between waves.

Conclusions—In this relatively young cohort, and after a relatively short interval, an increased aortic stiffness at baseline was associated with a sharper decline in cognitive performances in memory and verbal fluency, regardless of systolic blood pressure levels. This study also showed that the decline in cognitive performance was faster among older individuals than among younger ones at baseline. (*J Am Heart Assoc.* 2019;8:e013248. DOI: 10.1161/JAHA.119.013248.)

Key Words: aging • aortic stiffness • blood pressure • cognition • pulse wave velocity

Hypertension is a known risk factor for cognitive decline and dementia.¹ However, recent evidence has shown that the association between hypertension and cognitive decline disappears or significantly fades when adjusted for aortic stiffness, one of the earliest subclinical indicators of changes in the structure and function of arterial walls.² Aortic

stiffness precedes and contributes to a sizable increase in systolic blood pressure (SBP). Likewise, a higher SBP can interact with increased arterial stiffness, leading to earlier and accelerated arterial stiffening.³

Three reviews, including both cross-sectional and longitudinal studies, have reported associations of increased aortic stiffness with either poorer cognitive performance or cognitive decline.^{4–7} Despite such evidence, the relative contribution of aortic stiffness to cognitive performance or decline, regardless of SBP, has not yet been fully established. Some longitudinal studies, for instance, have reported the absence of independent associations between aortic stiffness and cognitive decline⁸ and dementia incidence,⁹ whereas others have shown significant associations with faster cognitive decline in specific abilities.^{8,10}

Aortic stiffness may be useful for the early detection of individuals with a high risk for cognitive decline.^{11,12} Modifying risk factors that accelerate the process of arterial aging beyond that expected for one's age may delay the progression of age-related cognitive impairment.¹³ The possibility of the early prevention of accelerated arterial stiffening is now increasingly under investigation.^{12,13}

From the Medical School and Clinical Hospital (S.T.M., L.G., A.L.P.R., L.C.C.B., S.M.B.) and Department of Statistics (E.A.C.), Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, Brazil; and Departments of Social Medicine (M.C.V.) and Physiological Sciences (R.S.C., J.G.M.), Universidade Federal do Espírito Santo, Vitória, Brazil.

Accompanying Tables S1 through S3 are available at <https://www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/JAHA.119.014906>

Correspondence to: Sandhi Maria Barreto, PhD, Medical School and Clinical Hospital, Universidade Federal de Minas Gerais, Ave Professor Alfredo Balena 190, Belo Horizonte, MG 30190-100, Brazil. E-mail: sandhi.barreto@gmail.com
Received October 4, 2019; accepted October 28, 2019.

© 2019 The Authors. Published on behalf of the American Heart Association, Inc., by Wiley. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

Clinical Perspective

What Is New?

- Increased aortic stiffness is associated with poorer longitudinal trajectory in different cognitive abilities, regardless of systolic blood pressure levels and age.
- Although the effect size is somewhat small, it is remarkable to detect a direct impact of increased aortic stiffness on cognitive decline in a highly educated and relatively young age population over a short time interval.

What Are the Clinical Implications?

- The findings reinforce the importance of studying cognitive function from midlife and identifying modifiable factors that can potentially slow the age-associated increase in aorta stiffness and its detrimental impact on cognitive function over time.

As far as we know, few longitudinal studies have evaluated the impact of carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV) on the cognitive decline in specific cognitive abilities.^{2,8–10,14} Most studies were conducted with relatively small samples from developed countries^{2,8,10}; targeted populations at an advanced age^{9,10,15}; selected participants with health conditions, including those with memory loss¹⁶; or institutionalized patients.¹⁷ In addition, although it is well known that general cognitive function declines in old age, and that aging is accompanied by progressive stiffening of great arteries, there are indications that different cognitive abilities decline at different rates over time,^{18,19} and this decline is disproportionately faster in elderly individuals.¹⁹ Elias and collaborators, using a comprehensive test battery in a cross-sectional analysis, showed that pulse wave velocity interacted with age in a multiplicative way to exert a negative influence on the cognitive performance level.⁷

This study aims to assess whether aortic stiffness, measured by the cf-PWV and age at the baseline, was associated with the rate of decline in 3 cognitive tests performed between visits in a cohort of middle-aged and older adults. We hypothesize that cognitive performance will decline faster among individuals with a higher PWV and an older age at the baseline compared with those with a lower PWV and a younger age and that these effects are independent of SBP and other known risk factors for the cognitive decline measured at the beginning of the study.

Methods

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author on request.

Study Design

This study follows a longitudinal study design, using baseline (2008–2010) and follow-up (wave 2: 2012–2014) data from ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health), a multicenter cohort study of 15 105 participants (aged 35–74 years), all of whom were active or retired civil servants from higher education or research organizations in 6 Brazilian cities. The exclusion criteria for the ELSA-Brasil cohort were severe cognitive or communication impairment, intention to change jobs or quit working at the institution in the near future, and retired participants living outside the corresponding metropolitan area. Currently or recently pregnant women were not included as such but were invited to join the study 4 months after delivery. Detailed information on the baseline of the ELSA-Brasil was published elsewhere.^{20,21}

Study Sample

Of the 15 105 participants at the baseline, 1091 (7.2%) did not attend the second study visit, 223 of whom (20.4%) had died. Thus, 94% of the eligible population completed wave 2. Cognitive function tests were applied to the entire sample at the baseline and only to participants aged ≥ 55 years at wave 2. Thus, all participants with valid information on cognitive tests at both assessments were eligible for the present analysis.

From this sample, participants who reported prior diagnosis of stroke at the baseline ($n=132$), with missing or invalid cf-PWV data ($n=188$), and who were using anticholinesterase drugs on entry ($n=1$) were excluded. Because of missing information on the cognitive test, the final analytical sample varied from test to test (Memory Test, $N=6520$; Fluency Test, $N=6674$; Trail B Test, $N=6493$). The sample selection is described in Figure 1.

Study Variables

The total scores for the 3 cognitive tests included in this study, both at the baseline and at the second wave, represented the response variables. Higher scores in Memory and Verbal Fluency Tests indicate better cognitive function, whereas longer execution time in the Trail B Test suggests poorer performance. The reliability of cognitive tests at the baseline varied from moderate to nearly perfect (intraclass correlation coefficient included): Word Learning Test (0.56), Word Recall (0.50), Word Recognition (0.35), Phonemic (0.61) and Semantic (0.53) Verbal Fluency Test, and Trail B Test (0.91).²²

Memory tests

Memory tests were obtained by the neuropsychological test battery Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease to evaluate declarative memory.^{23,24} The total score represents the total number of correct words, ranging from 0

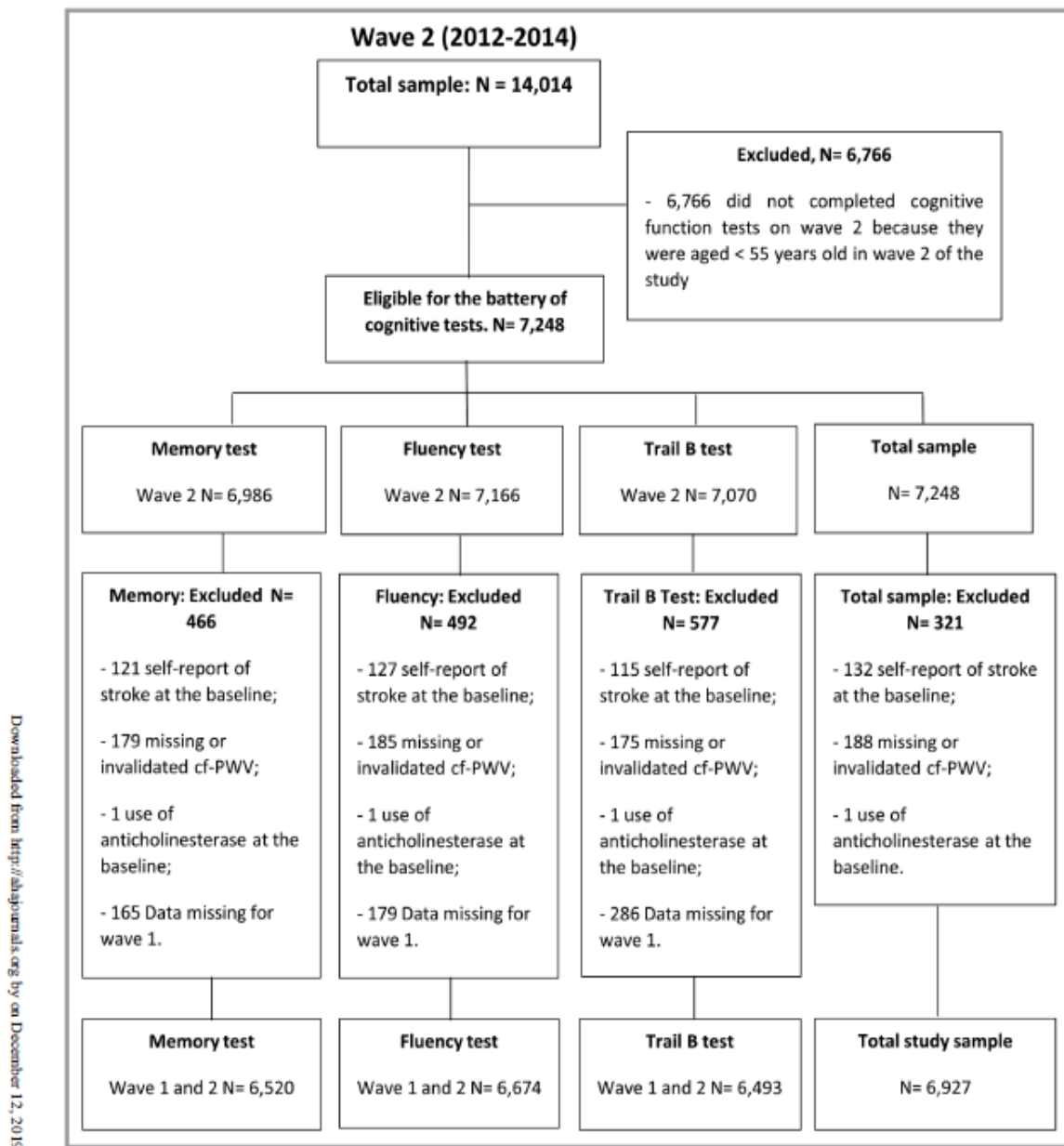


Figure 1. Study population flowchart. cf-PWV indicates carotid-femoral pulse wave velocity.

to 50 words, and was obtained by the direct sum of the scores in word learning, recall, and recognition tests.

Verbal fluency tests

In verbal fluency tests, the total score represents the total number of correct words and was obtained by the sum of the

Semantic and Phonemic Verbal Fluency Test scores, ranging from 0 to 68 words. These tests were used to evaluate the executive function and explicit memory, semantics, and language. At the baseline, the phonemic and semantic categories used in this study were letter F and animals. At the second wave, these categories were letter A and flora (eg,

vegetables, flowers, and trees), respectively. The Semantic Verbal Fluency Test is part of the Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease battery.^{23,24}

Trail test (version B)

First, Trail A Test was applied, and only the participants who were able to complete it performed Trail B test. This test evaluates the executive function, attention span, concentration, and psychomotor speed.²⁵ The score consisted of the time (in seconds) spent by participants to complete Trail B Test (ranging from 34 to 1853 seconds), as the time spent on the Trail A Test was not recorded. This analysis assumed that individuals who failed to complete Trail B Test (n=472) took longer than those in the same sex, age, and schooling group who were able to complete the test, and assigned them the maximum time taken plus one in that specific subgroup, as these variables were all strong predictors of completing the test. Because the final score was not normally distributed, it was log transformed for the statistical analysis.

Age and aortic stiffness were the explanatory variables of interest. Age at the baseline was analyzed as a continuous variable, and specific ages are used to show the results in graphic analyses.

Aortic stiffness was determined at the baseline by the cf-PWV with participants in the supine position, using a validated automated device (Complior, Artech Medicale, France),²⁶ as described elsewhere.²⁷ The cf-PWV was analyzed as a continuous variable and was subsequently grouped into percentiles to facilitate the viewing of results in graphic analyses.

Covariates were obtained at the baseline through standardized face-to-face interviews and clinical and laboratory procedures. Participants were fasting and were instructed to avoid drinking alcoholic beverages and caffeine and to avoid exercising within 12 hours before the examination. Blood samples were collected after 10 to 14 hours of fasting and stored, using standardized protocol.²⁰

Sociodemographic data included age (in years), sex, and schooling in complete years of formal education. Health-related behaviors included smoking, leisure-time physical activity, and consumption of alcoholic beverages (in g/d). Smoking was classified as never, ex-smoker, and current smoker. Physical activity was assessed by the International Physical Activity Questionnaire²⁸ and classified as light, moderate, and vigorous.²⁹ The clinical measures were SBP, mean heart rate, weight (in kilograms), height (in centimeters), and total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio.

The main analysis of this study considered the SBP obtained immediately before assessing cf-PWV, after a 5-minute rest, with the subject in the supine position, and using

an oscillometric device (Omron HEM 705 CP) on the subject's right arm.²⁷ In addition, the analysis was conducted by adjusting for mean arterial pressure, where mean arterial pressure=diastolic blood pressure+(SBP–diastolic blood pressure)/3, using blood pressure levels obtained before the cf-PWV measurement.

The mean heart rate was assessed with participants sitting up, using the same oscillometric device and at a different time than the cf-PWV measurement.²⁷ Three recordings were performed, and the mean of the second and third measurements was used.

The statistical analysis was also adjusted for self-reported cardiovascular disease (acute myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure, or coronary artery bypass graft), diabetes mellitus, and the use of lipid-lowering and antihypertensive drugs at the baseline. Diabetes mellitus was defined as the prior diagnosis of diabetes mellitus or any of the following criteria: the use of antidiabetic drugs, fasting glucose ≥ 126 mg/dL, the glucose tolerance test ≥ 200 mg/dL, or hemoglobin A1c $\geq 6.5\%$. Covariates were described in more detail elsewhere^{20,27} (Table S1).

Finally, a time variable (in years) was created. It was assigned a zero value for all individuals at the baseline visit, whereas at the second wave it corresponded to the interval (in years) between the baseline and the second wave for each individual (date of second wave visit–date of baseline visit)/365.25).

Statistical Analysis

Categorical variables were described as proportions, and continuous variables were described as medians and ranges or as means and SDs, when appropriate.

Linear mixed-effect regression models were used to assess longitudinal changes in cognitive performance between the baseline and second wave visits because these models are particularly adequate for unbalanced data and/or data unevenly spaced over time.³⁰ In addition, these models easily accommodate the hierarchical structure of data,³¹ allowing for the description of time trends, considering the correlation between successive measures, as expected for cognitive tests in a cohort. They are, therefore, especially appropriate for data in which intersubject variability is higher than intrasubject variability.³²

In mixed-effect regression models, the regression coefficients of the exposure indicate the mean variation in the outcome at the baseline and at each time point (second wave in this work). The interaction terms between a fixed-effect variable (cf-PWV or age in this work) and time determine whether this variable predicts longitudinal changes in the dependent variable over time. Therefore, the interaction terms between time and the explanatory variables of interest were

evaluated, but only the statistically significant ($P<0.05$) terms were retained in the models.

The cf-PWV, age, and all covariates assessed at the baseline were included in all models as fixed effects, and time (interval between visits) was modeled as a random effect. All models included random effects at the intercept and time slope. Random effects at the intercept and time slope allow both the initial value and the subject's longitudinal trajectory to vary in relation to the mean and the population trajectory.³⁰ The estimation of the fixed effects (β) and the components of the variance (α) of the mixed linear model was performed using the methods of maximum likelihood restricted, as it showed a better adjustment when compared with the model using only the maximum likelihood method.³³

For each cognitive function test, the analysis was first conducted with the explanatory variables of interest (cf-PWV and age). Next, the covariables (sex, schooling level, smoking, consumption of alcoholic beverages, physical activity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, use of lipid-lowering drugs, use of antihypertensive drugs, weight, height, and mean heart rate) were entered into the models step by step with forward elimination. All variables associated with the response variables at $P<0.05$ were retained in the final model, except for the variables of sex, age, schooling, and use of antihypertensive medication, which we decided, on a priori basis, to maintain in the analysis, regardless of statistical significance. Finally, the interaction terms cf-PWV \times time and age \times time were added and adjusted for SBP, and the final results are reported.

Models were also adjusted for mean arterial pressure instead of SBP. The results remained virtually unchanged, as shown in Tables S2 and S3.

Analyses were conducted using Stata 14.0 (Stata Corporation, College Station, TX), whereas graphic analyses were performed using R statistical software, version 3.5.3 (R Core Team, Vienna, Austria).

ELSA-Brasil was approved by the Research Ethics Committees of the participating institutions and by the National Committee for Research Ethics (CONEP 976/2006) of the Ministry of Health. All study participants signed an informed consent form.

Results

Participants' characteristics at the baseline and second wave are presented in Table 1. At the baseline, 55.0% were women, with a mean age of 58.8 (SD=5.9) years; 53.6% had ≥ 14 years of schooling, and the mean cf-PWV was 9.9 (SD=1.9) m/s. The median interval between visits was 3.8 years (range,

Table 1. Characteristics of the Study Population at the Baseline (2008–2010) and Wave 2 (2012–2014): ELSA-Brasil

Characteristics	Wave 1	Wave 2
Age, y	58.8 (5.9)	62.7 (5.9)
Sex, women	55.0	...
Schooling (time of study), y		
≥ 14	53.5	55.4
11–13	29.9	28.2
8–10	8.6	8.6
<8	8.0	7.8
Smoking		
Never smoker	50.5	51.7
Former smoker	37.0	38.2
Current smoker	12.5	10.1
Consumption of alcoholic beverages, g/d	6.5 (11.0)	...
Leisure-time physical activity		
Mild	75.3	72.9
Moderate	18.5	20.3
Vigorous	6.2	6.8
Weight, kg	73.0 (14.3)	73.3 (14.5)
Height, cm	163.6 (9.3)	163.1 (9.3)
Cardiovascular disease	8.0	...
Diabetes mellitus	22.9	25.9
Systolic blood pressure, mm Hg	130.2 (18.9)	...
Mean heart rate, bpm	69.3 (10.4)	68.7 (10.4)
Total cholesterol/HDL cholesterol ratio	4.0 (1.0)	3.8 (1.1)
Use of lipid-lowering drugs	20.0	32.4
Use of antihypertensive drugs	39.4	49.0
Carotid-femoral pulse wave velocity, m/s	9.9 (1.9)	...
Memory Test score (number of correct words)*	36.8 (0–50.0)	37.2 (10.0–50.0)
Verbal Fluency Test score (number of correct words) [†]	29.8 (4.0–64.0)	27.7 (0.0–68.0)
Trail B Test score, s [‡]	109.0 (29.0–1584.0)	109.0 (34.0–1853.0)
Duration of follow-up, y	0	3.8 (1.7–6.0)

Data are given as percentage, mean (SD), or median (range). N=6927. bpm indicates beats per minute; ELSA-Brasil, Brazilian Longitudinal Study of Adult Health; HDL, high-density lipoprotein.

*Score ranging from 0 to 50 correct words.

[†]Score ranging from 0 to ∞ correct words remembered in a time interval of 1 minute.

[‡]Score ranging from 1 to ∞ seconds.

Table 2. Association of cf-PWV at the Baseline and Performance in Cognitive Function Tests in Time Interval Between Visits, Estimated by Linear Mixed-Effect Regression

Variables	Cognitive Function Test		
	Memory Tests (No. of Correct Words) (N=6520)	Verbal Fluency Tests (No. of Correct Words) (N=6674)	Trail B Test (N=6493)*
Intercept	48.17 (46.31 to 50.04) [†]	42.74 (40.35 to 45.12) [†]	3.56 (3.35 to 3.76) [†]
cf-PWV, m/s	-0.03 (-0.11 to 0.05)	0.01 (-0.09 to 0.12)	-0.00 (-0.00 to 0.00)
Time, y	1.14 (0.83 to 1.45) [†]	0.19 (-0.23 to 0.63)	-0.06 (-0.10 to -0.02) [†]
cf-PWV×time	-0.02 (-0.04 to -0.00) [‡]	-0.02 (-0.04 to -0.00) [‡]	-0.00 (-0.00 to 0.00)

Data are given as β (95% CI). ELSA-Brazil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) data were used (N=6927). Final model adjusted by the following: follow-up time, sex, age, schooling level, smoking, consumption of alcoholic beverages, diabetes mellitus, cardiovascular disease, total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, antihypertensive drug use, lipid-lowering drugs, mean heart rate, interaction of age×time, interaction of cf-PWV×time, and systolic blood pressure. cf-PWV indicates carotid-femoral pulse wave velocity. * (β) Regression coefficients are log transformed. [†]P<0.001, [‡]P<0.05.

1.7–6.0 years). The mean scores of Verbal Fluency Tests were 29.8 (range, 4.0–64.0) and 27.7 (range, 0.0–68.0) correct words at the baseline and second wave, respectively. Mean Memory Test scores were 36.8 (range, 0.0–50.0) correct words at the baseline and 37.2 (range, 10.0–50.0) correct words at the second wave. The median execution time of the Trail B Test did not vary between waves (median=109 seconds).

After considering all covariables, the interaction term cf-PWV×time was only statistically significant for Memory and Verbal Fluency Tests, indicating an interaction between the cf-PWV at the baseline and time between waves. This interaction term remained statistically significant after adjusting for SBP, suggesting that an increase in cf-PWV is associated with a more pronounced decrease in cognitive scores as the time interval between the visits increased. The effect of cf-PWV was small but significant (Table 2).

The interaction term age×time was statistically significant for all cognitive tests, suggesting that increasing age is associated

with a more pronounced decrease in cognitive scores as the time interval between the visits increased (Table 3).

On the basis of the results of the final models, we can estimate, for instance, the decrease in the Fluency Test score (number of words remembered) for all participants who presented a cf-PWV of 14.7 and 7.1 m/s at the baseline and who repeated the cognitive tests 6 years apart. After 6 years, participants with a cf-PWV equal to 14.7 m/s at the baseline, on average, remembered ≈ 1.1 less words when compared with participants who had a cf-PWV of 7.1 m/s at the baseline. The parameters for PWV-cf of 14.7 and PWV-cf of 7.1, used to generate the result described above, are presented below.

Fluency Test score (in individuals with a PWV-cf of 14.7)= β of intercept+(14.7× β of cf-PWV)+(6× β of time)-(β of interaction term cf-PWV×time×14.7×6).

Fluency Test score (in individuals with a PWV-cf of 7.1)= β of intercept+(7.1× β of cf-PWV)+(6× β of time)-(β of interaction term cf-PWV×time×7.1×6).

Table 3. Association of Age at the Baseline and Performance in Cognitive Function Tests in Time Interval Between Visits, Estimated by Linear Mixed-Effect Regression

Variables	Cognitive Function Tests		
	Memory Tests (No. of Correct Words) (N=6520)	Verbal Fluency Tests (No. of Correct Words) (N=6674)	Trail B Test (N=6493)*
Intercept	48.17 (46.31 to 50.04) [†]	42.74 (40.35 to 45.12) [†]	3.56 (3.35 to 3.76) [†]
Age, y	-0.14 (-0.16 to -0.11) [†]	-0.10 (-0.13 to -0.07) [†]	0.01 (0.00 to 0.01) [†]
Time, y	1.14 (0.83 to 1.45) [†]	0.19 (-0.23 to 0.63)	-0.06 (-0.10 to -0.02) [†]
Age×time	-0.01 (-0.01 to -0.00) [†]	-0.00 (-0.01 to -0.00) [‡]	0.00 (0.00 to 0.00) [†]

Data are given as β (95% CI). ELSA-Brazil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) data were used (N=6927). Final model adjusted by the following: follow-up time, sex, schooling level, smoking, consumption of alcoholic beverages, diabetes mellitus, cardiovascular disease, total cholesterol/high-density lipoprotein cholesterol ratio, antihypertensive drug use, lipid-lowering drugs, mean heart rate, carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV), interaction of cf-PWV×time, interaction of age×time, and systolic blood pressure. * (β) Regression coefficients are log transformed. [†]P<0.001, [‡]P<0.05, [§]P<0.01.

The interaction term between a fixed-effect variable (PWV and age) and the time interval between repeated measures of cognitive tests represents the duration of time each individual took to repeat the test. In our study, some individuals repeated the cognitive test within <2 years, whereas others took 6 years, with the average time equal to 3.8 years. On the basis of this information, we were able to predict the change in cognitive performance at different time intervals, although we only have 2 measurements. Predicted values are values of the dependent variable based on the estimated regression coefficients (mean ratios observed in the regression) and a prediction about the values of the independent variables.

Thus, each margin of the 6 predictive margins (point estimates) in our graphic analyses represents the prediction time (1–6 years) estimated using the performance of the group of individuals who repeated the cognitive test at the same time interval.

The interaction between cf-PWV and follow-up time found for the Memory and Verbal Fluency Tests indicated that participants with a high cf-PWV at the baseline showed a downward trajectory for these tests as the time interval between tests increased (Figure 2A and 2B, respectively). The graphic analysis suggests that, for the Memory Test, this effect is seen only among participants with a high cf-PWV (>95th percentile) (Figure 2A), whereas for the Verbal Fluency

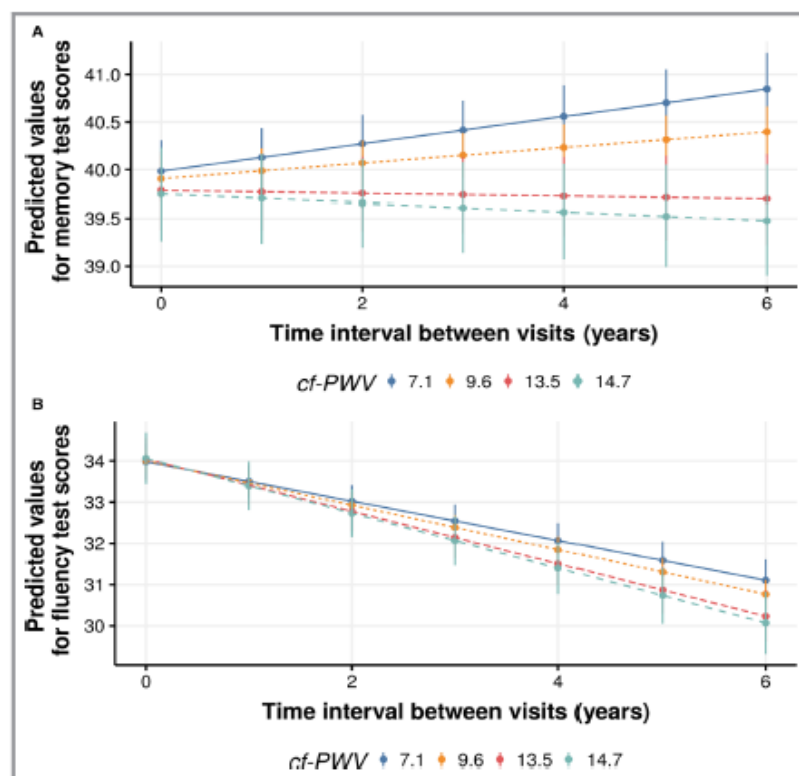


Figure 2. Predicted values (95% CI) of Memory Test (A) and Verbal Fluency Test (B) performance, according to carotid-femoral pulse wave velocity (cf-PWV; in m/s) in time interval between visits, after adjustments. ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) (2008–2010 and 2012–2014) data were used. cf-PWV values correspond to 2.5, 50, 95, and 97.5 percentiles of its distribution. Predicted values are values of the dependent variable based on the estimated regression coefficients (mean ratios observed in the regression) and a prediction about the values of the independent variables. Time interval between visits represents an individual's interval between study assessments (waves 1 and 2).

Test, the higher the cf-PWV value at the baseline, the steeper the decline as the time interval increases (Figure 2B).

The interactions between age and follow-up time observed for all tests are shown in Figure 3A (Memory Test), 3B (Verbal Fluency Test), and 3C (Trail B Test). The graphic analyses revealed that only participants who were older at the baseline had a downward trajectory in cognitive performance for the Memory Test (Figure 3A) and the Trail B Test (Figure 3C), whereas all participants showed a decline in the Verbal Fluency Test, with this decline being steeper as the age at the baseline increased (Figure 3C).

Graphic analyses also suggest that participants who were younger (aged ≤ 65 years) at the baseline showed improved performance in the Memory Test (Figure 3A) and Trail B Test (Figure 3C) over time, whereas participants with a lower cf-PWV at the baseline (<95th percentile) only improved their performance in the Memory Test (Figure 2A).

Discussion

In this large cohort of middle-aged and older adults, high cf-PWV and older age at the baseline were associated with poorer cognitive performance in different cognitive abilities evaluated by a range of tests in the second visit of the ELSA-Brasil cohort. A higher cf-PWV remained longitudinally associated with poorer Memory and Verbal Fluency Test results, whereas older age at the baseline was associated with poorer cognitive performance in all tests. Subsequent graphic analyses showed that the higher the cf-PWV at the baseline, the greater the decrease in Verbal Fluency Test performance, but that Memory Test decline was restricted to participants with high values of cf-PWV at the baseline. For age, the graphic analysis indicated a decreased performance in Verbal Fluency Test for all individuals, but only older participants showed a downward performance trajectory in Memory and Trail B Tests.

Most studies on the relation between cf-PWV and cognitive function in specific cognitive abilities, although inconsistent on the cognitive abilities, found an inverse association in at least one cognitive test.^{2,8,10,14} The Rotterdam study, however, found no association between cf-PWV and change over time in any cognitive test. The authors suggested that regression to the mean and selection bias may explain their negative findings because participants who repeated the cognitive tests had fewer cardiovascular diseases and lower arterial stiffness than those who did not.⁹

The present study's results on the longitudinal association between aortic stiffness and performance in Fluency and Memory Tests concur with 3 longitudinal studies.^{2,8,14} Although it cannot be affirmed that the performance decline observed in this study is enduring, it refers to a population with a high schooling level, which proved to be similar to the

cited studies.^{2,8,14} Interestingly, all of these studies, including the present study, investigated a relatively young population (mean ages, 57, 49.2, 61, and 58.9 years, respectively).^{2,8,14} Aortic stiffness is a slow and gradual process, beginning at 30 to 40 years of age, reaching higher levels as people age.³⁴ It is possible, therefore, that an association between high cf-PWV and decreased performance in these cognitive abilities, regardless of age, might be easier to detect in relatively younger populations, like the present one.

As presented in the present study's results, the regression parameters indicate small effects of cf-PWV on cognitive performance changes in Fluency and Memory Tests, but these did prove to be statistically significant, even after adjusting for SBP. This finding is consistent with aortic stiffening, which precedes and contributes to an increase in SBP and pulse pressure in middle-aged and elderly participants^{3,35} and suggests a potential direct and deleterious effect of aortic stiffening on these cognitive abilities over time.

The present study's results concur with the BLSA (Baltimore Longitudinal Study of Aging) about an existing association of cf-PWV with memory decline, but they are in disagreement with this study on verbal fluency, as they found no impact of cf-PWV on tests of simple attention, executive functions, and language. Despite using a more comprehensive battery of tests and having a longer follow-up, the study sample of Waldstein et al was much smaller than ours, which might have limited their ability to identify an existing effect.⁸

Contrary to other studies,^{2,10,14} our results found no longitudinal association between aortic stiffness and Trail B Test performance. Studies that identified an impact of aortic stiffness on executive function usually assessed older participants¹⁰ or had slightly longer follow-up times,¹⁴ as compared with ours. However, one cannot rule out the fact that an association of cf-PWV with executive function changes might occur as follow-up time increases.

Pulsatile stress, caused by increased pulse pressure, is described as the main pathway linking aortic stiffness to decreased cognitive function.³⁶ The excessive transmission of pulsatile energy in microcirculation may lead to hypertrophic remodeling and rarefaction of small cerebral vessels.³⁷ These changes can also lead to microvascular brain damage, which manifests as white matter hyperintensities, brain microbleeds, and lacunar infarctions.³⁸ Microvascular injuries may or may not result in cognitive impairment, including dementia.³⁷ Another pathway would be endothelial dysfunction, which, through oxidative stress and inflammation, can affect the brain's microcirculation, in turn leading to ischemia, microvascular hemorrhage,³⁹ and abnormal permeability of the blood-brain barrier.¹⁵ Decreased brain perfusion, nutrition, and clearance of toxic products would be compromised, potentially resulting in neurodegeneration and cognitive dysfunction.^{40,41}

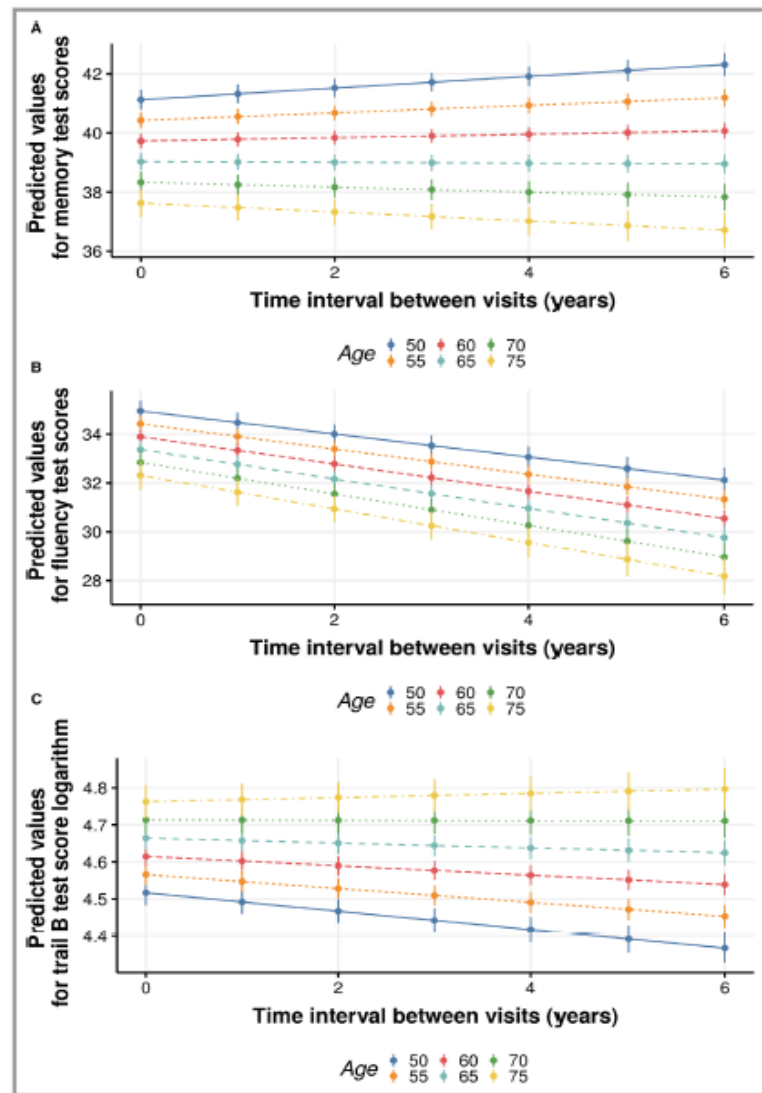


Figure 3. Predicted values (95% CI) of Memory Test (A), Verbal Fluency Test (B), and Trail B Test (C) performance, according to age at the baseline (in years), in time interval between visits, after adjustments. ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) (2008–2010 and 2012–2014) data were used. Predicted values are values of the dependent variable based on the estimated regression coefficients (mean ratios observed in the regression) and a prediction about the values of the independent variables. Time interval between visits represents an individual's interval between study assessments (waves 1 and 2).

Cognitive function is usually poorer in old age,^{18,41,42} but the speed of its decline seems to vary for different domains or cognitive abilities.¹⁹ Verbal skills, general knowledge, and numerical skills seem to decline slower¹⁸ than other cognitive abilities, such as memory,⁴³ which usually begins to decline at middle age.⁴¹ Although our sample was relatively young, and we compared only 2 consecutive visits, statistically significant interactions between age and time were found for all cognitive tests, confirming that older participants at the baseline had a poorer longitudinal trajectory in all cognitive abilities in this short follow-up time. This study's findings concur with those of the ELSA (English Longitudinal Study of Aging), in which memory, executive function, and processing speed significantly declined over 8 years of follow-up, most markedly in older participants.¹⁹

The strengths of this study include a large study population from a middle-income country, high compliance rate, relatively young age, and evaluation of different cognitive abilities. We used the cf-PWV, the gold standard method for measuring aortic stiffness, and a robust statistical model that considers the hierarchical structure of the data and allows for the analysis of unbalanced and/or unevenly spaced longitudinal data over time. The hierarchical structure of the data allows us to consider the fact that observations between individuals are independent, but repeated measures of the same individual are dependent and correlated errors. The mixed models allow for a more adequate modeling of the covariance matrix (error correlation structure).^{44,45} Most studies on this subject used a linear regression model,^{9,14,16,46} ignoring this correlation, thus generating less reliable results. In particular, the estimates of the SEs of the coefficients of the model are vitiated.^{30,45}

One key limitation of this study is the fact that measurements referred to only 2 visits within a relatively short time interval. Moreover, in some cases, only a single measurement of cf-PWV was performed, hampering our ability to investigate the association between concomitant changes in cf-PWV and cognitive function over time. This study's analysis also included individuals who failed to complete the Trail B Test, assuming that they took 1 second longer than the maximum time taken by their counterparts of the same sex, age, and schooling group. This strategy has the advantage of including in the analysis individuals whose performances were clearly worse than those of the participants who completed the test, but this time is likely to be underestimated.

Although the participants generally demonstrated a relatively high performance in all tests observed at the baseline, the participants were not evaluated to rule out dementia and stroke before taking part in the study. Therefore, it cannot be guaranteed that this analytical sample did not include individuals with stroke or cognitive

impairment. On the other hand, the high cognitive performance at the baseline may have produced a ceiling effect and hindered our ability to detect positive changes in the test scores of younger people. In addition, cognition is a comprehensive term that refers to several higher-order behavioral skills,⁴⁷ and the tests analyzed in this study embrace few mental abilities. Thus, because the ELSA-Brasil test battery is limited, we could not fully investigate important domains of cognitive performance that might be affected by cf-PWV. Finally, our results are based on 2 waves of testing, and hence do not allow testing curvilinear changes in cognition over time, as reported in the BLSA for cf-PWV and memory.⁸

The retention rate at wave 2 was high (94.1%); however, among the participants eligible for this study, 509 chose not to participate. Lost individuals were older, with a lower schooling level and a higher prevalence of hypertension and diabetes mellitus than the participants. Although the losses were small, as these factors are associated with PWV and cognitive function decline, this may have contributed to underestimate the associations observed in the present study.

Our graphic analysis suggests that participants who were younger (aged ≤ 65 years) at the baseline showed improved performance in the Memory and Trail B Tests over time, whereas participants with a lower cf-PWV at the baseline (< 95 th percentile) only improved their performance in the Memory Test. The reapplication of these tests in a shorter time frame may lead to improved performance, particularly in the Memory Test, because of the learning effect.

To minimize the learning effect, in the follow-up visit, the 10 words of the Memory Test were presented in a different order. Flora (eg, trees, flowers, fruit, and vegetables) and letter (A) were used for verbal fluency tests in the second visit, instead of animals (eg, 4-legged animals, birds, fish, and insects) and letter (F) at the baseline. We do not believe that these changes have affected our results, as both flora and the letter (A) and animals and the letter (F) have broad and well-known vocabularies.

Conclusions

The results of this study, based on a large and unique sample from a middle-income country and a sophisticated statistical analysis, support that aortic stiffness and older age are associated with poorer longitudinal trajectory in different cognitive abilities, evaluated by 3 tests over a short time interval. There are still some gaps to fulfill in relation to cf-PWV and cognitive decline, which can only be addressed by a longer follow-up using a comprehensive battery of tests combined with a large sample.

Acknowledgments

We thank all ELSA-Brasil (Brazilian Longitudinal Study of Adult Health) participants for their valuable contribution to this study.

Sources of Funding

This work was supported by the Brazilian Ministry of Health (Department of Science and Technology) and the Ministry of Science, Technology, and Innovation (FINEP, Financiadora de Estudos e Projetos and CNPq, National Research Council) and Ministry of Education. S.T. Menezes received a postgraduate fellowship from the Brazilian Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel (CAPES), Finance Code 001. Drs Barreto, Mill, and Ribeiro are research fellows of CNPq, Brazil. ALPR and SMB were also supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa de Minas Gerais (FAPEMIG, Brazil; PPM-00428-17 and PPM-00274-17).

Disclosures

The disclosures are correct.

References

- Breteler MM. Vascular risk factors for Alzheimer's disease: an epidemiologic perspective. *Neurobiol Aging*. 2000;21:153-160.
- Hajjar L, Goldstein FC, Martin GS, Ouyyumi AA. Roles of arterial stiffness and blood pressure in hypertension-associated cognitive decline in healthy adults. *Hypertension*. 2016;67:171-175.
- Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: chicken or egg? *Hypertension*. 2014;64:210-214.
- Singer J, Trollor JN, Baune BT, Sachdev PS, Smith E. Arterial stiffness, the brain and cognition: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;15:16-27.
- Iulita MF, Noriega de la Colina A, Girouard H. Arterial stiffness, cognitive impairment and dementia: confounding factor or real risk? *J Neurochem*. 2017;144:527-548.
- Li X, Liu P, Ren Y, An J, Dong Y. Arterial stiffness and cognitive impairment. *J Neurol Sci*. 2017;380:1-10.
- Elias MF, Robbins MA, Budge MM, Abhayaratna WP, Dore GA, Elias PK. Arterial pulse wave velocity and cognition with advancing age. *Hypertension*. 2009;53:668-673.
- Waldstein SR, Rice SC, Thayer JF, Najjar SS, Scuteri A, Zonderman AB. Pulse pressure and pulse wave velocity are related to cognitive decline in the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Hypertension*. 2008;51:99-104.
- Poels MM, van Oijen M, Maltace-Raso FU, Hofman A, Koudstaal PJ, Witteman JC, Breteler MM. Arterial stiffness, cognitive decline, and risk of dementia: the Rotterdam study. *Stroke*. 2007;38:888-892.
- Watson NL, Sutton-Tyrrell K, Rosano C, Boudreau RM, Hardy SE, Simonsick EM, Najjar SS, Launer LJ, Yaffe K, Atkinson HH, Satterfield S, Newman AB. Arterial stiffness and cognitive decline in well-functioning older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2011;66:1336-1342.
- Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, Boutouyrie P, Giannattasio C, Hayoz D, Pannier B, Vlachopoulos C, Wilkinson I, Struijker-Boudier H. European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J*. 2006;27:2589-2605.
- Scuteri A, Lakatta EG. Bringing prevention in geriatrics: evidences from cardiovascular medicine supporting the new challenge. *Exp Gerontol*. 2013;48:64-68.
- Benetos A, Adamopoulos C, Bureau JM, Temmar M, Labat C, Bean K, Thomas F, Pannier B, Asmar R, Zureik M, Safar M, Guize L. Determinants of accelerated progression of arterial stiffness in normotensive subjects and in treated hypertensive subjects over a 6-year period. *Circulation*. 2002;105:1202-1207.
- Tsao CW, Himel JJ, Boiser AS, Larson MG, DeCarli C, Vasan RS, Mitchell GF, Seshadri S. Association of arterial stiffness with progression of subclinical brain and cognitive disease. *Neurology*. 2016;86:619-626.
- Zeki AI, Hazouri A, Newman AB, Simonsick E, Sink KM, Sutton Tyrrell K, Watson N, Satterfield S, Harris T, Yaffe K; Health ABC Study. Pulse wave velocity and cognitive decline in elders: the Health, Aging, and Body Composition study. *Stroke*. 2013;44:388-393.
- Scuteri A, Tesouro M, Guglielmi L, Lauro D, Fini M, Di Daniele N. Aortic stiffness and hypotension episodes are associated with impaired cognitive function in older subjects with subjective complaints of memory loss. *Int J Cardiol*. 2013;169:371-377.
- Benetos A, Wafar G, Hanon O, Salvi P, Fanin F, Toulza O, Manckoundia P, Agnoletti D, Labat C, Gautier S; PARTAGE Study Investigators. Pulse wave velocity is associated with 1-year cognitive decline in the elderly older than 80 years: the PARTAGE study. *J Am Med Dir Assoc*. 2012;13:239-243.
- Deary IJ, Corley J, Gow AJ, Harris SE, Houllihan LM, Marioni RE, Perle L, Rafnison SB, Starr JM. Age-associated cognitive decline. *Br Med Bull*. 2009;92:135-152.
- Zarinotto P, Batty GD, Allerhand M, Deary IJ. Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *J Epidemiol Community Health*. 2018;72:685-694.
- Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina Mdel C, Mota EL, Passos VM, Schmidt MI, Szklo M. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012;175:315-324.
- Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, Aquino EM, Passos VM, Matos SM, Molina Mdel C, Carvalho MS, Bensenor IM. Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil). *Int J Epidemiol*. 2015;44:68-75.
- Batista JA, Galati L, Barreto SM, Galery ARP, Passos VMA. Reliability of cognitive tests of ELSA-Brasil, the Brazilian longitudinal study of adult health. *Dement Neuropsychol*. 2013;7:367-373.
- Bertolucci PHF, Okamoto IH, Toniolo Neto J, Ramos LR, Brucki SMD. Desempenho da população brasileira na bateria neuropsicológica do Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). *Rev Psiquiatr Clin (São Paulo)*. 1998;23:80-83.
- Morris JC, Heyman A, Mohs RC, Hughes JP, van Belle G, Fillenbaum G, Mellits ED, Clark C. The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD), part I: clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*. 1989;39:1159-1165.
- Lezak MD. *Neuropsychological Assessment*. New York: Oxford University Press; 2004.
- Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac AM, Target R, Levy B. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement: validation and clinical application studies. *Hypertension*. 1995;26:485-490.
- Mill JG, Pinto K, Griep RH, Goulart A, Foppa M, Lotufo PA, Maestri MK, Ribeiro AL, Andreão RV, Dantas EM, Oliveira I, Fuchs SC, Cunha Rde S, Bensenor IM. Medical assessments and measurements in ELSA-Brasil. *Rev Saude Publica*. 2013;47:54-62.
- The IPAQ Research Committee. Guidelines for data processing and analysis of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ)-short and long forms. 2005. Available at: <http://www.ipaq.ki.se>. Accessed May 18, 2018.
- NIAAA. What is a standard drink? National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA). <https://www.niaaa.nih.gov/alcohol-health/overview-alcohol-consumption/what-standard-drink>. Accessed April 18, 2019.
- Fausto MA, Carneiro M, Antunes CM, Pinto JA, Colosimo EA. Mixed linear regression model for longitudinal data: application to an unbalanced anthropometric data set. *Cad Saude Publica*. 2008;24:513-524.
- Cnaan A, Laird NM, Slator P. Using the general linear mixed model to analyse unbalanced repeated measures and longitudinal data. *Stat Med*. 1997;16:2349-2380.
- Molenberghs G, Verbeke G. A review on linear mixed models for longitudinal data, possibly subject to dropout. *Stat Model*. 2001;1:235-269.
- Diggle P, Liang K-Y, Zeger SL. *Longitudinal Data Analysis*. New York, NY: Oxford University Press. 1994;5:13.
- O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1-13.
- Kaez BM, Rong J, Larson MG, Hamburg NM, Vita JA, Levy D, Benjamin EJ, Vasan RS, Mitchell GF. Aortic stiffness, blood pressure progression, and incident hypertension. *JAMA*. 2012;308:875-881.

36. Mitchell GF. Effects of central arterial aging on the structure and function of the peripheral vasculature: implications for end-organ damage. *J Appl Physiol*. 2008;105:1652–1660.
37. Mitchell GF, van Buchem MA, Sigurdsson S, Gotal JD, Jonsdottir MK, Kjartansson O, Garcia M, Aspelund T, Harris TB, Gudnason V, Launer LJ. Arterial stiffness, pressure and flow pulsatility and brain structure and function: the Age, Gene/Environment Susceptibility-Reykjavik study. *Brain*. 2011;134:3398–3407.
38. Pase MP, Herbert A, Grims NA, Pippingas A, O'Rourke MF. Arterial stiffness as a cause of cognitive decline and dementia: a systematic review and meta-analysis. *Intern Med J*. 2012;42:808–815.
39. Scuteri A, Nilsson PM, Tzourio C, Redon J, Laurent S. Microvascular brain damage with aging and hypertension: pathophysiological consideration and clinical implications. *J Hypertens*. 2011;29:1469–1477.
40. Sadekova N, Iulita MF, Vallerand D, Muhire G, Bourmoum M, Cbing A, Girouard H. Arterial stiffness induced by carotid calcification leads to cerebral gliosis mediated by oxidative stress. *J Hypertens*. 2017;36:286–298.
41. Hedden T, Gabrieli JD. Insights into the ageing mind: a view from cognitive neuroscience. *Nat Rev Neurosci*. 2004;5:87–96.
42. Deary IJ. Intelligence. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:453–482.
43. Horn JL, Cattell RB. Age differences in fluid and crystallized intelligence. *Acta Psychol (Amst)*. 1967;26:107–129.
44. Van der Elst W, Molenberghs G, Van Boxtel MP, Jolles J. Establishing normative data for repeated cognitive assessment: a comparison of different statistical methods. *Behav Res Methods*. 2013;45:1073–1086.
45. Pinheiro J, Bates D. LME and nLME: mixed effects models methods and classes for S and S Plus. *PC Windows*. 1995;96:1–35.
46. Scuteri A, Tessaro M, Appoloni S, Preziosi F, Brancati AM, Volpe M. Arterial stiffness as an independent predictor of longitudinal changes in cognitive function in the older individual. *J Hypertens*. 2007;25:1035–1040.
47. Elias MF, Torres RV, Davey A. Clinical trials of blood pressure lowering and antihypertensive medication: is cognitive measurement state-of-the-art? *Am J Hypertens*. 2018;31:631–642.

ANEXO

Aprovação do ELSA-Brasil na Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP)

Fls. n° 109
Rubrica fMINISTÉRIO DA SAÚDE
Conselho Nacional de Saúde
Comissão Nacional de Ética em Pesquisa

CARTA Nº 976 CONEP/CNS/MS

Brasília, 04 de agosto de 2006.

Senhora Coordenadora,

Tendo a CONEP recebido desse CEP o projeto de pesquisa "*Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA*" Registro CEP-HU/USP 659/06 - CAAE 0016.1.198.000-06, Registro Sipar MS: nº 25000.083729/2006-38, Registro CONEP nº 13065, verifica-se que:

Trata-se de protocolo a ser desenvolvido por consórcio vencedor da Chamada Pública DECIT/MS/FINEP/CNPq que foi constituído por sete instituições de ensino superior e pesquisa de seis estados, das regiões Nordeste (Universidade Federal da Bahia), Sudeste (FIOCRUZ/RJ, USP, UERJ, UFMG e UFES) e Sul (UFRS). Será um estudo de coorte de 15 mil funcionários de instituições públicas com idade igual ou superior a 35 anos. A coorte será acompanhada anualmente para verificação do estado geral e, a cada três anos, será chamada para avaliações mais detalhadas que incluem exames clínicos. Os sujeitos de pesquisa serão entrevistados por pessoas treinadas e certificadas e os exames serão realizados por profissionais de saúde. O estudo tem como objetivos principais: estimar a incidência do diabetes e das doenças cardiovasculares e estudar sua história natural; investigar associações entre fatores biológicos, comportamentais, ambientais, ocupacionais, psicológicos e sociais relacionados a essas doenças e complicações decorrentes, buscando compor modelo causal que contemple suas inter-relações; descrever a evolução temporal desses fatores e os determinantes dessa evolução; identificar modificadores de efeito das associações observadas; identificar diferenciais nos padrões de risco entre os centros participantes que possam expressar variações regionais relacionadas a essas doenças no país. Dentre os objetivos secundários consta "*estocar material biológico, para estudos futuros com diversos tipos de marcadores relacionados à inflamação, coagulação, disfunção endotelial, resistência à insulina, obesidade central, estresse e fatores de risco tradicionais, bem como prover a extração de DNA para exames genéticos futuros*". De acordo com informação da pág. 11 do protocolo, item "coleta de sangue", as amostras de sangue serão estocadas para

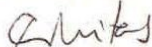
Fls. nº 110
 Rubrica f

Cont. Carta CONEP nº 976/2006

exames adicionais e formação de banco de DNA. Haverá um laboratório central que fará as "determinações básicas do estudo em amostras encaminhadas pelos centros de investigação", as "determinações simples" serão feitas nos próprios laboratórios. O banco de material biológico está em fase de planejamento com local e coordenador a serem definidos.

Diante do exposto, embora nos objetivos do estudo verifica-se que haverá também pesquisa genética, pelas informações do protocolo tal pesquisa não será realizada no momento, não estando descrito ainda (nem no protocolo, nem no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido-TCLE) os procedimentos para tal. Portanto, nesse primeiro momento do estudo não se trata de projeto da área temática especial "genética humana" (Grupo I), conforme registrado na folha de rosto, mas sim, do grupo III. Nesse caso, a aprovação ética é delegada ao Comitê de Ética em Pesquisa da instituição, devendo ser seguido o procedimento para projetos do grupo III, conforme o fluxograma disponível no site : <http://conselho.saude.gov.br> e no Manual Operacional para CEP. Não cabe, portanto, a referência a CONEP no 3º parágrafo da pág. 1 e no 6º parágrafo da pág.2 do TCLE. Evidenciamos, entretanto, que o armazenamento e utilização de materiais biológicos humanos no âmbito de projetos de pesquisa está regulamentado pela Resolução CNS 347/2005 e que o projeto em questão deve incluir as determinações dessa resolução. Quando for elaborado o protocolo para os estudos genéticos, deverá também ser cumprida a Resolução CNS 340/04 incluindo obtenção de TCLE específico. Em se tratando de pesquisa com funcionários de instituições públicas, cabe ressaltar o disposto no item IV.3 "b" da Res. 196/96.

Atenciosamente,



CORINA BONTEMPO DUCA DE FREITAS
 Secretária Executiva da
 COMISSÃO NACIONAL DE ÉTICA EM PESQUISA

À Sua Senhoria
 Sr(a) Maria Teresa Zulini da Costa
 Coordenadora Comitê de Ética em Pesquisas
 Hospital Universitário da Universidade de São Paulo - HU/USP
 Av. Profº Lineu Prestes, 2565
 Cidade Universitária São Paulo
 Cep:05.508-900

C/ cópia para os CEPs: UFBA, FIOCRUZ/RJ, UERJ, UFMG, UFES e UFRS